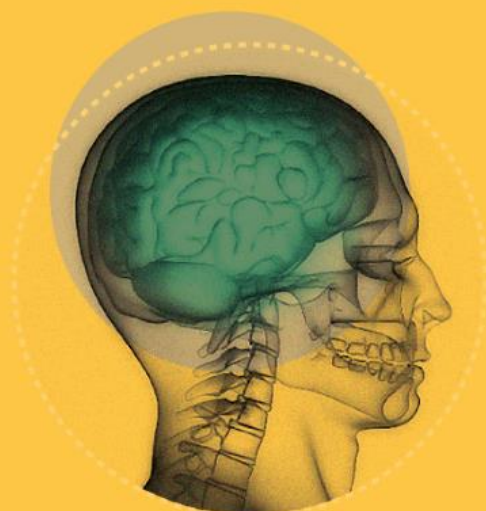


Encefalopatía diabética

De la biología celular a la clínica

Bases fisiopatológicas y propuestas
terapéuticas no farmacológicas



Gustavo Díaz Gerevini, Gastón Repossi
y Paula Szafryk de Mereshian (Eds.)

Encefalopatía Diabética De la Biología Celular a la Clínica (Bases Fisiopatológicas y

Propuestas Terapéuticas no Farmacológicas)

Primera edición

Autores: Gustavo Díaz, Gastón Repossi, Paula Szafryk de Mereshian

Queda prohibida toda reproducción parcial o total, mediante cualquier medio, excepto en los casos que el autor lo autorice debidamente, por escrito.

Hecho el depósito que prevé la Ley 11.723

Publicado en Córdoba - Argentina

Printed in Argentina.

Dedicado al Prof Dr Benito Monis, Prof Dr Marcos Solmesky y Prof Aldo Eynard

Agradecimiento

A Camila Matus y los miembros del comité de Gerontología de la Sociedad Argentina de Diabetes, Fabio Lombardo, Lucía Poggio, Analía Cagide, Aidilio Fabiano, Mario Pisarenco, Isabel Cavani, Teresa Cavani, Haydee Rodriguez, Hector Cutuli, Mónica Gonzalez

ISBN 978-987-707-196-2

Editado por la Editorial de la Universidad Nacional de
Cordoba. Cordoba 2019

Autores

Editores

- Díaz-Gerevini Gustavo Tomás
Doctor en Medicina y Cirugía-Universidad Nacional de Córdoba (UNC)
Magister en Gerontología UNC
Profesor Asistente Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba
Magister en Gerontología-UNC
Especialista en Geriatria
Experto en Diabetes
- Repossi Marquez Gastón
Doctor en Biología-UNC
Profesor Adjunto Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba
- Prof.Dra Paula Szafryk de Mereshian
Doctora en Medicina y Cirugía-UNC
Especialista en Endocrinología
Jefa del Servicio de Endocrinología Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba- UNC.

Revisor

- Prof Dr Ricardo Fretes
Profesor Titular Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba

Colaboradores

Diabetes Clínica e Investigación Básica

- Prof Dr.Dain Lehner Alejandro
Doctor en Medicina y Cirugía-Universidad Nacional de Córdoba (UNC)
Especialista en Diabetes
Profesor Asistente Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas-UNC.
- Prof DraFinocchietto Paola
Especialista en Medicina Interna y Diabetes
Hospital de Clínicas UBA

Graciela Fuentes
Presidenta de la Sociedad Argentina de Diabetes

Investigación Básica

- Prof Dra. Cristina Beatriz Lopez
Doctora en Medicina y Cirugía-UNC
Profesora Asistente de la Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba
- Prof. Dra. Patricia Quiroga
Doctora en Ciencias de la Salud
Profesora Adjunta de la Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de

Actividad Física

- Trajtenberg Pablo
Gran Máster de Taekwon-do
- Casero Gastón
Prof en Educación Física
Sabonim de Taekwon-do
- Melian Nestor
Sabonim de Taekwon-do

Psicología

- Wilson Victoria
Lic en Psicología
- Campanella Cintia
Lic en psicología
Avila María Belen
Lic en Psicología

Nutrición

- Prof. Dra. Lic. en Nutrición Gabriela Reartes
Profesora Titular de la Cátedra e Evaluación Nutricional de la Escuela de Nutrición FCM-UNC

Epidemiología

- Prof. Dra. María del Pilar Díaz
Prof Titular de Bioestadística de la Escuela de Nutrición de la Facultad e Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba

Ilustraciones

Mario Puebla

Actividades de Apoyo

- Yanet Alvarez Yañez
Lic en Bioquímica
Instituto de Biología Celular Facultad de Ciencias Médicas UNC
- Ingeniero Boetto Nestor
Instituto Nacional en Ciencias en la Salud
- Miembros de la Fundación Grupo de Amigos de los Diabéticos:
Sra. Cristina Parra, Sr. Orlando Baigorria, Sra. Carmen Camino, Sr. Juan Carlos Bo,
Carlos Fedeliy José Goncalvez.
- Laboratorio Dr Santiago Priotto
Bioq Cristina Díaz
Bioq Daniela Rossi
- Bioterio Clarisa Lagares
Verónica Díaz
Sonia Alza

Prólogo

Certezas y Dudas

Los autores

Este libro cuenta la historia de la experiencia de un grupo de personas que notaron un problema de salud y buscaron la posibilidad de solucionarlo.

Un médico clínico detectó que muchas personas luego de varios años de tener diabetes presentaban disminución de la memoria, desorientación y alteración del equilibrio. Luego de encontrar escasa información que le permitiera comprender qué les estaba pasando y cómo ayudar a sus pacientes, con esta inquietud decidió acercarse al Instituto de Biología Celular de la Universidad Nacional de Córdoba en el que hace algunas décadas atrás realizó parte de su formación profesional. Esta iniciativa creció e impulsó la conformación de un gran equipo de trabajo que unió los saberes propios de quienes tienen experiencia en diabetes porque la viven en sus cuerpos, los familiares que conviven con ellos, los médicos que los tratan, los investigadores que buscan nuevas soluciones y un gran grupo de personas que colaboran con sus saberes en el marco de la Universidad Nacional de Córdoba y una ONG, la Fundación Grupo de Amigos de los Diabéticos de Villa Carlos Paz. La conformación de este equipo necesitó de que diferentes ámbitos de la sociedad se pusieran de acuerdo en un objetivo: saber que le pasa al cerebro de las personas mayores con diabetes y buscar soluciones para mejorar su calidad de vida.

Tras más de 9 años de trabajo y de la suma del esfuerzo de todos estos actores fue naciendo este texto. La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba con su Instituto de Biología Celular y la Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología, el CONICET y la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la UNC brindaron el apoyo académico y logístico para la investigación básica. La Fundación Grupo de Amigos de los Diabéticos participó activamente en el desarrollo de este trabajo. La Secretaría de Extensión Universitaria apoyó las actividades de devolución a la comunidad y finalmente la Editorial de la UNC nos permitió ampliar la divulgación del trabajo realizado por este grupo, variado e interdisciplinario, de personas e instituciones.

Así mundos aparentemente diferentes, parte de la comunidad de Villa Carlos Paz y de la Universidad Nacional de Córdoba se unieron en pos de un fin común. Los pacientes fueron y son parte activa del equipo, de ellos surge la necesidad y la información clínica, la investigación de laboratorio nos brindó datos que no se pueden recabar en las personas. Este proceso permitió diseñar estrategias y herramientas terapéuticas accesibles y fundamentadas para ayudar a las personas con este problema de salud, respondiendo así a la demanda social inicial de este grupo.

En la primera parte del libro se introduce en el conocimiento del sistema nervioso central (SNC), su morfología, histología y funcionamiento. La segunda parte se enfoca en procesos fisiopatológicos que afectan al SNC, incluido los propios del envejecimiento, sus bases

celulares y moleculares. También se desarrolla la relación de la diabetes con enfermedades neurocognitivas y se profundiza en la afectación del SNC en la diabetes tipo 2, entendiéndola como una patología con características propias y complejas, denominada encefalopatía diabética, a la cual se la debe asociar con los cambios ocasionados por el envejecimiento. Se incluyen datos de trabajos experimentales propios sobre tratamientos de la encefalopatía diabética con productos nutracéuticos. En la tercera parte presentamos un enfoque y herramientas terapéuticas pensadas para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen este tipo de problemas de salud, conservar sus capacidades cognitivas, motoras y su independencia funcional, plasmado en el “Programa Aprendiendo a Vivir”.

Los autores

Nota los lectores observarán, temas repetidos, ciertas reiteraciones. La idea es que algunos capítulos puedan tener una lectura aislada, sin perder el contexto del libro.

Capítulo 1 Histoarquitectura del Hipocampo

El hipocampo, denominado por su similitud estructural con un caballito de mar, es un componente crucial del sistema límbico, indispensable para la adquisición y consolidación de la memoria y la navegación espacial (1,2). Está compuesto por cuatro subregiones morfológicamente diferentes: el giro dentado (DG), el asta o cuerno de Amón (CA), presubiculo y subículo (3). De acuerdo con el tamaño morfológico y la apariencia de las principales células glutamatérgicas, que son uno de los tipos celulares clave de los circuitos del hipocampo, el CA se puede dividir además en cuatro regiones principales: CA1, CA2, CA3 y CA4 (4). Hay dos sistemas de circuitos sinápticos entre el hipocampo y la corteza entorrinal, los circuitos trisinápticos y monosinápticos (Figura 1). El primer sistema está formado de manera prominente por las subregiones DG y CA. Los axones densos que se originan en las capas II y III de la corteza entorrinal (CE) forman la vía perforante, que forma las sinapsis glutamatérgicas en las dendritas de las células granulares del DG. Los axones de las células granulares del DG forman el tracto de fibra musgoso, proyectando a las células piramidales CA3 cuyos axones otra vez constituyen la vía colateral de Schaffer que, en última instancia, se proyecta hacia la CE. Siguiendo este ciclo principal, la entrada sensorial inicialmente recibida de otras partes del cerebro es procesada y consolidada por el hipocampo y regresa a la CE afectando la actividad de todo el cerebro. En términos del circuito monosináptico, los axones dispersos de la CE se proyectan directamente a la subregión CA1 o CA3 (5).

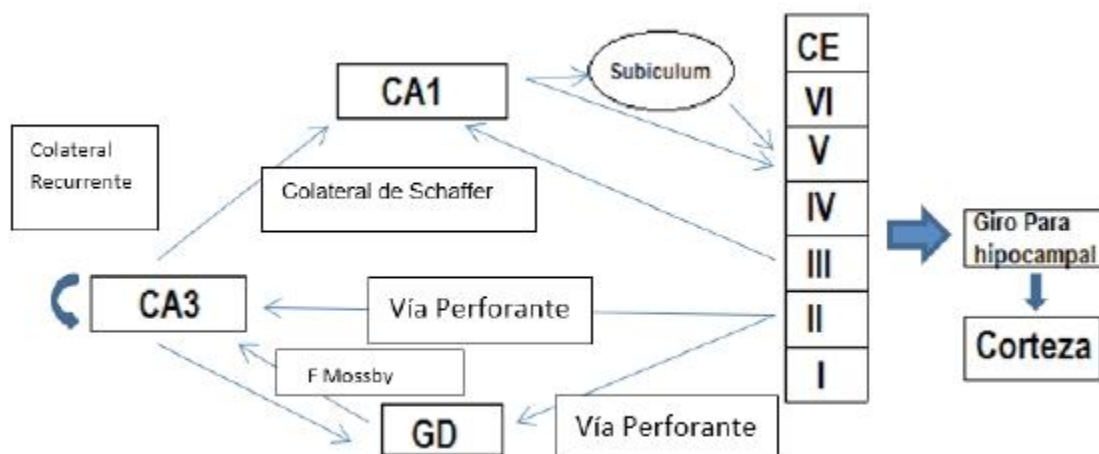


Fig. 1 Esquema de la conexiones del Hipocampo

En la Fig 1 se ilustran las rutas monosináptica y trisináptica en el hipocampo. La ruta monosináptica consiste en una proyección directa de la CE a CA1 o CA3, mientras que la vía trisináptica consiste en proyecciones secuenciales desde EC a DG, CA3, y luego a CA1. EC: corteza entorrinal; DG: giro dentado; CA: cornu ammonis (1).

El hipocampo desempeña un papel crucial en la conversión de recuerdos a corto plazo en recuerdos a largo plazo (6,7) mediante el procesamiento de nuevos recuerdos y su almacenamiento temporal antes del almacenamiento permanente en la corteza. El hipocampo es importante para este almacenamiento temporal y la recuperación de la memoria de miedo contextual durante hasta 2-3 semanas después del aprendizaje (8). DG es el primer objetivo de los circuitos trisinápticos del hipocampo. Se estima que cada célula granular dentado entra en contacto con aproximadamente 12 neuronas piramidales CA3, luego se comunica con aproximadamente 40-60 neuronas piramidales vecinas y 20-30 células inhibitorias adyacentes (9,10). Esto sirve como amplificación de la respuesta neuronal

dentro del hipocampo. Hace tiempo que se sabe que la vía DG-CA3 participa en la adquisición y consolidación de la memoria espacial en la tarea del laberinto acuático de Morris (MWM) (11,12). La investigación en animales con lesiones en la DG ha demostrado el papel crucial de esta subregión en la formación de memoria asociativa (13, 14) y en la discriminación de patrones similares (15).

1.1 Histología

No hay acuerdo sobre el número y la identidad de las especies neuronales en la corteza cerebral. Esto se debe en parte a la falta de acuerdo sobre los criterios de lo que es necesario para definir un tipo de célula, y consecuentemente diferentes autores usan criterios parciales o conjuntos de datos no superpuestos para estudiar la misma o una mezcla de varias poblaciones neuronales. La falta de una definición adecuada de los tipos de células se debe principalmente al pequeño número de células y áreas corticales estudiadas de manera integral, a pesar de la disponibilidad de métodos de valor comprobado de larga data (16).

Ramón y Cajal, Szentagothai y otros autores elaboraron la hipótesis de que las neuronas con diferentes formas tienen papeles distintos en la corteza. La evidencia de que la forma neuronal es indicativa del papel provino de la identificación de neurotransmisores, p. GABA a través de la demostración inmunocitoquímica de glutamato descarboxilasa (GAD) en neuronas dendríticas lisas y su ausencia de células piramidales (17). Otro predictor de roles distintos es la ubicación diferencial y altamente selectiva de las sinapsis de salida en las neuronas objetivo (18). El uso de medidas biofísicas, patrones de expresión de proteínas implicadas en señalización celular y, más recientemente, patrones de activación in vivo han demostrado ser útiles para definir tipos de células (19). Probablemente todas las células corticales pueden ser reconocidas por:

1. Distribución de sinapsis de entrada y salida, específica para el área del cerebro y el área celular,
2. Expresión de proteínas implicadas en la señalización celular,
3. Propiedades intrínsecas de la membrana que reflejan la expresión de las proteínas del canal iónico,
4. Distribución temporal de la acción in vivo.

Los problemas para analizar las áreas corticales son muchas poblaciones de axones de entrada y varias poblaciones distintas de neuronas receptoras se mezclan en el espacio, haciendo que las conexiones sinápticas sean difíciles de predecir. El área cortical con población neuronal heterogénea y el menor número de entradas extrínsecas es probablemente el área CA1. La alineación de los somas y las dendritas de las células piramidales en capas definidas y la segregación laminar de gran parte de las entradas extrínsecas e intrínsecas proporcionan la mejor oportunidad para definir las relaciones sinápticas de distintos tipos de células y el circuito cortical básico.

Las células piramidales pueden ser al menos tres grupos distintos, que no necesariamente comparten las mismas entradas y propiedades de respuesta. En la capa compacta del estrato piramidal al lado del estrato radial, son débilmente inmunopositivos para la calbindina y son más pequeños que las células piramidales dispuestas más libremente hacia el estrato oriens, que son calbindin inmunonegativas (20). El tamaño del Soma generalmente está asociado con el tamaño de la arborización axonal. Otra población de células piramidales se encuentra en el estrato radial (21), algunas de ellas en el límite con el estrato lacunosum-moleculare. Estas células son distintas de las otras dos poblaciones porque se proyectan de forma única al bulbo olfatorio accesorio (22) y las otras dos poblaciones tienen colaterales de axones locales también dentro del estrato radial, además de str. oriens.

Al menos hay cinco entradas glutamatérgicas significativas en las células piramidales CA1 (figura 1): de las células piramidales CA3, las células piramidales corticales entorhinales, el tálamo, las células piramidales CA1 y la amígdala. Sus interacciones espacio-temporales y la modulación son la clave para explicar el papel de esta área cortical. La mayor entrada glutamatérgica extrínseca al área CA1 es de las células piramidales CA3 ipsi y contralaterales que terminan en el estrato radial y oriens, con un corte agudo en el borde radiatum-lacunosum-moleculare. Esta entrada tiene

una organización topográfica, ya que las pirámides CA3 más cercanas al área CA1 inervan solo el estrato oriens, mientras que las más cercanas al hilus dentate inervan solo el estrato radiatum (23). De forma paralela, las dendritas basales y apicales de las células piramidales e interneuronas con dendritas restringido a str. oriens o radiatum reciben la entrada de diferentes células piramidales CA3 individuales.

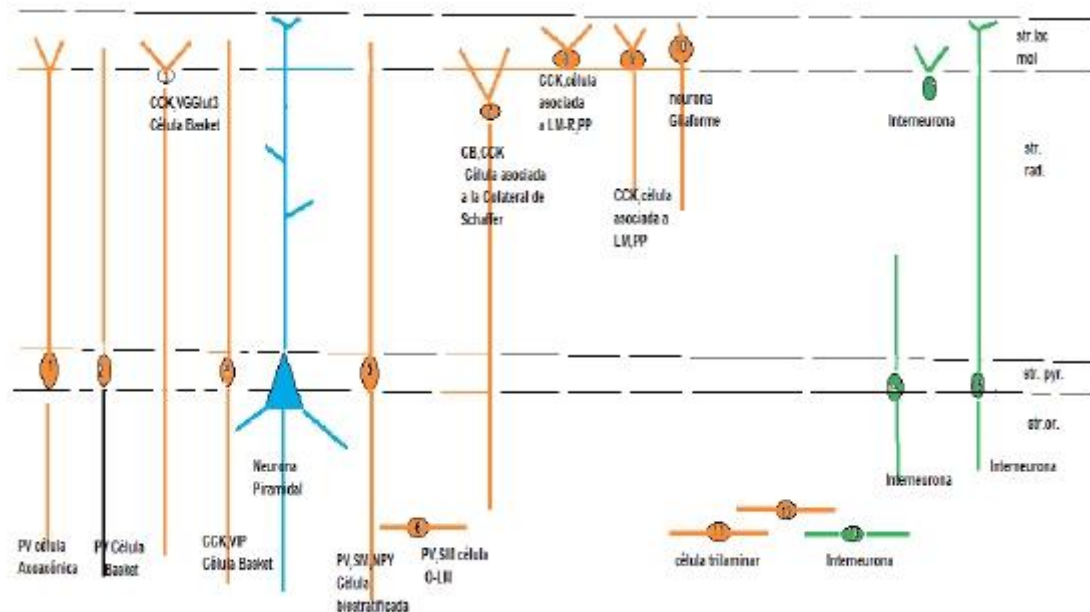


Fig. 2 Área CA1 del hipocampo.

Las células piramidales están inervados al menos por 12 tipos de interneuronas GABAérgicas y 4 tipos de interneuronas específicas. Somas y dendritas de las interneuronas que inervan las células piramidales están en naranja, las que conservan principalmente o exclusivamente otras interneuronas en rosa. Axones en verde y la zona de terminación principal de la sinapsis GABAérgica en marrón. CB: calbindina; CR: calretinina; LM-PP: lacunosum-moleculare-perforantpath; LM-R-PP: lacunosum-moleculare-radiatum-perforant ruta de acceso; m2: tipo de receptor muscarínico 2; NPY: neuropéptido tirosina; PV: parvalbumina; SM: somatostatina; VGLUT3: transportador de glutamato vesicular 3 (24).

En el estrato lacunosum-moleculare, los mechones dendríticos distales de las células piramidales están inervados por el aporte glutamatérgico de la corteza entorrinal (25) y por la entrada talámica, principalmente del núcleo reuniens (26). Estas vías también inervan las interneuronas. Hay una entrada entorrinal importante para el estrato oriens, pero no se sabe si estos axones se originan en las mismas poblaciones de células entorrinales que inervan principalmente el str. lacunosum-moleculare. Los objetivos sinápticos de los botones de los axones entorrinales fuera de str. lacunosum-moleculare son desconocidos. Algunas de estas fibras se dirigen radialmente y pasan a través de la capa piramidal, luego se unen a los axones en str. lacunosum-moleculare y también hacen sinapsis en str. radiatum (24).

La cuarta entrada glutamatérgica proviene de las colaterales de las células piramidales CA1, la mayoría forman botones en el estrato oriens, inervando las dendritas basales piramidales (27) y las interneuronas (28). La quinta entrada, probablemente glutamatérgica y terminaría principalmente en el estrato oriens, proviene de la amígdala con objetivos sinápticos aún desconocidos (29).

Las interneuronas GABAérgicas muestran diferencias laminares bien reconocibles en sus arborizaciones dendríticas y axonales, Ramon y Cajal reconoció células especializadas, más tarde llamadas células de cesta, con axones cortos arborizando entre los cuerpos celulares de células piramidales en el hipocampo, la primera neurona inhibidora identificada en el cerebro. Andersen et al. (30) describieron la organización laminar de los axones mediante mediciones de potencial de campo in vivo y intracelulares concluyendo que el efecto de las células de cesta era hiperpolarizante.

1.2 Diversidad de interneuronas

Se observa en la Fig 1 un esquema las diferentes clases de interneuronas en el sitio de terminación desde el segmento inicial del axón hasta las dendritas más distales de las células piramidales. Todas las células no piramidales se denominarán interneuronas, independientemente de si su axón permanece o sale del área CA1. Existen casi 12 tipos de innervación interna, principalmente dominios específicos de células piramidales y cuatro tipos de interneuronas innervando otras interneuronas.

1.2.1 Principales tipos celulares

- (A) Célula axoaxonica (parvalbúmina (PV) +). Proporciona sinapsis GABAérgicas exclusivamente a los segmentos iniciales del axón de hasta 1200 células piramidales (23; 31) que actúan sobre los receptores GABAA (32) que incluyen: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 2/3$ y subunidades $\gamma 2$ (24). En la mayoría, pero no en todos los casos, las células axoaxónicas pueden reconocerse a partir de la forma de los segmentos terminales del axón, pero, sin examen microscópico de electrones, las células no se pueden distinguir de las células de cesta positivas de parvalbúmina. la expresión de la parvalbúmina en el soma, dendritas y terminales es común con algunas de las células de la cesta, no se ha informado de ningún marcador molecular para separar las células axoaxónicas y PV + de la cesta (33). Las dendritas radiales de las células axoaxónicas forman una penacho en str. lacunosum-moleculare que las dendritas de cesta o células bistratificadas (34).
- (B) Célula en cesta (PV +, CCK -). Proporciona sinapsis GABAérgicas a los somatas y dendritas proximales de células piramidales, así como a otras células de canasta PV +, interneuronas y formas autapses (35). Actúa sobre los receptores postsinápticos de GABAA (36) principalmente de la subunidad $\alpha 1$ que contiene el tipo (37). La cinética de respuesta postsináptica de las células PV + interconectadas asegura la sincronización de alta frecuencia (38,39). El eje axonal puede estar restringido a la capa piramidal o propagación en diversos grados a str. oriens y radiatum con el cambio consecuente en la proporción de sinapsis de salida en las dendritas (36).
- (C) Célula en cesta (CCK +, VIP +, transportador de glutamato vesicular 3 (VGLUT3) -, PV-). Proporciona sinapsis GABAérgicas a las dendritas y somatas proximales de las células piramidales como células CCK + y otras interneuronas (40). Actúa sobre los receptores postsinápticos de GABAA (36) principalmente de la subunidad $\alpha 2$ (41). Su eje axonal puede estar restringido a la capa piramidal o extenderse en diversos grados a str. oriens y radiatum. La expresión combinada de VIP y CCK define la clase, ya que VIP y VGLUT3 se encontraron mutuamente excluyentes en CCK + interneuronas, es probable que existan dos tipos de CCK + de cesta (42,43). Las dendritas radiales entran en str. lacunosum-moleculare, pero raramente rama (36).
- (D) Célula en cesta (CCK +, VGLUT3 +, VIP-, PV-). VGLUT3 y expresión VIP, y la presencia de un transportador vesicular diferenciado entre (C) y (D) (42). VGLUT3 es una proteína que parece expresarse mediante una clase única de neurona GABAérgica.
- (E) Célula bistratificada (PV +, somatostatina +, NPY +, subunidad $\alpha 1$ del receptor GABAA +, CCK-). El eje axonal coincide con la distribución en str. oriens y radiatum de la vía colateral, comisural de Schaffer. Actúan sobre los receptores dendríticos de GABAA (44) que probablemente incluyan las subunidades $\alpha 5$ y $\gamma 2$, y también innervan las interneuronas, incluidas las células de la cesta (35). La expresión de la membrana plasmática de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABAA observada en preparaciones inmunocitoquímicas incluye las células bistratificadas y las células de canasta positivas de parvalbúmina (45, 46). Las dendritas radiales rara vez entran en la str. lacunosum-moleculare. Tres células con dendritas horizontales y células piramidales innervantes a través de las respuestas mediadas por el receptor GABAA se informaron como células orientadas-bistratificadas (O-Bi) del marcaje in vitro.
- (F) Células O-LM (PV +, somatostatina +, fuertemente mGluR1 α +, entrada presináptica mGluR7a decorada). Las dendritas horizontales en str. oriens y el axón mayormente distri-

buidos en str. lacunosum-moleculare los hace universalmente aceptados y les ha dado su nombre y se han informado de otras capas con salida axonal idéntica bajo diferentes nombres. Las células O-LM inervan las dendritas distales de las células piramidales a través de los receptores GABAA (47) y otras interneuronas. expresar niveles más bajos de PV que (A), (B) y (E) y un nivel excepcionalmente alto de mGluR1 α en la membrana extrasináptica combinada con un alto nivel de mGluR7 presináptico tanto en sus terminales de entrada glutamatérgica como GABAérgica (46).

(G) Célula asociada colateral de Schaffer (CCK +, calbindina +, somatostatina-, NPY-) .Células con cuerpo celular en el estrato radial y en el borde con lacunosum-moleculare, invasión piramidal de células apicales con menor grado, dendritas basales junto con el Schaffer las vías colaterales y comisurales, las interneuronas inervadas, incluidas otras células asociadas a Schaffer (36, 48). El eje axonal se asemeja a los de las células bistratificadas y O-bistratificadas, pero las últimas células son inmunopositivas para la somatostatina y la VP. Las dendritas están principalmente en str. radiatum pero puede ingresar a todas las capas, incluyendo los receptores alveus que activan postsinápticos GABAA en células piramidales e interneuronas (36, 48).

(H) Célula perforante asociada Lacundarum-moleculare-radiatum. Los cuerpos celulares están en el borde de str. radiatum y lacunosum-moleculare o en str. radiatum y las células tienen un campo dendrítico más amplio que (J), alcanzando el alveus y cubriendo prácticamente todas las capas (48). El axón se centra en str. lacunosum-moleculare y puede extenderse significativamente en la circunvolución dentada y str. radiatum (36, 48).

(I) Célula perforante asociada al estrato Lacunosum-moleculare. Los cuerpos celulares están en el str. lacunosum-moleculare o en el borde con str. radiatum y el axón asociado con la entrada entorrinal en el área CA1, a veces extendiéndose al subículo, presubículo y cruzando la fisura en la circunvolución dentada (36, 48). Los elementos postsinápticos son principalmente ejes dendríticos y en menor medida espinas (48). Las dendritas están ubicadas en el str. lacunosum-moleculare e ingresan al str. radiatum solo de forma limitada. Se ha informado inmunorreactividad a colecistoquinina en una célula de este tipo (36).

(J) Célula neurogliaforme .Descrita en la isocorteza tiene un pequeño campo dendrítico denso y una nube axonal local extremadamente denso. Tres células han sido documentadas cerca de str. lacunosum-moleculare en el área CA1 (48).

(K) Célula trilaminar (receptor m2 +, entrada presináptica mGluR8a decorada, calbindina-). Se ha informado de una célula de registro intracelular in vivo, que parece ser distinta de todas las demás células con el soma y las dendritas horizontales largas estaban en str. oriens, el axón densamente inervado str. oriens, pyramidale y radiatum, de ahí el nombre, que se proyecta al subículo y posiblemente a otras áreas del cerebro también (46, 49).

(L) Celda de retroproyección. Su axón extendido inerva las áreas CA1 y CA3 y el hilio dentado (49). Se han reportado dos células, pero el axón extensivo es tan llamativo que este tipo de célula probablemente tiene poca superposición con otras interneuronas, excepto posiblemente con las células de proyección hipocampo-septales. No se ha identificado directamente ningún marcador celular molecular en las células de retroproyección, pero debido a la similitud de su axón con las células NADPH diaforasas intensamente positivas, que pueden expresar una alta concentración de óxido nítrico sintasa (49). Los cuerpos celulares de las dos células registradas se encontraban en el estrato orientado con dendritas horizontales y un axón que atravesaba el estrato radial y lacunosum-moleculare y atravesaba libremente la fisura del hipocampo. Las conexiones sinápticas de estas células forman sinapsis tipo 2 en dendritas y somatas posiblemente de células piramidales (46, 49).

(LL) Célula hipocampo-septal (calbindina +, somatostatina +). Esta (M), (N) y (O) inervan principalmente otras interneuronas con dendritas horizontales y un axón local en str. oriens, pyramidale y radiatum (50). El etiquetado retrógrado muestra proyecciones en el tabique, otras áreas de la formación del hipocampo, y algunos axones se localizaron en el área CA3. La última proyección puede indicar una superposición o identidad con las celdas de retroproyección. El microscopio electrónico mostró que los objetivos postsinápticos eran otras

interneuronas (50). Las células hipocampo-septales inervan principalmente las neuronas GABAérgicas también en el tabique medial.

(M) Célula I de interneurona específica (IS-I). (calretinin +). El soma puede estar en str. oriens pyramidale o radiatum con dendritas que abarcan la mayoría de las capas y el axón que inerva principalmente calbindin positivo y otras células calretinin positivas (50).

(N) Célula específica de Interneurona II (IS-II), (VIP +). Soma está principalmente en str. radiatum y el borde con lacunosum-moleculare y las dendritas sesgadas a la última capa, los axones inervan principalmente células CCK / VIP positivas (50).

(O) Célula III de interneurona específica (IS-III), (VIP +, calretinina +, terminales mGluR7a +). El soma se localiza principalmente en str. pyramidale y radiatum con dendritas radiales que cruzan la mayoría de las capas (43), los axones inervan las células O-LM (43, 51), los terminales expresan un alto nivel de mGluR7a en la zona activa presináptica (46).

Se han detectado como mínimo 10 interneuronas diferentes que inervan una sola célula piramidal. Debido a que los diferentes dominios de la célula piramidal tienen distintos roles necesitan modulación independiente. Por ejemplo, como se cree que el segmento inicial del axón genera el potencial de acción, su regulación GABAérgica por la célula axoaxónica debe ser independiente de la dendrita distal inervada por las células O-LM, debido a los diferentes momentos en que se necesita GABA allí. Pero incluso el mismo dominio puede recibir información de varios tipos de células distintas con especialización similar, como las células bistratificadas y colaterales asociadas a Schaffer que convergen en dendritas piramidales en estrato radial y orientales, o CCK o PV que expresan células de cesta convergentes en somas piramidales. Así la actividad de la célula piramidal se sincroniza en diferentes escalas de tiempo.

1.3 Referencias

1. Yau S, Li A, and So KF. Involvement of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Forgetting. *Neural Plast.* 2015; 2015: 717958.
2. Squire L. R. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory.* 2004;82:171–177. 29. Moser E. I., Kropff E., Moser M.-B. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience.* 2008;31: 69–89.
3. Naidich TP, Daniels DH, Haughton VM, et al. The hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation, part II, sagittal sections. *Radiology.* 1987;162:755–761.
4. Naidich TP, Daniels DH, Haughton VM, et al. The hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlations, part I, surface features and coronal sections. *Radiology.* 1987;162:747–754.
5. Scott A. Small, Scott A. Schobel, Richard B. Buxton, Menno P. Witter, and Carol A. Barnes. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:585–601.
6. Shahmoradi A, Radyushkin K, and Rossner MJ. Enhanced memory consolidation in mice lacking the circadian modulators Sharp1 and -2 caused by elevated Igf2 signaling in the cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112: E3582–E3589.
7. Squire L. R. The organization and neural substrates of human memory. *International Journal of Neurology.* 1987;21-22:218–222.
8. Kim J. J., Fanselow M. S. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science.* 1992;256:675–677.
9. Ishizuka N., Weber J., Amaral D. G. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *The Journal of Comparative Neurology.* 1990;295:580–623.

10. Amaral D. G., Ishizuka N., Claiborne B. Neurons, numbers and the hippocampal network. *Progress in Brain Research*. 1990;83:1–11.
11. Lassalle J. M., Bataille T., Halley H. Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2000;73: 243–257.
12. Florian C., Roullet P. Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behavioural Brain Research*. 2004;154: 365–374.
13. Lee I., Kesner R. P. Different contributions of dorsal hippocampal subregions to memory acquisition and retrieval in contextual fear-conditioning. *Hippocampus*. 2004;14:301–310.
14. Hernández-Rabaza V., Hontecillas-Prieto L., Velázquez-Sánchez C., et al. The hippocampal dentate gyrus is essential for generating contextual memories of fear and drug-induced reward. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2008; 90:553–559.
15. Gilbert P. E., Kesner R. P., Lee I. Dissociating hippocampal subregions: a double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*. 2001;11:626–636.
16. Somogyi P and Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *The Journal of Physiology*. 2005;562, 9–26.
17. Ribak CE. Aspinous and sparsely-spinous stellate neurons in the visual cortex of rats contain glutamic acid decarboxylase. *J Neurocytol*. 1978; 461–478.
18. Somogyi P, Tamas G, Lujan R and Buhl EH. Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Rev*. 1998; 113–135.
19. Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G and Wu C. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 793–807.
20. Baimbridge KG and Miller JJ. Immunohistochemical localization of calcium-binding protein in the cerebellum, hippocampal formation and olfactory bulb of the rat. *Brain Res*. 1982; 223–229.
21. Gulyas AI, Toth K, McBain CJ & Freund TF. Stratum radiatum giant cells: a type of principal cell in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 1998; 3813– 3822.
22. Van Groen T and Wyss JM. Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J Comp Neuro* 1990; 515–528.
23. Li XG, Somogyi P, Ylinen A and Buzsaki G. The hippocampal CA3 network: an in vivo intracellular labeling study. *J Comp Neurol*. 1994; 181–208.
24. Somogyi P and Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *The journal of Physiology*. 2005; 9–26.
25. Amaral DG and Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*. 1995;571–591.
26. Dolleman-van der Weel MJ and Witter MP. Projections from the nucleus reuniens thalami to the entorhinal cortex, hippocampal field CA1, and the subiculum in the rat arise from different populations of neurons. *J Comp Neurol*. 1996;637–650.
27. Deuchars J and Thomson AM. CA1 pyramid-pyramid connections in rat hippocampus in vitro: dual intracellular recordings with biocytin filling. *Neuroscience*. 1996;1009–1018.
28. Buhl EH, Halasy K and Somogyi P. Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory

- postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature*.1994; 823–828.
29. Pikkarainen M, Ronkko S, Savander V, Insausti R and Pitkanen A. Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J Comp Neurol* .1999; 229–260.
 30. Andersen P, Eccles JC and Loynning Y. Recurrent inhibition in the hippocampus with identification of the inhibitory cell and its synapses. *Nature*.1963;540–542.
 31. Somogyi P, Nunzi MG, Gorio A and Smith AD. A new type of specific interneuron in the monkey hippocampus forming synapses exclusively with the axon initial segments of pyramidal cells. *Brain Res*.1983; 137–142.
 32. Wefelmeyer W, Cattaert D, Burrone J. Activity-dependent mismatch between axo-axonic synapses and the axon initial segment controls neuronal output. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:9757-62.
 33. Katsumaru H, Kosaka T, Heizmann CW and Hama K. Gap junctions on GABAergic neurons containing the calcium-binding protein parvalbumin in the rat hippocampus (CA1 region). *Exp Brain Res*.1988; 363–370.
 34. Buhl EH, Han Z-S, Lorinczi Z, Stezhka VV, Karnup SV and Somogyi P. Physiological properties of anatomically identified axo-axonic cells in the rat hippocampus. *J Neurophysiol*.1994;1289–1307.
 35. Pawelzik H, Hughes DI and Thomson AM. Modulation of inhibitory autapses and synapses on rat CA1 interneurons by GABAA receptor ligands. *J Physiol*.2003;701–716.
 36. Pawelzik H, Hughes DI and Thomson AM. Physiological and morphological diversity of immunocytochemically defined parvalbumin- and cholecystokinin-positive interneurons in CA1 of the adult rat hippocampus. *J Comp Neurol*.2002; 346–367.
 37. Klausberger T, Roberts JD and Somogyi P. Cell type- and input-specific differences in the number and subtypes of synaptic GABAA receptors in the hippocampus. *J Neurosci*. 2002; 2513–2521.
 38. Bartos M, Vida I, Frotscher M, Meyer A, Monyer H and Geiger H. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proc Nat Acad Sci U S A*.2002; 13222–13227.
 39. Fukuda T and Kosaka T. Gap junctions linking dendritic network gabaergic interneurons hippocampus. *J Neurosci* .2000; 1519–1528.
 40. Nunzi MG, Gorio A, Milan F, Freund TF, Somogyi P, Smith AD. Cholecystokinin-immunoreactive cells form symmetrical synaptic contacts with pyramidal and non-pyramidal neurons in the hippocampus. *J Comp Neurol*. 1985; 237:485–505.
 41. Nyiri G, Freund TF, Somogyi P. Input-dependent synaptic targeting of $\alpha 2$ -subunit-containing GABA receptors in synapses of hippocampal pyramidal cells of the rat. *Eur J Neurosci*. 2001;13:428–442.
 42. Somogyi J, Baude A, Omori Y, Shimizu H, El Mestikawy S, Fukaya M, et al. GABAergic basket cells expressing cholecystokinin contain vesicular glutamate transporter type 3 (VGLUT3) in their synaptic terminals in hippocampus and isocortex of the rat. *Eur J Neurosci*. 2004;19:552–569.
 43. Acsady L, Arabadzisz D, Freund TF. Correlated morphological and neurochemical features identify different subsets of vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive interneurons in rat hippocampus. *Neuroscience*. 1996; 73: 299–315.

44. Maccaferri G, Roberts JDB, Szucs P, Cottingham CA, Somogyi P. Cell surface domain specific postsynaptic currents evoked by identified GABAergic neurones in rat hippocampus in vitro. *J Physiol.* 2000; 524: 91–116.
45. Klausberger T, Marton LF, Baude A, Roberts JDB, Magill P, Somogyi P. Spike timing of dendrite-targeting bistratified cells during hippocampal network oscillations in vivo. *Nat Neurosci.* 2004; 7:41–4
46. Somogyi P and Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol.* 2005; 562(Pt 1): 9–26.
47. Cobb SR, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature.* 1995;378:75–78.

Capítulo 2 Astrocitos

Se consideraban a los astrocitos, como soporte de neuronas. Son las células que proporcionan los nutrientes necesarios a las neuronas, regulan los niveles de neurotransmisores e iones en la brecha sináptica, proporcionan factores tróficos y participan activamente en los circuitos neuronales tanto en los estados de salud como de enfermedad (1).

FOTO de ASTROCITO

La glucosa es la fuente principal y vital en el cerebro. La glucosa es captada por las células endoteliales y transportada por un gradiente de concentración de difusión facilitado según los astrocitos y las neuronas. Transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT3 son responsables de regular los niveles intracelulares de glucosa en respuesta a los requisitos fisiológicos y patológicos. Tanto las células endoteliales como las neuronas como astrocitos, el receptor GLUT1 existe, pero el receptor GLUT3 se encuentra principalmente en las neuronas (2).

En los astrocitos, la glucosa se metaboliza a piruvato a través de la glucólisis, que se convierte en lactato por la enzima lactato deshidrogenasa / (isoenzima LDH5 astrogial). El lactato se transporta a las neuronas por ácido monocarboxílico transportadores / (MCT1 en astrocitos y MCT2 en neuronas) una vez en el lactato de las neuronas se convierte en piruvato / (isoenzima neuronal LDH1) para ser utilizado por las mitocondrias para generar ATP por fosforilación oxidativa (3).

La glucólisis de los mamíferos se realiza en astrocitos y neuronas, pero las reservas de glucógeno y la enzima responsable de su degradación se localizan solo en astrocitos (4). Una parte de la glucosa absorbida por los astrocitos se deposita en forma de glucógeno, constituyendo una fuente de reserva de energía disponible. a las neuronas (4).

Los astrocitos secretan neurotransmisores (glutamato, purina, taurina), factores de crecimiento y citoquinas (TNF-alfa, IL-6, TGF-beta, factor de crecimiento beta transformante). Producen neurotrofinas que promueven la supervivencia neuronal : el cerebro derivado factor neurotrófico (BDNF), factor neurotrófico derivado glial (GDNF), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), la neuroprotectina D1 (ND1), chemokines (RANTES), el inhibidor del activador del plasminógeno 1, la eritropoyetina, lipocortinas y otras sustancias complejas en estudio (5).

Participan en la microcirculación cerebral, así en respuesta a la actividad neuronal, las oscilaciones en la concentración de Ca^{++} intracelular en los astrocitos, que se propagan entre sí para alcanzar los pies astrocitos, que están en contacto con los vasos. Estos cambios inducen la secreción de prostaglandinas con dilatación ocasional del músculo liso vascular, regulando así el flujo de la microcirculación (6).

2.1 Modulación de los niveles de glutamato extracelular

El ácido L-glutámico es el principal neurotransmisor excitador en el SNC de los mamíferos. La concentración de glutamato extracelular se mantiene generalmente por debajo de 10 micromolares, mientras que los niveles intracelulares están entre 1-10 nM (7). La liberación excesiva de glutamato en el espacio sináptico es un evento temprano y crítico en Ca^{++} mediado por la muerte neuronal y

está involucrado en muchos procesos neurodegenerativos (7). La concentración óptima de glutamato en la sinapsis está garantizada por un sistema de captación de alta afinidad que consiste en una familia de glicoproteínas especializadas en transmembrales. Se identifican diferentes tipos de transportadores de alta afinidad dependientes de Na^+ . GLAST, GLT-1, EAAC1, EAAT4 y EAAT5 ubicados tanto en las neuronas como en los astrocitos: EAAC1 en neuronas glutaminérgicas y GABA-érgicas, GLAST en la glia de Bergmann, astrocitos GLT-1 en el hipocampo y la corteza cerebral (8). La distribución de los diferentes transportadores de glutamato varía según la región, el tipo de célula y la etapa de desarrollo. GLAST y GLT-1 son glia, EAAT3, EAAT4 y EAAT5 neural (9). En el cerebro adulto, las membranas de astrocitos están en contacto directo con los terminales nerviosos axones, tienen GLT-1 y GLAST mayores densidades y están en contacto con los capilares, la pia y las raíces dendríticas, lo que es consistente con la importancia de los transportadores astocitarios para la eliminación del espacio sináptico glutamato. La operación de transporte de glutamato se asocia con gradientes de Na^+ y K^+ , que se mantienen con el requerimiento de energía y $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ ATP}$ (10).

Los astrocitos son responsables de recoger la mayor parte del glutamato y sus metabolitos en el cerebro. Debido a que poseen una enzima única, actividad alta, la glutamina sintetasa, que convierte el glutamato en glutamina mediante la energía que consume la amidación. La glutamina se puede convertir en glutamato, que sirve como sustrato para el ciclo del ácido tricarboxílico, la glucólisis que estimula el glutamato y lactato desintoxicante de los astrocitos aumenta la síntesis que se exporta a las neuronas como fuente de energía (11).

La inflamación modifica los niveles de citocinas tales como $\text{TNF-}\alpha$ e IL-1 las cuales modificarían atenuando la recaptación de glutamato, lo cual estaría mediado por la liberación de óxido nítrico (NO) debido a la activación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (10). Así la función de los astrocitos se modifica en estados patológicos.

La activación patológica de los astrocitos se asocia con procesos depresivos lo cual está asociado a la génesis de citoquinas proinflamatorias, la muerte celular neuronal, la neurogénesis y las interacciones sinápticas (12) El envejecimiento cerebral afectaría la recaptación de glutamato, incrementándose la excitotoxicidad y daño neuronal (13).

2.2 Astrocitos hipotalámicos y metabolismo

Responden a señales metabólicas, como leptina, gherlina e insulina, para modular circuitos neuronales adyacentes y metabolismo sistémico. La grelina regula el apetito, la adiposidad, el metabolismo de la glucosa y estimula la expresión del transportador de glutamato y la absorción de glutamato por los astrocitos. La acil-grelina reduce rápidamente el transportador de glucosa (GLUT) 2 niveles y captación de glucosa por estas células gliales. La glutamina sintetasa y la lactato deshidrogenasa disminuyen, mientras que la glucógeno fosforilasa y los transportadores de lactato aumentan en respuesta a la acil-ghrelina. Estas actividades están parcialmente mediadas a través del receptor de grelina 1A (GHSR-1A) ya que los astrocitos no responden por igual a desacilgrelina, una isoforma no activar GHSR-1A. Además, los cultivos de astrocitos primarios de ratones knock-out GHSR-1A no modifican el transportador de glutamato o los niveles de GLUT2 en respuesta a la acil-ghrelina. Indican que la acil-ghrelina puede mediar parte de sus acciones metabólicas mediante la modulación de astrocitos hipotalámicos y que este efecto podría implicar cambios mediados por astrocitos en el metabolismo local de glucosa y glutamato que alteran las señales / nutrientes que alcanzan las neuronas vecinas (14).

2.3 Referencias

1. Verkhratsky A, Nedergaard M. The homeostatic astroglia emerges from evolutionary specialization of neural cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1700).
2. Lee CY, Dallérac G, Ezan P, Anderova M, Rouach N. Glucose Tightly Controls Morphological and Functional Properties of Astrocytes. *Front Aging Neurosci.* 2016; 18; 8:82.
3. Steinman MQ, Gao V, Alberini CM. The Role of Lactate-Mediated Metabolic Coupling between Astrocytes and Neurons in Long-Term Memory Formation. *Front Integr Neurosci.*

2016; 10:10.

4. Dienel GA, Cruz NF. Contributions of glycogen to astrocytic energetics during brain activation. *Metab Brain Dis.* 2015; 30:281.
5. Verkhratsky A, Matteoli M, Parpura V, Mothet JP, and Zorec R..Astrocytes as secretory cells of the central nervous system: idiosyncrasies of vesicular secretion. *EMBO J.* 2016; 35: 239–257.
6. Itoh Y, Suzuki N. Control of brain capillary blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1167-76.
7. Agnès Aubert , Robert Costalat ,Pierre J. Magistretti, and Luc Pellerin.Brain lactate kinetics: Modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation.*PNAS.*2005; 16448–16453.
8. Bauer DE, Jackson JG, Genda EN, Montoya MM, Yudkoff M, and Michael B. Robinson. The glutamate transporter, GLAST, participates in a macromolecular complex that supports glutamate metabolism.*Neurochem Int.* 2012; 61: 566–574.
9. Cengiz P, Kintner DB, Chanana V, Yuan H, Akture E, Kendigelen P, Begum G, Fidan E, Uluc K, Ferrazzano P, and Sun D.Sustained Na⁺/H⁺ Exchanger Activation Promotes Gliotransmitter Release from Reactive Hippocampal Astrocytes following Oxygen-Glucose Deprivation. *PLoS One.*2014; 9: e84294.
10. Murphy-Royal C, Dupuis JP, Varela JA, Panatier A, Pinson B, Baufreton J, Groc L, Oliet SH. Surface diffusion of astrocytic glutamate transporters shapes synaptic transmission.*Nat Neurosci.*2015; 18: 219-26.
11. Olmos G and Lladó J.Tumor Necrosis Factor Alpha: A Link between Neuroinflammation and Excitotoxicity.*Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 861231.
12. Brites D, Fernandes A.Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation.*Front Cell Neurosci.* 2015; 9:476.
13. Tsai SF, Chen PC, Calkins MJ, Wu SY, Kuo YM.Exercise Counteracts Aging-Related Memory Impairment: A Potential Role for the Astrocytic Metabolic Shuttle. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:57.
14. Fuente-Martín E, García-Cáceres C, Argente-Arizón P, Díaz F, Granado M, Freire-Regatillo A, Castro-González D, Ceballos ML, Frago LM,Dickson SL, Argente J, Chowen JA. Ghrelin Regulates Glucose and Glutamate Transporters in Hypothalamic Astrocytes. *Sci Rep.* 2016; 6: 23673.

Capítulo 3 Unidad Neurovascular-Sinapsis-Componentes de la Sinapsis

3.1 Unidad neurovascular (UNV)

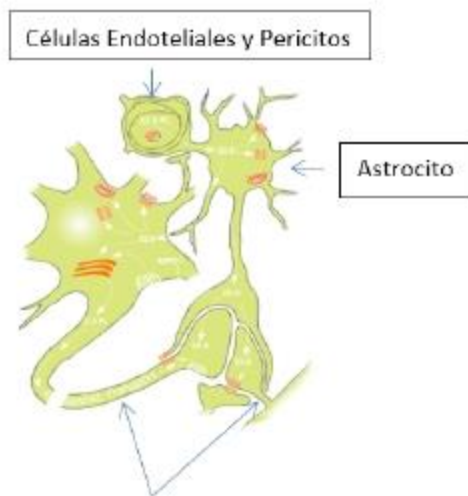


Fig. 3.1 Neurona Presináptica-Neurona Postsináptica Unidad Neurovascular

Es un complejo anatómico que comprende la neurona, la glía y la barrera hematoencefálica. Formada por los astrocitos, las células endoteliales, los pericitos y miocitos, que autorregula el flujo sanguíneo a través del fenómeno de acoplamiento (1,2). En la UNV el flujo sanguíneo del parénquima tiene capacidad de autorregulación (2-4). La fisiología de la UNV involucra la barrera hematoencefálica, las sinapsis y los neurotransmisores liberados. La actividad sináptica aumenta el nivel de los neurotransmisores, específicamente glutamato, que interactúa con los receptores NMDA en la neurona y los receptores mGlu en los astrocitos (5). Las vías intracelulares complejas en la neurona y los astrocitos conducen a la liberación de óxido nítrico (NO), EET y PGE2 que actúan sobre el músculo liso vascular o los pericitos, llevando a la alteración del diámetro del vaso y regulando así el flujo sanguíneo (6-8).

Comprender la unidad NV y el acoplamiento abrió pasarelas para explorar las interacciones dinámicas subyacentes a los procesos fisiológicos normales como memoria, autorregulación cerebral durante el estímulo sensorial y la tarea motora, y también en técnicas de imagen como la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) fMRI (9,10).

3.2 Referencias

1. Teja K V, Berendschot TJM, Steinbusch H, Carroll Webers AB, Praveen Murthy R, and Mathuranath PS. Cerebral and Retinal Neurovascular Changes: A Biomarker for Alzheimer's Disease. *J Gerontol Geriatr Res*. 2017; 6: 447.
2. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit - concept review. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210:790-8.
3. NG, Molina MF, and Gordon WC. Docosahexaenoic Acid Signalolipidomics in Nutrition: Significance in Aging, Neuroinflammation, Macular Degeneration, Alzheimer's, and Other Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Nutr*. 2011; 31: 321-351.
4. Petzold GC, Murthy VN. Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron*. 2011; 71:782-797.
5. Metea MR, Newman EA. Glial cells dilate and constrict blood vessels: A mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci*. 2006; 26:2862-2870.
6. Rosenegger DG, Gordon GR. A slow or modulatory role of astrocytes in neurovascular coupling. *Microcirculation*. 2015; 22:197-203.
7. Verkhratsky A, Kirchhoff F. Glutamate-mediated neuronal-glial transmission. *J Anat*.

2007;210:651–660.

8. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002;8:131–185.
9. Armstead WM. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in cGMP-mediated pial artery vasodilation. *The Am J Physiol.* 1996;270:H423–H426.
10. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Pozzan T, Carmignoto G, et al. Neuronal-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nature Neurosci.* 2003;6:43–50.
11. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci.* 2002;25:621–625.
12. Lecrux C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta physiol (Oxf)* 2011;203:47–59.

3.2 Componentes de la Unidad Neurovascular

3.2.1 Pericitos

Son células especializadas ubicadas en la superficie abluminal de los vasos sanguíneos capilares con funciones clave en la homeostasis vascular (1, 2). Debido a su ubicación en las proximidades de las células endoteliales y su asociación perivascular a la microvasculatura, se las denominó “pericitos”. Según el lecho vascular y su estado de diferenciación, los pericitos exhiben morfologías variables y expresan diferentes perfiles de marcadores. Participan en la estabilización de vasos sanguíneos (3), en la regulación del flujo sanguíneo (4) y en la formación de la barrera hematoencefálica (BHE) (5). Presenta un potencial de diferenciación multipotente, que permite la generación de diferentes tipos de células (6).

3.2.1.1 Origen de los Pericitos

Se generan durante la vida embrionaria y postnatal (7). Durante la etapa embriológica, los pericitos del SNC se originan a partir de las células de la cresta neural, de células mesodérmicas (8). Y se pueden originar de las células de médula ósea durante la neoangiogénesis inducida por tumor y citocinas, dando lugar a células que se parecen morfológicamente a pericitos y que expresan el marcador de pericito condroitinsulfato proteoglicano 4/antígeno glial neuronal 2 (NG2) (9, 10)

3.2.1.2 Funciones de los Pericitos

Los pericitos participan en:

- (a) la angiogénesis y la estabilización de los vasos;
 - (b) participar en la regulación del flujo sanguíneo y el acoplamiento neurovascular;
 - (c) son un constituyente esencial de la BHE
 - (e) la formación de nuevas poblaciones celulares por su potencial de diferenciación multipotente
- Angiogénesis e interacción de células pericito-endoteliales: la vía de señalización de PDGF-B/PDGFRb

Los pericitos participan en la angiogénesis, remodelación y estabilización de la red capilar (11), mediante una serie de vías y factores de señalización para la comunicación intercelular entre las células endoteliales y los pericitos. Incluyen el factor de crecimiento transformante β (TGF β), angiopoietinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGF-B), spingosina-1 -fosfato y Notch (7, 12). La vía de señalización PDGF-B/PDGFRb y la vía Notch participan en la proliferación, la migración, la supervivencia y la ubicación de los pericitos (13).

3.2.1.3 Regulación del flujo sanguíneo y acoplamiento neurovascular

Los pericitos expresan proteínas contráctiles (14), con capacidad de respuesta a péptidos vasoactivos (15, 16). Así, los pericitos tienen la capacidad para modular el flujo sanguíneo capilar cerebral local (17). La contractilidad in vivo de los pericitos del SNC y su influencia sobre el acoplamiento neurovascular se investigó en el cerebro, donde la respuesta del flujo sanguíneo regional a la actividad neuronal (hiperemia funcional) implica la interacción entre las neuronas, la glía y las células vasculares (acoplamiento neurovascular) (18). La contractilidad de los pericitos en el SNC sería importante para regular el flujo sanguíneo local en condiciones patológicas, como lesión cerebral traumática (19) o isquemia (20, 21).

3.2.2 Barrera Hematoencefálica (BHE)

Los pericitos son un componente esencial de BHE, una barrera altamente regulada, que controla el flujo paracelular entre las células y el transporte de líquido transendotelial, asegurando una composición química óptima del microambiente neuronal y al mismo tiempo protegiendo de posibles sustancias nocivas. Los pericitos garantizan la función de barrera y la homeostasis tisular. El impacto de la pérdida de pericitos se reportó en estudios realizados en ratones deficientes en la señalización de PDGFRb (Pdgfrb +/+, Pdgfrb +/-, Pdgfrb-F7), donde se observó que la reducción de los pericitos en el cerebro resultaba en disfunción de la BHE y una acumulación de proteínas derivadas del plasma, originando degeneración neuronal secundaria como, deficiencias en el aprendizaje y la memoria (22). El aumento de la permeabilidad de la BHE por la deficiencia de pericitos se observó también en ratones deficientes de pericitos (Pdgfbret/ret y R26P +/-, R26P +/-) que mostraron el papel regulador de los pericitos (23). El papel crucial de los pericitos en la formación de la BHE también se confirmó durante la embriogénesis. Utilizando diferentes mutantes de ratón PDGFRb con una cobertura de pericitos reducida (Pdgfrb -/-, PdgfrbF7/F7, PdgfbF7/-), demostraron una correlación entre la pérdida de pericitos y la disminución en la permeabilidad de la BHE, concluyendo que la cantidad de pericitos determina la permeabilidad relativa de los vasos del SNC durante el desarrollo (24).

Hay interfaces de la unidad neurovascular (UNV) desde la luz vascular a la zona intracelular: 1) Barrera Hematoencefálica (BHE) ; 2) Glicocalix (zona clave ya que puede glicosilarse en los estados de hiperglucemia) de la membrana basal, utilizan la transcitosis como método de transporte celular ; 3) astrocitos y su lámina basal externa. De estas tres barreras, la BHE que reside entre las uniones célula-célula de la NVU y entre la sangre y el líquido intersticial cerebral proporcionan el mayor control de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) sobre el microambiente inmediato de las células cerebrales. Existen otras interfaces: el epitelio del plexo coroideo entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo ventricular (LCR) y el epitelio aracnoideo entre la sangre y el LCR subaracnoideo (25).

3.2.2.1 Pericitos y regeneración tisular

Los pericitos representan un tipo de célula heterogénea con diferentes orígenes embrionarios que van desde las capas de germen mesodérmicas a las neuroectodérmicas, con capacidad para diferenciarse en tipos de células mesenquimales (p. Ej., Adipocitos, condrocitos, osteoblastos, fibroblastos, vSMC) incluyendo SNC (24). Esta capacidad de diferenciarse en tipos de células no mesenquimatosas, como las células neuronales, se observó en la diferenciación de un subtipo de pericito del músculo esquelético en neuronas que expresan Tuj1 (26). También, se demostró la capacidad de los pericitos del SNC para diferenciarse en neuronas y células gliales (27, 28) y los pericitos del SNC se pueden reprogramar en células neuronales mediante la expresión ectópica de la progenie determinante del destino neurogénico Sox2 y Mash1 (29, 30). Los pericitos del SNC poseen la capacidad de diferenciarse en células del linaje neural y vascular, lo cual se observó en pericitos, aislados de las regiones del cerebro isquémico (29). Un subtipo de pericito es capaz de originar células que forman tejido cicatricial fibrótico luego de una lesión medular, como lo de-

muestra el agotamiento de esta población de pericitos tipo A (30). En un estudio similar Matsushita et al observaron un aumento de pericitos PDGFRb + en la región de la médula espinal lesionada, entremezclados con astrocitos GFAP + (31-33). Estos estudios nos hablan de la propiedad que poseen los pericitos en la reparación tisular

Efectos de la diabetes en la Unidad neurovascular y posibles vías de solución al problema

Se observó que el estado glicolipitótico de la diabetes en ratones diabéticos db / db hembras promueve el estrés oxidativo / nitrosativo, la permeabilidad de la barrera Hematoencefálica y la inflamación crónica, lo que se asocia con múltiples complicaciones microvasculares diabéticas a nivel de la materia gris cortical cerebral y sustancia blanca subcortical transicional promoviendo su deterioro llevando a cuadros de tipo demencia (33,34).

La utilización de glifozinas como la empaglifozina durante un período de diez a veinte semanas logró proteger las lesiones de la UNV en modelos animales constituyendo un tratamiento prometedor para los cuadros de deterioro cognitivo asociados a diabetes y síndrome metabólico (35,36)

3.3 Referencias

1. Trost A, Lange S, Schroedl F, Bruckner D, Motloch KA, Bogner B, Kaser-Eichberger A, Strohmaier C, Runge C, Aigner L, Rivera FJ, Reitsamer HA. Brain and Retinal Pericytes: Origin, Function and Role. *Front Cell Neurosci.* 2016 4;10: 20.
2. Díaz-Flores, L., Gutiérrez, R., Madrid, J. F., Varela, H., Valladares, F., Acosta, E., et al. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol. Histopathol.* 2009; 24: 909–969.
3. von Tell, D., Armulik, A., and Betsholtz, C. Pericytes and vascular stability. *Exp. Cell Res.* 2006: 312, 623–629.
4. Hamilton, NB, Attwell D, and Hall CN. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Front Neuroenergetics.* 2010; 21; 2.
5. Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2017; 13:18
6. Sakuma R, Kawahara M, Nakano-Doi A, Takahashi A, Tanaka Y, Narita A, Kuwahara-Otani S, Hayakawa T, Yagi H, Matsuyama T, Nakagomi Brain pericytes serve as microglia-generating multipotent vascular stem cells following ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2016;13:57.
7. Armulik, A., Abramsson, A., and Betsholtz, C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ. Res.* 2005; 97: 512–523.
8. Etchevers, H. C., Vincent, C., Le Douarin, N. M., and Couly, G. F. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development.* 2001;128:1059–1068.
9. Rajantie, I., Ilmonen, M., Alminae, A., Ozerdem, U., Alitalo, K., and Salven, P. Adult bone marrow-derived cells recruited during angiogenesis comprise precursors for periendothelial vascular mural cells. *Blood.* 2004; 104: 2084–2086.
10. Lamma, C., and Bergers, G. The bone marrow constitutes a reservoir of pericyte progenitors. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 80: 677–681.
11. Gerhardt, H., and Betsholtz, C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res.* 2003; 314, 15–23.

12. Armulik, A., Genové, G., Mae, M., Nisancioglu, M. H., Wallgard, E., Niaudet, C., et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* .2010; 468:557–561.
13. Yamamizu K, Iwasaki M, Takakubo H, Sakamoto T, Ikuno T, Miyoshi M, Kondo T, Nakao Y, Nakagawa M, Inoue H, and Yamashita JK. In Vitro Modeling of Blood-Brain Barrier with Human iPSC-Derived Endothelial Cells, Pericytes, Neurons, and Astrocytes via Notch Signaling. *Stem Cell Reports*.2017; 8: 634–647.
14. Bandopadhyay, R., Orte, C., Lawrenson, J. G., Reid, A. R., De Silva, S., and Allt, G. Contractile proteins in pericytes at the blood-brain and blood-retinal barriers. *J. Neurocytol.*2001; 30:35–44.
15. Markhotina, N., Liu, G. J., and Martin, D. K. Contractility of retinal pericytes grown on silicone elastomer substrates is through a protein kinase A-mediated intracellular pathway in response to vasoactive peptides. *IET Nanobiotechnol.*2007; 1: 44–51.
16. Peppiatt, C. M., Howarth, C., Mobbs, P., and Attwell, D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*.2006; 443, 700–704.
17. Fernández-Klett, F., Potas, J. R., Hilpert, D., Blazej, K., Radke, J., Huck, J., et al. Early loss of pericytes and perivascular stromal cell-induced scar formation after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*2013; 33: 428–439.
18. Hall, C. N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N. B., Mishra, A., Sutherland, B. A., et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*.2014; 508: 55–60.
19. Dore-Duffy, P., and Cleary, K. Morphology and properties of pericytes. *Methods Mol. Biol.* 2011;686, 49–68.
20. Peppiatt, C. M., Howarth, C., Mobbs, P., and Attwell, D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* .2006; 443, 700–704.
21. Hall, C. N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N. B., Mishra, A., Sutherland, B. A., et al.. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* .2014508, 55–60.
22. Bell, R. D., Winkler, E. A., Sagare, A. P., Singh, I., LaRue, B., Deane, R., et al.. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron*.2010 68, 409–427.
23. Armulik, A., Genové, G., Mae, M., Nisancioglu, M. H., Wallgard, E., Niaudet, C., et al.. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*.2010; 468, 557–561.
24. Daneman, R., Zhou, L., Kebede, A. A., and Barres, B. A.. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*.2010; 468, 562–566.
25. Hayden MR. Type 2 Diabetes Mellitus Increases The Risk of Late-Onset Alzheimer's Disease: Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Diabetic Gliopathy. *Brain Sci.* 2019;9:262.
26. Birbrair, A., Zhang, T., Wang, Z. M., Messi, M. L., Enikolopov, G. N., Mintz, A., et al.. Skeletal muscle pericyte subtypes differ in their differentiation potential. *Stem Cell Res.* 2013; 10, 67–84.
27. Dore-Duffy, P., Wang, S., Mehedi, A., Katyshev, V., Cleary, K., Tapper, A., et al.. Pericyte-mediated vasoconstriction underlies TBI-induced hypoperfusion. *Neurol. Res.*2011; 33, 176–186.
28. Paul, G., Özen, I., Christophersen, N. S., Reinbothe, T., Bengzon, J., Visse, E., et al.. The adult human brain harbors multipotent perivascular mesenchymal stem cells. *PLoS One*.2012; 7:e35577.
29. Karow M, Schichor C, Beckervordersandforth R, Berninger B. Lineage-reprogramming of

pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neurons. *J Vis Exp.* 2014;12;87.

30. Karow, M., Sánchez, R., Schichor, C., Masserdotti, G., Ortega, F., Heinrich, C., et al.. Re-programming of pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neuronal cells. *Cell Stem Cell* .2012;11, 471–476.

31. Nakagomi, T., Kubo, S., Nakano-Doi, A., Sakuma, R., Lu, S., Narita, A., et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. *Stem Cells*.2015; 33, 1962–1974.

32. Göritz, C., Dias, D. O., Tomilin, N., Barbacid, M., Shupliakov, O., and Frisén, J.. A pericyte origin of spinal cord scar tissue. *Science*.2011; 333, 238–242.

33. Matsushita, T., Lankford, K. L., Arroyo, E. J., Sasaki, M., Neyazi, M., Radtke, C., et al.. Diffuse and persistent blood-spinal cord barrier disruption after contusive spinal cord injury rapidly recovers following intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp. Neurol*.2015; 267, 152–164.

34. Martin-Timon I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Canizo-Gomez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J. Diabetes.* 2014;5:444–470

35. Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;65:545–551.

36. Hayden MR, Grant DG, Aroor AR, DeMarco VG. Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female *db/db* Mouse. *Brain Sci.* 2019;9:57.

37. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, Zhao J, Zhao Y, Li G, Liu T. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 165.

3.4 Cadherinas

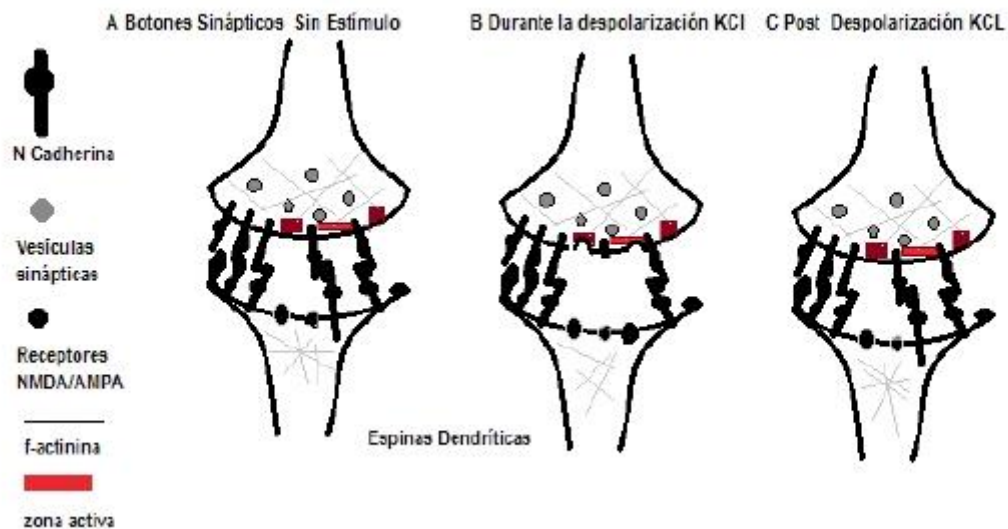
Las cadherinas son moléculas de adhesión homofílica dependientes de Ca^{2+} . Participan en la formación del tubo neural, la estratificación de la corteza, la coherencia tisular, la dirección laminar la morfología de la sinapsis (1, 2). Una cadherina neural ampliamente distribuida es la N-cadherina, una proteína transmembrana de un solo paso compuesta de cinco dominios de repetición de cadherina extracelular, una región que abarca la membrana y un dominio intracelular conservado (2). La fuerte adhesión intercelular es el resultado de la cohesión de muchas moléculas de cadherina de las membranas que requieren la homodimerización trans como la agrupación lateral a través de las interacciones cis (3). Intracelularmente, la N-cadherina está ligada al citoesqueleto de actina a través de proteínas de catenina (β -catenina, p120catenina/ δ -catenina) que se unen a su dominio citoplasmático (3, 4).

La N-cadherina se enriquece en las sinapsis, una unión asimétrica, célula-célula que media la comunicación neuronal (5,6). En la sinapsis, N-cadherina conecta las membranas pre y postsinápticas y también influye en la morfología y la función sináptica. A nivel, presináptico, N-cadherina regula el reclutamiento y el reciclado de vesículas sinápticas (7, 8), lo cual depende, al menos en parte, de la asociación de N-cadherina con β -catenina (9). Postsinápticamente, la inhibición de la función N-cadherina da como resultado espinas más finas y parecidas a filopodios, mientras que la expresión aumentada de N-cadherina da resulta en espinas más grandes y maduras (8, 10, 11). La N-cadherina también regula el tráfico de receptores AMPA (12, 13), participa en la potenciación sináptica y la plasticidad, procesos celulares que subyacen al aprendizaje y la memoria. La N-cadherina se requiere a nivel postsináptico para la potenciación postsináptica hipocámpal (14-17), participa en la organización presináptica y la liberación del neurotransmisor (18) y la plasticidad sináptica presináptica a corto plazo (19).

La N-cadherina en sí misma también está modulada por la actividad sináptica. La estimulación sináptica aumenta la formación de dímero de N-cadherina y la resistencia a la digestión con tripsina (20). La endocitosis de N-cadherina está regulada por la activación de NMDAR y recíprocamente, la estabilización de N-cadherina de superficie bloquea la plasticidad sináptica dependiente de

NMDAR a corto plazo (21). La endocitosis de la N-cadherina está regulada por la prdocadherina arcadina después de la estimulación sináptica (22). Estos cambios dependientes de la actividad en la endocitosis de N-cadherina pueden estar implicados en la vinculación de la actividad sináptica con la localización de N-cadherina y la morfología de la sinapsis (21, 22).

Los roles funcionales y estructurales de la N-cadherina probablemente están interrelacionados, así la actividad sináptica podría cambiar la localización de la N-cadherina dentro de las sinapsis, y este podría ser un mecanismo mediante el cual la N-cadherina regula la fuerza y la estabilidad sináptica. Se demostró que la N-cadherina se localiza en grupos adyacentes a la zona activa (23,24), que pueden corresponder a la puncta adherentia (25). También la N-cadherina forma un anillo que rodea la zona activa (6) lo cual actuaría como una junta que rodea la zona activa, posiblemente conteniendo la secreción de neurotransmisores (26).



Esquema de la interacción de las N Cadherinas en las sinapsis adaptado (28)

La N-cadherina se reubica en el centro de la sinapsis luego de la estimulación sináptica.

(A) En neuronas no estimuladas, N-cadherina está presente en las sinapsis en una variedad de distribuciones. Principalmente como punctata cerca de los bordes de la zona activa, pero también puede estar presente como una distribución más uniforme a lo largo de la hendidura sináptica. (B) Durante la despolarización de KCl, hay menos N-cadherina en la región central a lo largo de la zona activa, y más N-cadherina en la periferia de la zona activa. (C) Luego de la estimulación con KCl, la N-cadherina se relocaliza para formar una distribución central, lo cual incrementaría la fuerza sináptica y la estabilidad (27). Al visualizar la localización subsináptica de N-cadherina en una gran población de sinapsis, con microscopía de iluminación estructurada (SIM), se observó que se localiza en un espectro de patrones dentro de la sinapsis, desde grupos adyacentes a la zona activa a una distribución uniforme a lo largo de la zona activa, con variaciones entre estos extremos y la estimulación sináptica convierte la localización de N-cadherina de una distribución periférica a una distribución más central dentro de la sinapsis (28).

3.5 Referencias

1. Redies C. Cadherins in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 2000; 61: 611–648.
2. Takeichi M. The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 11–20.
3. Brasch J, Harrison OJ, Honig B, Shapiro L. Thinking outside the cell: how cadherins drive adhesion. *Trends Cell Biol.* 2012; 22: 299–310.
4. Arikkath J, Reichardt LF. Cadherins and catenins at synapses: roles in synaptogenesis and

- synaptic plasticity. *Trends Neurosci.*2008; 31: 487–494.
5. Benson DL, Tanaka H. N-cadherin redistribution during synaptogenesis in hippocampal neurons. *J Neurosci.*1998; 18: 6892–6904.
 6. Fannon AM, Colman DR .A model for central synaptic junctional complex formation based on the differential adhesive specificities of the cadherins. *Neuron.*1996; 17: 423–434.
 7. Stan A, Pielarski KN, Brigadski T, Wittenmayer N, Fedorchenko O et al. Essential cooperation of N-cadherin and neuroligin-1 in the transsynaptic control of vesicle accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA.*2010; 107: 11116–11121.
 8. Togashi H, Abe K, Mizoguchi A, Takaoka K, Chisaka O et al.Cadherin regulates dendritic spine morphogenesis. *Neuron.*2002; 35: 77–89.
 9. Bamji SX, Shimazu K, Kimes N, Huelsken J, Birchmeier W et al. Role of [beta]-catenin in synaptic vesicle localization and presynaptic assembly. *Neuron.*2003; 40: 719–731.
 10. Mendez P, De Roo M, Poglia L, Klausner P, Muller D.N-cadherin mediates plasticity-induced long-term spine stabilization. *J Cell Biol.* 2010; 189: 589 –600.
 11. Xie Z, Photowala H, Cahill ME, Srivastava DP, Woolfrey KM et al. Coordination of synaptic adhesion with dendritic spine remodeling by AF-6 and Kalirin-7. *J Neurosci.*2008; 28: 6079–6091.
 12. Nuriya M, Hugarir RL. Regulation of AMPA receptor trafficking by N-cadherin. *J Neurochem.*2006;97: 652–661.
 13. Saglietti L, Dequidt C, Kamieniarz K, Rousset M-C, Valnegri P et al. Extracellular interactions between GluR2 and N-cadherin in spine regulation. *Neuron.*2007; 54: 461–477.
 14. Bozdagi O, Wang XB, Nikitczuk JS, Anderson TR, Bloss EB et al. Persistence of coordinated long-term potentiation and dendritic spine enlargement at mature hippocampal CA1 synapses requires N-cadherin. *J Neurosci.*2010; 30: 9984–9989.
 15. Okamura K, Tanaka H, Yagita Y, Saeki Y, Taguchi A et al. Cadherin activity is required for activity-induced spine remodeling. *J Cell Biol.*2004; 167: 961–972.
 16. Tang L, Hung CP, Schuman EM. A role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term potentiation. *Neuron.*1998; 20: 1165–1175.
 17. Bozdagi O, Shan W, Tanaka H, Benson DL, Huntley GW. Increasing numbers of synaptic puncta during late-phase LTP: N-cadherin is synthesized, recruited to synaptic sites, and required for potentiation.*Neuron.*200; 28: 245–259.
 18. Vituriera N, Letellier M, White IJ, Goda Y. Differential control of presynaptic efficacy by postsynaptic N-cadherin and β -catenin. *Nat Neurosci.* .2012;15: 81–89.
 19. Jüngling K, Eulenburg V, Moore R, Kemler R, Lessmann V et al. N-Cadherin transsynaptically regulates short-term plasticity at glutamatergic synapses in embryonic stem cell-derived neurons. *J Neurosci.*2006; 26: 6968–6978.
 20. Tanaka H, Shan W, Phillips GR, Arndt K, Bozdagi O et al. Molecular modification of N-cadherin in response to synaptic activity.*Neuron.*2000; 25: 93–107.
 21. Tai C-Y, Mysore SP, Chiu C, Schuman EM. Activity-regulated N-cadherin endocytosis. *Neuron.*2007; 54: 771–785.
 22. Yasuda S, Tanaka H, Sugiura H, Okamura K, Sakaguchi T et al. Activity-induced protocadherin arcadlin regulates dendritic spine number by triggering N-cadherin endocytosis via TAO2[beta] and p38 MAP kinases. *Neuron.*2007; 56: 456–471.

23. Elste AM, Benson DL. Structural basis for developmentally regulated changes in cadherin function at synapses. *J Comp Neurol.*2006; 495: 324–335.
24. Uchida N, Honjo Y, Johnson KR, Wheelock MJ, Takeichi M. The catenin/cadherin adhesion system is localized in synaptic junctions bordering transmitter release zones. *J Cell Biol.*1996; 135: 767–779.
25. Spacek J, Harris KM. Three-dimensional organization of cell adhesion junctions at synapses and dendritic spines in area CA1 of the rat hippocampus. *J Comp Neurol.*1998; 393: 58–68.
26. Dustin ML, Colman DR. Neural and immunological synaptic relations. *Science.* 2002; 298: 785–789.
27. Yam PT, Pincus Z, Gupta GD, Bashkurov M, Charron F, Pelletier L, and Colman DR. N-Cadherin Relocalizes from the Periphery to the Center of the Synapse after Transient Synaptic Stimulation in Hippocampal Neurons. *PLoS One.* 2013; 8: e79679.
28. Murase S, Mosser E, Schuman EM. Depolarization drives [beta]-catenin into neuronal spines promoting changes in synaptic structure and function. *Neuron.*2002; 35: 91–105.

3.6 Sinapsis

Las sinapsis químicas son sitios especializados de contacto entre células que traducen señal de neuronas a células destinatarias que pueden ser fibras musculares, glándulas u otras neuronas (1). La disposición de las sinapsis químicas, la más común de las sinapsis, se caracteriza por una membrana presináptica, la hendidura sináptica, una membrana postsináptica, astrocitos y la matriz extracelular (MEC) (2). Existen también otro tipo de sinapsis en el sistema nervioso central las sinapsis eléctricas. El terminal del axón puede formar sinapsis axodendríticas, axosomáticas o axoaxónicas. Existe la posibilidad de observar otras asociaciones: dendro-dendríticas o dendro-somáticas y somato-dendríticas o somato somáticas. La transmisión de la información generalmente lleva un camino dendrita-soma-axón, pero puede ser en dirección opuesta, o sea que en algunos casos es bidireccional, más

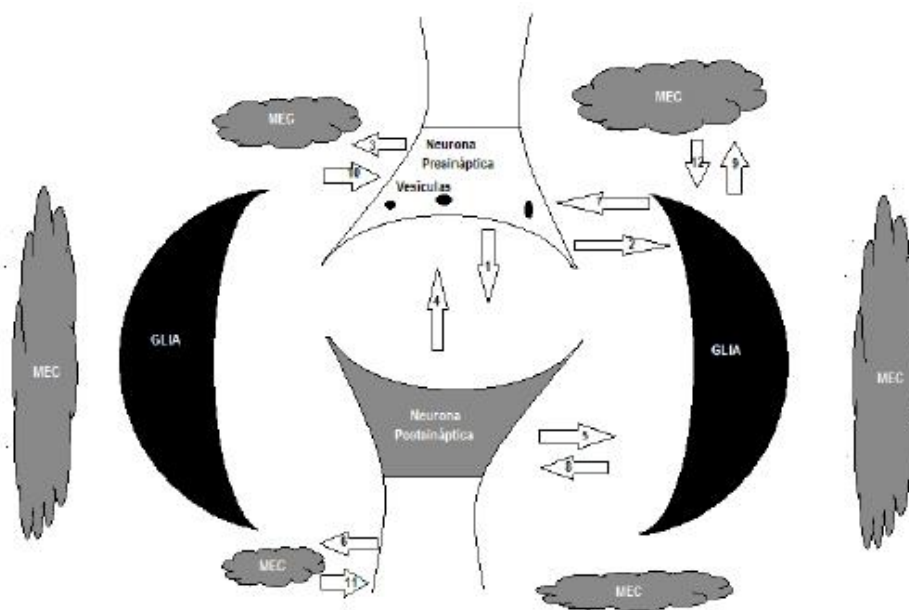


Fig 1. Esquema de la sinapsis tetrapartita y vías de señalización entre sus cuatro partes.

Señales provenientes de la neurona presináptica: (1) neurotransmisores a la hendidura, (2) neurotransmisores a la glía, (3) proteínas a la MEC; neurona postsináptica: (4) a la neurona presináptica.

tica (mensajeros retrógrados), (5) a la glía (endocannabinoides), (6) a la MEC (agrecan, proteínas de unión, ácido hialurónico...); de la glía (7) a la neurona presináptica (Glutamato, ATP); (8) a la neurona postsináptica (D-serina, adenosina, TNF α ...); (9) a la MEC (trombospondina, tenascina-C, brevican...); de la MEC, (10) a la neurona presináptica (trombospondinas), (11) a la neurona postsináptica (ácido hialurónico, tenascina, reelin...), (12) a la glía (GPGs, tenascina, ácido hialurónico...). Abreviaturas: ATP: trifosfato de adenosina; MEC: matriz extracelular; CSPGs: proteoglicanos de sulfato de condroitina; TNF α : factor de necrosis tumoral α . Adaptado de Dityatev y col (2).

frecuente en las sinapsis eléctricas. En esta descripción nos enfocaremos en aspectos relacionados con la matriz extracelular y los astrocitos.

Las moléculas de la MEC modulan las actividades de los receptores pre y postsinápticos y los canales iónicos, pueden responder a la actividad de la red incorporando moléculas secretadas y eliminando dominios extracelulares de moléculas transmembrana, o liberando productos de su escisión proteolítica dependiente de la actividad como mensajeros de señalización (3). La participación de la MEC incrementa el número de vías de interacción en una sinapsis de 6 a 12 (Figura 1) y su complejidad, ayuda a entender los procesos normales y patológicos del sistema nervioso central (SNC) (4).

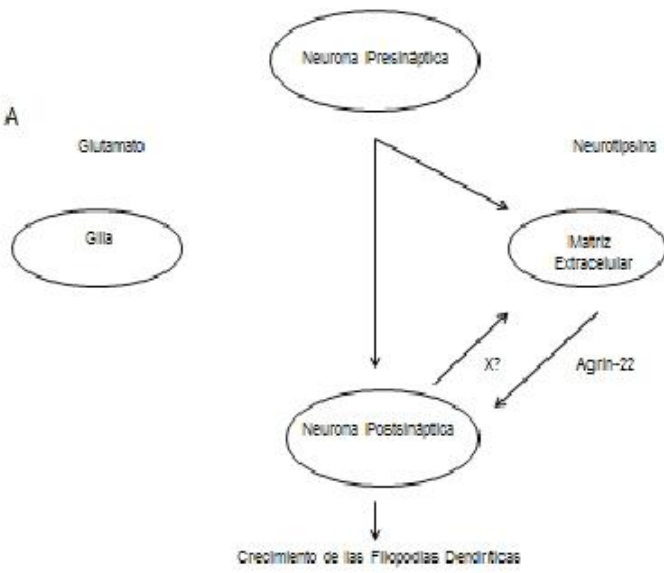
3.6.1 Señales presinápticas a la glía y la Matriz Extracelular (MEC)

La mayor parte de la información en el cerebro se procesa a través de sinapsis glutamatérgicas excitatorias. Una vez liberado, el glutamato activa los receptores dentro de la hendidura sináptica, y algunos receptores de alta afinidad fuera de la hendidura (5) expresados por los astrocitos circundantes (6). Los transportadores glómicos EAAT1-EAAT2 captan el 90% del glutamato cerebral (7), de esta forma las protuberancias astrocíticas pueden acercarse a la hendidura sináptica (8,9), ocupando en conjunto el 10-30% del neuropilo (10). Esta absorción mantiene la concentración de glutamato ambiente baja, a ~ 25 nM en el tejido quiescente (11).

Los astrocitos también expresan otros receptores de glutamato, los receptores AMPA permeables al Ca^{2+} (AMPA), los receptores NMDA (NMDAR) y los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I (12-16). Ya que los astrocitos expresan transportadores de glutamato de alta afinidad, las acciones exitosas de glutamato parecen requerir la colocalización espacial de los receptores y los sitios de liberación. De hecho, las corrientes mediadas por AMPA en la neuroglia de Bergmann se han relacionado con los sitios de liberación ectópica neuronal que se producen frente a los receptores diana (17). Alternativamente, la transferencia de señal glutamatérgica entre neuronas y glía puede ocurrir a través de la activación dependiente del transportador de intercambiador astrocítico de $\text{Na}^{+} / \text{Ca}^{2+}$ que conduce a la entrada de Ca^{2+} (18).

La actividad presináptica controla la MEC, mediante la axonal liberación de proteinasa neurotripsina por parte de los terminales axónicos (19), que escinde el heparán sulfato proteoglicano agrina en las sinapsis centrales (20), donde la agrina participa en la MEC de la unión neuromuscular en su desarrollo y mantenimiento (21). También la neurotripsina escinde la agrina en dos sitios homólogos, liberando un fragmento de 90 kDa (agrin-90) y un fragmento de 22 kDa (agrin-22) (21) que participan en la formación de filopodios dendríticos después de la inducción de la plasticidad dependiente de NMDAR (22). La cual requiere la exocitosis de neurotripsina y la activación de la neurona postsináptica (22), lo que sugiere un mecanismo de detección de coincidencia que desencadena la plasticidad estructural (Figura 2a).

A



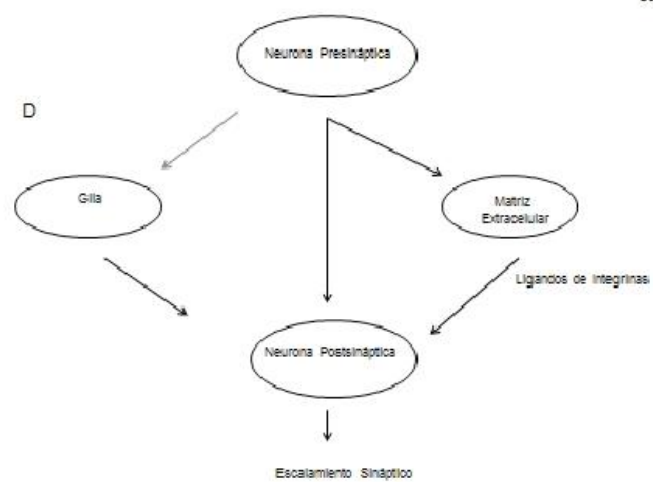
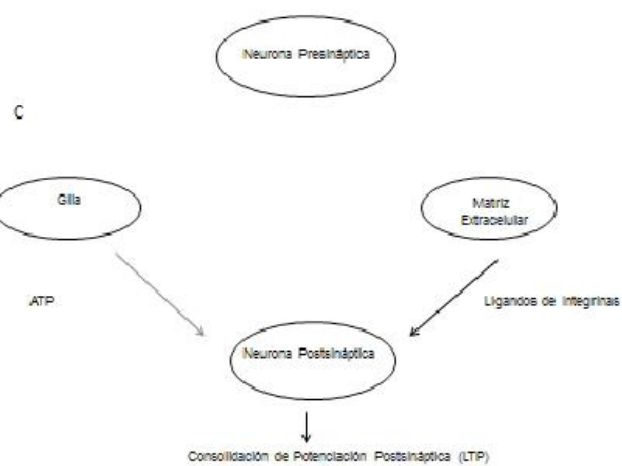
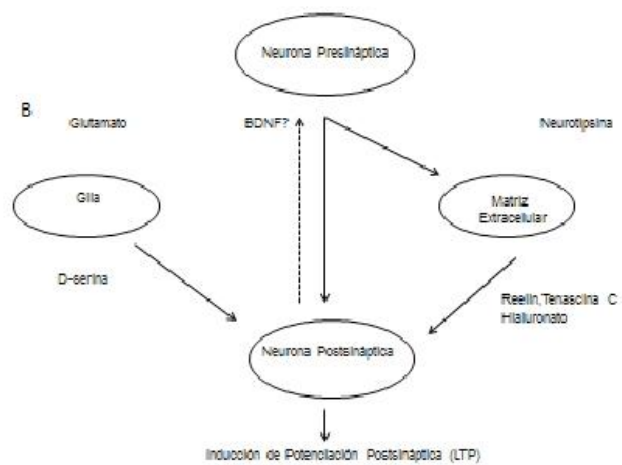


Fig. 2 Mecanismos de plasticidad en la sinapsis tetrapartita.

A la coactivación de células presinápticas y postsinápticas origina la liberación y activación de neurotripsina. El producto de la escisión de agrina por neurotripsina, agrin-22, induce la formación de filopodios dendríticos. B Liberación de D-serina de astroglia y modulación positiva de receptores NMDA y canales de Ca^{2+} de tipo L por moléculas de MEC Reelin, tenascina C e hialuronano respaldan la inducción de LTP. La activación de los canales postsinápticos de tipo L de Ca^{2+} puede conducir a la señalización retrógrada y a un aumento en la eficacia de la liberación presináptica. C El ATP derivado de astroglia se convierte en adenosina que, actuando a través de receptores A1, puede desestabilizar nuevas configuraciones sinápticas durante una fase de consolidación de LTP (primeros 30 minutos después de la inducción de LTP). La señalización de integrina promueve la estabilización de nuevas configuraciones sinápticas y la polimerización de la actina. D La inactividad presináptica conduce a la liberación de $\text{TNF}\alpha$ desde los astrocitos que regula positivamente la expresión de las integrinas $\beta 3$, que señalan la inhibición de la endocitosis de los receptores de AMPA, aumentando su expresión en la superficie celular de las sinapsis. Abreviaturas: ATP, trifosfato de adenosina; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; CSPGs, proteoglicanos de sulfato de condroitina; ECM, matriz extracelular; LTP, potenciación a largo plazo; $\text{TNF}\alpha$, factor de necrosis tumoral α ; TTX, tetrodotoxina, un bloqueador de canales de Na^{+} regulados por voltaje; X ?, factor (es) desconocido (s); $\uparrow$: negra estimulación, gris inhibición; - --- evidencia indirecta (2).

3.6.2 Señales postsinápticas a glía y a la Matriz Extracelular (MEC)

Los astrocitos se disponen con mayor frecuencia en el lado postsináptico de algunas sinapsis excitatorias (10). Local se relaciona con la actividad de mensajeros retrógrados que se liberan de las neuronas postsinápticas: neurotransmisores, endocannabinoides, gases y péptidos (23). La liberación ectópica de glutamato y GABA de las dendritas postsinápticas ejercería acciones en los receptores de los astrocitos. Observándose la expresión de receptores cannabinoides CB1 por los astrocitos, activados por los endocannabinoides que se liberan de las neuronas cercanas por un mecanismo dependiente de Ca^{2+} (24). Desencadenando ondas Ca^{2+} en la astroglia, que inician la liberación glial de glutamato (25,26).

Los cuerpos celulares y las dendritas proximales de varias neuronas centrales están rodeadas por las redes perineuronales (PN), estructuras similares a una malla, compuestas por un ensamblaje de moléculas pertenecientes a la MEC, envolviendo las neuronas, la glía y regulando la plasticidad, contienen hialuronato, condroitinsulfato asociado a proteoglicanos (CSPG), tenascina-R y proteínas de enlace Crtl1 y Brl2 (27, 28). Los patrones de expresión de proteínas de la MEC y enzimas implicadas en la síntesis de hialuronano (hialuronano sintetasas 1-3) indican que los CSPG, aggrecan, proteínas de enlace y hialuronano se secretan o se exportan desde el dominio somatodendrítico de las neuronas cubiertas por la RPN (29).

3.7 Red perineuronal (RPN)

Las redes perineurales (RPN) son grandes acumulaciones de moléculas de la MEC que forman estructuras reticulares alrededor de los cuerpos celulares neuronales, las dendritas proximales y los astrocitos (30). Están conformadas por una combinación de proteínas y proteoglicanos, secretados por las neuronas y la glía en todo el desarrollo postnatal temprano (31, 32). Diferentes áreas del SNC tienen diferente composición de proteínas perineuronales [33]. Todas las RPN tienen cuatro elementos en común: hialuronato, tenascina-R, proteínas de enlace y condroitín sulfato proteoglicanos (CSPG) (34). Hay cuatro CSPG diferentes que se encuentran en las RPN en el SNC: neurocan, versican, brevican y, con mayor frecuencia, aggrecan (35). El hialuronato constituye el andamio molecular

al que se adhieren los CSPG, las conexiones CSPG-hialuronan se estabilizan mediante proteínas de enlace, luego la tenascin-R luego forma enlaces cruzados entre estas estructuras estabilizándolas.

Su función se asocia con la regulación de la plasticidad, la capacidad de las neuronas para ajustar sus sinapsis en función de señales inhibitoras o excitadoras, después del cierre de períodos críticos (36). El período crítico es un período de alta plasticidad durante el desarrollo cuando las redes neuronales se desarrollan y finalmente consolidan sus conexiones (37). Estos períodos ocurren en distintas regiones del cerebro a diferentes edades, al finalizar el período crítico se forma la RPN y reducen la plasticidad de las neuronas que envuelven (38). La eliminación de la RPN por la enzima condroitinasa ABC (ChABC), que digiere las cadenas CS y la columna vertebral de hialuronano, reactiva la plasticidad (39). Una enzima más específica, *Streptomyces hyaluronidase*, se aplica para digerir específicamente el hialuronano en los PNN y también reactiva la plasticidad (40).

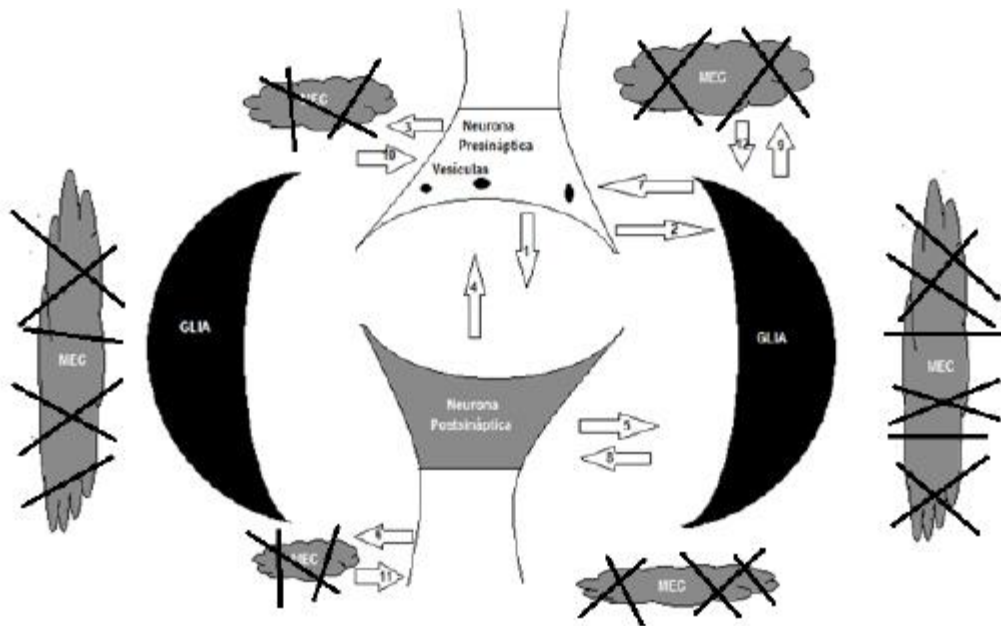


Fig 3 Esquema de la Sinapsis Cuatripartita en la cual se representa la Red Perineuronal con una línea gruesa

3.7.1 Señales de los astrocitos

Las señales de Ca^{2+} en los astrocitos podrían desencadenar la liberación de glutamato (41-43), ATP (44, 45), D-serina (46, 47), el factor de necrosis tumoral α ($\text{TNF}\alpha$) (48) y... Los receptores NMDAR presinápticos y los receptores metabotrópicos de glutamato serían un objetivo del glutamato liberado por los astrocitos (42,43), se identificó una yuxtaposición estratégica de NMDARs neuronales y compartimentos astrogliales con vesículas que contienen glutamato (42).

El ATP liberado por los astrocitos (49) se degrada en el espacio extracelular a adenosina la cual activa los receptores A1 presinápticos que inhiben la transmisión en los circuitos sinápticos (50,51). Esta cascada puede afectar el sueño (52) y evitar la estabilización postsináptica de la potenciación post sináptica (LTP) al interferir con la polimerización de la actina (53) (Figura 2c). La liberación de ATP de los astrocitos del tronco del encéfalo, en respuesta a los cambios fisiológicos del pH o los estímulos optogenéticamente dirigidos a los astrocitos, regula los circuitos neuronales que controlan la respiración (54).

La liberación del coagonista NMDAR D-serina por los astrocitos, al no estar amortiguada por los transportadores, les permite regular la activación remota de NMDAR en las neuronas (55). La

liberación de D-serina de la astroglia es crítica en la inducción de LTP (56) y explica una correlación entre la cobertura glial de las sinapsis y la LTP en el núcleo supra-óptico (55). En cortes cerebrales, la inducción de LTP NMDAR-dependiente requiere la síntesis y el suministro de D-serina por los astrocitos (57) (Figura 2b). La liberación astrocítica de $\text{TNF}\alpha$ ayuda a ajustar las fuerzas sinápticas en la red neuronal, lo que media un fenómeno de escalado sináptico (58).

Los astrocitos secretan moléculas del MEC, como CSPG brevicana y glicoproteína tenascina-C, y trombospondinas (59). Los ratones deficientes en brevicana presentan alteraciones en la expresión de CSPG, neurocan, PNN y tenascina-C y que ocasiona déficits en la LTP (60,61).

3.8 Participación de la Matriz Extracelular (MEC) en la sinapsis

Los miembros de la familia de genes de trombospondina participan en la formación de contactos presinápticamente activos, así los ratones de doble inactivación deficientes en trombospondinas 1 y 2 muestran números sinápticos reducidos (62). Esta actividad sinaptogénica está mediada por el receptor de gabapentina $\alpha 2\delta$ -1 que forma parte de los canales de calcio dependientes de voltaje neuronal (VGCC) (63). El glioma-1 inactivado rico en leucina (LGI1) es una proteína secretada extracelularmente, que interconecta los complejos presinápticos y postsinápticos, incluidas las proteínas de densidad postsináptica 95, 93 y los canales presinápticos de K^+ (64). La señalización a través de las principales integrinas de los receptores del MEC controla el tráfico sináptico de NMDA, los receptores de glicina (65) y la actividad de la metaloproteínasa-9 de la matriz (66). Las estructuras de la MEC restringirían la movilidad de los neurotransmisores y sus receptores postsinápticos (67).

Moléculas de la MEC: tenascina-C, laminina, fibronectina, retinosquisina y hialuronano, modulan la actividad de los VGCC postsinápticos de tipo L (L-VGCC) en varios tipos de células (68). La ablación genética de tenascina-C o la eliminación de hialuronano por hialuronidasa daña la LTP en las sinapsis de la zona CA3-CA1 del hipocampo (69). Al eliminarse el hialuronato se reduce la actividad posináptica del Ca^{2+} en las neuronas piramidales del hipocampo durante la inducción de LTP y el condicionamiento contextual del miedo en el hipocampo (69). La regulación al alza relacionada con la MEC de L-VGCC postsináptica sería importante en la señalización retrógrada a través del BDNF (figura 2b) (70). Reelin una glicoproteína de la MEC, aumenta la actividad de los receptores NMDARs (71), mientras que el HNK-1 asociado a tenascina-R inhibe los receptores postsinápticos GABAB (72). Otras proteínas como las integrinas promueven a nivel postsináptico la polimerización de la actina consolidando la LTP (73) (Figura 2c).

Posiblemente las acumulaciones de moléculas presinápticas en la MEC y las citoquinas asociadas en las sinapsis centrales estabilizan las interacciones entre las células presinápticas y postsinápticas al restringir la invasión de los procesos astrocíticos y microgliales.

3.9 Metaloproteinasas de matriz (MMP)

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de proteasas extracelulares que modulan la plasticidad sináptica (74). Son endopeptidasas en forma latente dependientes de Zn^{++} que activadas degradan la MEC así como las moléculas de la superficie celular (75). Las MMP en el SNC son secretadas por la microglia, los astrocitos y las neuronas (76). Participan en la constitución y el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica (77). Normalmente, las MMP se encuentran en bajos niveles en el cerebro adulto, la desregulación de su actividad y su incremento podría inducir la perpetuación de la inflamación crónica en procesos crónicos sistémicos como la aterosclerosis y la artritis (78, 79), enfermedades neurovasculares como la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular e infecciosas como la meningitis bacteriana (80) y metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (81).

Las MMP participan en la neuroinflamación mediante varios mecanismos. Activando las vías neuroinflamatorias ya sea indirectamente activando enzimas que actúan sobre moléculas de señalización como citoquinas, receptores de superficie celular, moléculas de adhesión célula-célula o factores de coagulación (77, 82). O activan directamente las vías neuroinflamatorias, como la, MT4-MMP que posee actividad $\text{TNF-}\alpha$ -convertasa a través de la cual el $\text{TNF-}\alpha$ transmembrana se convierte proteolíticamente en $\text{TNF-}\alpha$ activo y soluble (83). Las MMP actúan como moléculas

de señalización neuroinflamatorias, así luego de la estimulación con lipoproteínas acaridos o señales apoptóticas, las neuronas secretan MMP-3 activa en el intersticio, desencadenando la activación microglial, la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias (84). Otro mecanismo consiste en liberar moléculas de muerte como el ligando Fas, que al afectar los niveles de GABA y glicina, modulan la actividad del canal de cloruro, estimulando la excitotoxicidad mediada por el receptor de glutamato o alterando la interacción célula-MEC (85). Estos mecanismos se ponen en marcha tras la inflamación, por ejemplo, por neutrófilos periféricos, lo que contribuye a agravar la inflamación y la alteración de las barreras (86).

También están implicadas en la remodelación de los tejidos, el desprendimiento de los receptores de la superficie celular, el procesamiento de diversas moléculas de señalización. Son esenciales para el desarrollo del cerebro debido a su asociación con importantes funciones neurofisiológicas, como la plasticidad sináptica (87,88) y la potenciación a largo plazo (89). En el cerebro adulto en condiciones normales, se expresan a niveles basales pero detectables.

Las MMP están reguladas porque en su estado activo pueden ser perjudiciales. Se modulan en varios niveles: activación transcripcional, eliminación del prodominio, interacción con componentes de ECM e inhibición por inhibidores endógenos, como inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) (90). Las TIMP pueden bloquear reversiblemente la actividad de las MMP, son proteínas de 21-28 kDa que se unen al sitio activo de las MMP en una proporción de uno a uno (91). También la α -2 macroglobulina y la endocitosis mediada por receptor pueden evitar que las MMP activadas ejerzan sus efectos (92).

Las MMP se pueden activar con diferentes estímulos, como, las citocinas proinflamatorias, IL-1 β TNF α y factores de crecimiento que al iniciar una cascada de señalización intracelular conducen a la activación de factores de transcripción AP-1, NF-kB o ETS, con la consecuente transcripción de MMP (93). Altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno pueden inducir la activación de las MMP (94,95). Para esta revisión es importante comprender el papel de la hiperglucemia en la encefalopatía diabética. La hiperglucemia ocasiona estrés oxidativo el cual activa las MMP-9 agravando el daño en la isquemia cerebral que altera la barrera hematoencefálica (BHE) modificando su permeabilidad generando edema (96).

3.9.1 Metaloproteinasa (MPP) y Envejecimiento

El envejecimiento es un problema enfrenta el mundo. Aunque la esperanza de vida se incrementó en los países industrializados y en los en vía de desarrollo, la mayoría de las personas mayores padecen enfermedades graves relacionadas con la edad, que afectan su calidad de vida (97). Este proceso está relacionado con la interacción entre factores protectores y dañinos incluyen genética, nutrición, influencias psicosociales, exposición a compuestos tóxicos y hechos por conocer (98). El envejecimiento es un fenómeno caracterizado por la disminución progresiva de la reserva funcional y la homeostasis tisular que conducen a vulnerabilidad, degeneración y muerte. Uno de los efectos más reconocidos es la desregulación del sistema inmune como resultado de defectos tanto en el inicio como en la resolución de las respuestas inmunes (inmunosenescencia) y la inflamación sistémica de grado bajo (inflamación) la cual se relaciona con una mayor incidencia de síndrome metabólico, aterosclerosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (99). Trabajos recientes sugieren que la microglía, experimenta un proceso de senescencia que contribuiría al desarrollo de enfermedades neurológicas en las personas mayores (100). El cual consistiría en un aumento en el número de células microgliales activadas en el cerebro y la médula espinal (101) acompañadas por la transición de la morfología microglial normal a la distrofia microglial (102). La microglia envejecida secreta IL-1 β incrementando la expresión de MHC de clase II (103). En la encefalopatía diabética las neuronas exhiben hiperactividad en respuesta a hiperglucemia, hiperlipidemia y factores neurotóxicos liberando activadores microgliales asociado a la presencia de factores proinflamatorios, actividad de caspasa-3, receptor P2X7, factor regulador-8 de interferón. La modulación de la microglia en la encefalopatía diabética puede involucrar las vías de señalización CX3CL1, p38 MAPK, purinérgica y CD200 / CD200R, y los receptores de reconocimiento de patrones. Las interacciones microglia-neurona juegan un papel importante en la encefalopatía diabética, y la modulación de la activación microglial puede ser un objetivo terapéutico para la encefalopatía diabética patología que incrementa su frecuencia.

con la edad (104). Una de las características del envejecimiento es la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE), como en la enfermedad de Alzheimer y la diabetes, que a través de la activación del receptor para AGE (RAGE) libera citoquinas proinflamatorias y radicales libres (105). Los cambios vasculares en el anciano se asocian con modificaciones en el equilibrio fisiológico entre MMP y TIMP y una disminución de la actividad de MMP-2 y la aparición de MMP-9 (106, 107).

3.10 Referencias

1. Taleisnik S. Neuronas. Ed Brujas Córdoba 2010
2. Dityatev A, Rusakov DA. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. *Curr Opin Neurobiol.* 2011; 21: 353-9.
3. Dityatev A, Schachner M. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4:456–468.
4. Dzyubenko E, Gottschling Ch, Faissner A. Neuron-Glia Interactions in Neural Plasticity: Contributions of Neural Extracellular Matrix and Perineuronal Nets. *Neural Plast.* 2016: 5214961.
5. Lozovaya NA, Kopanitsa MV, Boychuk YA, Krishtal OA. Enhancement of glutamate release uncovers spillover-mediated transmission by N-methyl-D-aspartate receptors in the rat hippocampus. *Neuroscience.* 1999;91:1321–1330.
6. Navarrete M and Araque A. The Cajal school and the physiological role of astrocytes: a way of thinking. *Front. Neuroanat.*, 19 May 2014 | doi: 10.3389/fnana.2014.00033.
7. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Progr Neurobiol.* 2001; 65:1–105.
8. Witcher MR, Kirov SA, Harris KM. Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus. *Glia.* 2007;55:13–23.
9. Lushnikova I, Skibo G, Muller D, Nikonenko I. Synaptic potentiation induces increased glial coverage of excitatory synapses in CA1 hippocampus. *Hippocampus.* 2009;19:753–762.
10. Lehre KP, Rusakov DA. Asymmetry of glia near central synapses favors presynaptically directed glutamate escape. *Biophys J.* 2002; 83: 125–134.
11. Herman MA, Jahr CE. Extracellular glutamate concentration in hippocampal slice. *J Neurosci.* 2007; 27:9736–9741.
12. Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science.* 1990; 247:470–473.
13. Schipke CG, Ohlemeyer C, Matyash M, Nolte C, Kettenmann H, Kirchhoff F. Astrocytes of the mouse neocortex express functional N-methyl-D-aspartate receptors. *FASEB J.* 2001; 15:1270–1272.
14. Porter JT, McCarthy KD. Hippocampal astrocytes in situ respond to glutamate released from synaptic terminals. *J Neurosci.* 1996 ; 16: 5073–5081.
15. Verkhratsky A, Kirchhoff F. Glutamate-mediated neuronal-glia transmission. *J Anat.* 2007;210:651–660.
16. Agulhon C, Petravic J, McMullen AB, Sweger EJ, Minton SK, Taves SR, Casper KB, Fiacco TA, McCarthy KD. What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology? *Neuron.* 2008;59:932–946.
17. Matsui K, Jahr CE, Rubio ME. High-concentration rapid transients of glutamate mediate neural-glia communication via ectopic release. *J Neurosci.* 2005;25:7538–7547.

18. Kirischuk S, Kettenmann H, Verkhratsky A. Na⁺/Ca²⁺ exchanger modulates kainate-triggered Ca²⁺ signaling in Bergmann glial cells in situ. *FASEB J.* 1997;11:566–572.
19. Frischknecht R, Fejtova A, Viesti M, Stephan A, Sonderegger P. Activity-induced synaptic capture and exocytosis of the neuronal serine protease neurotrypsin. *J Neurosci.* 2008;28:1568–1579.
20. Matsumoto-Miyai K, Sokolowska E, Zurlinden A, Gee CE, Luscher D, Hettwer S, Wolfel J, Ladner AP, Ster J, Gerber U, et al. Coincident pre- and postsynaptic activation induces dendritic filopodia via neurotrypsin-dependent agrin cleavage. *Cell.* 2009;136:1161–1171.
21. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic Matsumoto-Miyai K, Sokolowska E, Zurlinden A, Gee CE, Luscher D, Hettwer S, Wolfel J, Ladner AP, Ster J, Gerber U, et al. Coincident pre- and postsynaptic activation induces dendritic filopodia via neurotrypsin-dependent agrin cleavage. *Cell.* 2009; 136:1161–1171.
22. Regehr WG, Carey MR, Best AR. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron.* 2009; 63:154–170.
23. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron.* 2008; 57:883–893.
24. Wilson RI, Kunos G, Nicoll RA. Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. *Neuron.* 2001;31:453–462.
25. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev.* 2003;83:1017–1066.
26. van 't Spijker HM and Kwok JCF. A Sweet Talk: The Molecular Systems of Perineuronal Nets in Controlling Neuronal Communication. *Front Integr Neurosci.* 2017; 11: 33.
27. Carulli D, Rhodes KE, Brown DJ, Bonnert TP, Pollack SJ, Oliver K, Strata P, Fawcett JW. Composition of perineuronal nets in the adult rat cerebellum and the cellular origin of their components. *J Comp Neurol.* 2006; 494:559–577.
28. Hensch T. K.. Critical period regulation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004 27, 549–579.
29. Mueller AL, Davis A, Sovich S, Carlson SS, and Robinson FR. Distribution of N-Acetyl-galactosamine-Positive Perineuronal Nets in the Macaque Brain: Anatomy and Implications. *Neural Plast.* 2016; 2016: 6021428.
30. Watanabe E., Fujita S. C., Murakami F., Hayashi M., Matsumura M. A monoclonal antibody identifies a novel epitope surrounding a subpopulation of the mammalian central neurons. *Neuroscience.* 1989; 29: 645–657.
31. Cabulli D., Rhodes K. E., Fawcett J. W. Upregulation of aggrecan, link protein 1, and hyaluronan synthases during formation of perineuronal nets in the rat cerebellum. *Journal Galtrey C. M., Kwok J. C. F., Carulli D., Rhodes K. E., Fawcett J. W. Distribution and synthesis of extracellular matrix proteoglycans, hyaluronan, link proteins and tenascin-R in the rat spinal cord. European Journal of Neuroscience.* 2008; 27: 1373–1390.
32. Kwok J. C. F., Afshari F., García-Alías G., Fawcett J. W. Proteoglycans in the central nervous system: plasticity, regeneration and their stimulation with chondroitinase ABC. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 2008; 26:131–145.
33. Galtrey C. M., Fawcett J. W. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system. *Brain Research Reviews.* 2007; 54:1–18.
34. Pizzorusso T., Medini P., Berardi N., Chierzi S., Fawcett J. W., Maffei L.. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science.* 2002; 298, 1248–1251.

35. Hensch T. K. Critical period regulation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004;27, 549–579.
36. Carulli D, Kwok JCF, Pizzorusso T. Perineuronal Nets and CNS Plasticity and Repair. *Neural Plast.* 2016; 2016: 4327082.
37. Grøndahl F., Tveit H., Akslen-Hoel L. K., Prydz K. Easy HPLC-based separation and quantitation of chondroitin sulphate and hyaluronan disaccharides after chondroitinase ABC treatment. *Carbohydr. Res.* 2011;346, 50–57.
38. Happel M. F., Niekisch H., Castiblanco Rivera L. L., Ohl F. W., Deliano M., Frischknecht R. Enhanced cognitive flexibility in reversal learning induced by removal of the extracellular matrix in auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014; 111, 2800–2805.
39. Luokun Xie L and Shao-Hua Yang S, Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions. *Brain Res.* 2015; 1623: 63–73.
40. Jourdain P, Bergersen LH, Bhaukaurally K, Bezzi P, Santello M, Domercq M, Matute C, Tonello F, Gundersen V, Volterra A. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength. *Nat Neurosci.* 2007; 10: 331–339.
41. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes. *Neuron.* 2010; 68:113–126.
42. Pascual O, Casper KB, Kubera C, Zhang J, Revilla-Sanchez R, Sul JY, Takano H, Moss SJ, McCarthy K, Haydon PG. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science.* 2005 ; 310: 113–116.
43. Serrano A, Haddjeri N, Lacaille JC, Robitaille R. GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression. *J Neurosci.* 2006; 26:5370–5382.
44. Mothet JP, Parent AT, Wolosker H, Brady RO, Jr, Linden DJ, Ferris CD, Rogawski MA, Snyder SH. D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:4926–4931
45. Henneberger C, Papouin T, Oliet SH, Rusakov DA. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature.* 2010; 463:232–236.
46. Kim SG, Soltysiak KA , Gao Z, Chang T, Chung E, and Jacobson KA. Tumor necrosis factor α -induced apoptosis in astrocytes is prevented by the activation of P2Y₆, but not P2Y₄ nucleotide receptors. *Biochem Pharmacol.* 2003; 65: 923–931.
47. Guthrie PB, Knappenberger J, Segal M, Bennett MV, Charles AC, Kater SB. ATP released from astrocytes mediates glial calcium waves. *J Neurosci.* 1999; 19:520–528.
48. Pascual O, Casper KB, Kubera C, Zhang J, Revilla-Sanchez R, Sul JY, Takano H, Moss SJ, McCarthy K, Haydon PG. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science.* 2005; 310: 113–116.
49. Serrano A, Haddjeri N, Lacaille JC, Robitaille R. GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression. *J Neurosci.* 2006; 26: 5370–5382.
50. Halassa MM, Florian C, Fellin T, Munoz JR, Lee SY, Abel T, Haydon PG, Frank MG. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron.* 2009; 61:213–219.
51. Rex CS, Chen LY, Sharma A, Liu J, Babayan AH, Gall CM, Lynch G. Different Rho GTPase-dependent signaling pathways initiate sequential steps in the consolidation of long-term potentiation. *J Cell Biol.* 2009; 186:85–97.
52. Gourine AV, Kasymov V, Marina N, Tang F, Figueiredo MF, Lane S, Teschemacher AG,

- Spyer KM, Deisseroth K, Kasparov S. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science*. 2010;329:571–575.
53. Panatier A, Theodosis DT, Mothet JP, Touquet B, Pollegioni L, Poulain DA, Oliet SH. Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell*. 2006; 125:775–784.
 54. Yang Y, Ge W, Chen Y, Zhang Z, Shen W, Wu C, Poo M, Duan S. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:15194–15199.
 55. Henneberger C, Papouin T, Oliet SH, Rusakov DA. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*. 2010; 463: 232–236.
 56. Cingolani LA, Thalhammer A, Yu LM, Catalano M, Ramos T, Colicos MA, Goda Y. Activity-dependent regulation of synaptic AMPA receptor composition and abundance by beta3 integrins. *Neuron*. 2008; 58:749–762.
 57. Verkhratsky A, Matteoli M, Parpura V, Mothet JP, and Zorec R. Astrocytes as secretory cells of the central nervous system: idiosyncrasies of vesicular secretion. *EMBO J*. 2016 ; 35: 239–257.
 58. Brakebusch C, Seidenbecher CI, Asztely F, Rauch U, Matthies H, Meyer H, Krug M, Bockers TM, Zhou X, Kreutz MR, et al. Brevican-deficient mice display impaired hippocampal CA1 long-term potentiation but show no obvious deficits in learning and memory. *Mol Cell Biol*. 2002; 22:7417–7427.
 59. Evers MR, Salmen B, Bukalo O, Rollenhagen A, Bosl MR, Morellini F, Bartsch U, Dityatev A, Schachner M. Impairment of L-type Ca²⁺ channel-dependent forms of hippocampal synaptic plasticity in mice deficient in the extracellular matrix glycoprotein tenascin-C. *J Neurosci*. 2002; 22: 7177–7194.
 60. Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, Mallowney CE, Hell JW, Agah A, Lawler J, Mosher DF, Bornstein P, Barres BA. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell*. 2005; 120:421–433.
 61. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, O'Rourke NA, Park CY, Ozkan E, Chakraborty C, Mulin-yawe SB, Annis DS, Huberman AD, et al. Gabapentin receptor alpha2delta-1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell*. 2009; 139: 380–392.
 62. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll RA, Fukata M. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 3799–3804.
 63. Charrier C, Machado P, Tweedie-Cullen RY, Rutishauser D, Mansuy IM, Triller A. A cross-talk between beta1 and beta3 integrins controls glycine receptor and gephyrin trafficking at synapses. *Nat Neurosci*. 2010; 13:1388–1395.
 64. Michaluk P, Mikasova L, Groc L, Frischknecht R, Choquet D, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase-9 controls NMDA receptor surface diffusion through integrin beta1 signaling. *J Neurosci*. 2009; 29:6007–6012.
 65. Frischknecht R, Heine M, Perrais D, Seidenbecher CI, Choquet D, Gundelfinger ED. Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity. *Nat Neurosci*. 2009; 12:897–904.
 66. Dityatev A, Schachner M, Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11:735–746.

67. Kochlamazashvili G, Henneberger C, Bukalo O, Dvoretzkova E, Senkov O, Lievens PM-J, Westenbroek R, Engel AK, Catterall WA, Rusakov D, et al. The extracellular matrix molecule hyaluronic acid regulates hippocampal synaptic plasticity by modulating postsynaptic L-type Ca^{2+} channels. *Neuron*. 2010; 67:116–128.
68. Bayazitov IT, Richardson RJ, Fricke RG, Zakharenko SS. Slow presynaptic and fast postsynaptic components of compound long-term potentiation. *J Neurosci*. 2007; 27: 11510–11521.
69. Herz J, Chen Y. Reelin, lipoprotein receptors and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 850–859.
70. Saghatelian AK, Snapyan M, Gorissen S, Meigel I, Mosbacher J, Kaupmann K, Bettler B, Kornilov AV, Nifantiev NE, Sakanyan V, et al. Recognition molecule associated carbohydrate inhibits postsynaptic GABA(B) receptors: a mechanism for homeostatic regulation of GABA release in perisomatic synapses. *Mol Cell Neurosci*. 2003; 24: 271–282.
71. Kramar EA, Lin B, Rex CS, Gall CM, Lynch G. Integrin-driven actin polymerization consolidates long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103:5579–5584.
72. Ethell IM, Ethell DW. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. *Journal of Neuroscience Research*. 2007; 85:2813–23.
73. Smith AC, Scofield MD, Kalivas PW. The tetrapartite synapse: Extracellular matrix remodeling contributes to corticoaccumbens plasticity underlying drug addiction. *Brain Res*. 2015; 1628:29–39.
74. Huntley GW. Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13:743–757.
75. Ralf G Rempe RG, Anika MS Hartz AMS, and Björn BauerB. Matrix metalloproteinases in the brain and blood–brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36: 1481–1507.
76. Arend W. P., Dayer J.-M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1995; 38: 151–160.
77. Newby A. C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiological Reviews*. 2005; 85:1–31.
78. Candelario-Jalil E., Yang Y., Rosenberg G. A. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009 ;158: 983–994.
79. Chen J, Cui X, Zacharek A, Cui Y, Roberts C, and Chopp M. White Matter Damage and the Effect of Matrix Metalloproteinases in Type 2 Diabetic Mice After Stroke. *Stroke*. 2011; 42: 445–452.
80. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003; 200: 448–464.
81. English WR, Puente XS, Freije JM, et al. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MMP17) has tumor necrosis factor-alpha convertase activity but does not activate pro-MMP2. *J Biol Chem* 2000; 275: 14046–14055.
82. Kim YS, Choi DH, Block ML, et al. A pivotal role of matrix metalloproteinase-3 activity in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation. *FASEB J* 2007; 21: 179–187.
83. Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, et al. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. *Curr Biol* 1999; 9: 1441–1447.

84. Garbuzova-Davis S., Rodrigues M. C. O., Hernandez-Ontiveros D. G., et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease. *Brain Research*. 2011;1398:113–125.
85. Huntley G. W. Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012; 13:743–757.
86. Dziembowska M., Wlodarczyk J. MMP9: a novel function in synaptic plasticity. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2012; 44:709–713.
87. Nagy V., Bozdagi O., Matynia A., et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *The Journal of Neuroscience*. 2006; 26:1923–1934.
88. Löffek S., Schilling O., Franzke C.-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *European Respiratory Journal*. 2011;38:191–208.
89. Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10:712–723.
90. Brkic M, Balusu S, Libert C, and Vandenbroucke RE. Friends or Foes: Matrix Metalloproteinases and Their Multifaceted Roles in Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 620581.
91. Ralf G Rempe RG, Anika MS Hartz AMS, and Björn Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood–brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36: 1481–1507.
92. Okamoto T., Akaike T., Sawa T., Miyamoto Y., van der Vliet A., Maeda H. Activation of matrix metalloproteinases by peroxynitrite-induced protein S-glutathiolation via disulfide S-oxide formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276: 29596–29602.
93. Gasche Y., Soccal P. M., Kanemitsu M., Copin J. C. Matrix metalloproteinases and diseases of the central nervous system with a special emphasis on ischemic brain. *Frontiers in Bioscience*. 2006;11: 1289–1301.
94. Kamada H, Yu F, MD, Nito Ch, and Chan PH. Influence of Hyperglycemia on Oxidative Stress and MMP-9 Activation After Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion in Rats: Relationship to Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Stroke*. 2007; 38: 1044–1049.
95. Murat Artan Ara B. Hwang, Seung-Jae V. Lee, and Hong Gil Nam. Meeting Report: International Symposium on the Genetics of Aging and Life History II. *Aging*. 2015; 7: 362–369.
96. Herrup K. Reimagining Alzheimer’s disease—an age-based hypothesis. *Journal of Neuroscience*. 2010;30: 16755–16762.
97. Deleidi M, Jäggle M, and Rubino G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. *Front Neurosci*. 2015; 9: 172.
98. Wong W. T. Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation. *Front. Cell. Neurosci*. 2013;7:22.
99. Stuesse S. L., Cruce W. L. R., Lovell J. A., McBurney D. L., Crisp T. Microglial proliferation in the spinal cord of aged rats with a sciatic nerve injury. *Neuroscience Letters*. 2000; 287:121–124.
100. Streit W. J., Sammons N. W., Kuhns A. J., Sparks D. L. Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia*. 2004;45:208–212.
101. Conde J. R., Streit W. J. Microglia in the aging brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006; 65:199–203.

- 102.Liu Y, Li M, Zhang Z, Ye Y, Zhou J.Role of microglia-neuron interactions in diabetic encephalopathy. *Ageing Res Rev.* 2017; 42:28-39.
- 103.Srikanth V., Maczurek A., Phan T., et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 2011; 32:763–777.
- 104.Dollery C. M., McEwan J. R., Henney A. M. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circulation Research.* 1995; 77: 863–868.
- 105.Safciuc F., Constantin A., Manea A., et al. Advanced glycation end products, oxidative stress and metalloproteinases are altered in the cerebral microvasculature during aging. *Current Neurovascular Research.* 2007;4:228–234.

Capítulo 4 Insulina y Cerebro

4.1 Introducción

Históricamente, la insulina, desde que se descubrió en 1921, se consideraba una hormona de acción periférica (1,2). Margolis y Altszuler, en 1967, demostraron en perros que la concentración de insulina en el líquido cefalorraquídeo (CSF) aumentó después de un incremento as nivel plasmático (3), lo que demuestra que la insulina atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). Havrankova et al. en 1978, mostraron la presencia generalizada de receptores a insulina (RI) en el sistema nervioso central (SNC) de la rata (4). Luego se demostró que el cerebro presenta altos niveles de insulina y encontraron que la concentración de insulina en el SNC era considerablemente más alta que su concentración en la circulación periférica (5). Al igual que Dorn et al. quienes en 1983, observaron en el cerebro humano un contenido de insulina en concentraciones más altas que la sangre, siendo la más alta en el hipotálamo (6). Observaciones replicadas en el cerebro y la médula espinal de cadáveres humanos, ratones y ratas (7). Schechter et al. en 1992, delinieron la ontogenia de la concentración de insulina en el cerebro del conejo y demostró que la disponibilidad de insulina está regulada por el desarrollo (8). Baskin et al. demostraron que la insulina y sus sistemas de señalización están implicados en los mecanismos centrales y periféricos que rigen la ingestión, la distribución, el metabolismo y el almacenamiento de nutrientes en organismos que van desde lombrices a humanos y en estos participa en las funciones mentales superiores. La información del entorno sobre la disponibilidad y el tipo de nutrientes se detecta e integra con la información humoral (proporcionada en parte por la insulina) con respecto a la suficiencia de las reservas de grasa corporal (9). Choeiri et al en 2002 demostraron que el transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT-4 se expresa en varias áreas cerebrales, como el cerebelo, el bulbo olfatorio y el hipocampo, mientras que hay cantidades menores en el área hipotalámica lateral, el arco núcleo, y globus pallidus (10). Además, se detectó inmunorreactividad similar a la insulina en los núcleos hipotalámico periventricular, supraóptico, supraquiasmático, arqueato y lateral del hipotálamo de rata (11,12).

4.2 Fuentes de insulina cerebral

Existe evidencia inequívoca del transporte de insulina selectiva, regulada, dependiente del tiempo, sensible a la temperatura, mediada por portadores y saturable al cerebro (13,17). Se demostró que insulina en el hombre y en animales de experimentación que la insulina accede al SNC después de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) (18). En conejos, se ha demostrado que la insulina infundida en la arteria carótida cruza la BHE en el espacio peri-capilar y pasa al parénquima cerebral conservando su integridad (19). En perros, los estudios que utilizan un modelo matemático de tres componentes (plasma, componente intermedio y líquido cefalorraquídeo) demostraron que la administración de insulina al SNC se ajusta a un proceso saturable mediado por receptor (20). En humanos sanos, durante los estudios hiperinsulinémicos con pinzamiento euglucémico, se demostró que el aumento de insulina circulante afecta rápidamente la actividad cerebral, junto con la transducción rápida de señal de insulina cerebral, independientemente de los efectos sistémicos de la insulina (21).

Se observó que existe un acceso directo de insulina al SNC. Esta ruta alternativa ocurre en regiones circumventriculares, como el área postrema, que no tiene BHE (22, 23). La BHE contiene uniones estrechas, los capilares en las regiones circumventriculares son porosos, lo que permite que los solubles del plasma se difundan libremente y directamente en estas áreas (24). La ruta a través de la cual la insulina accede al cerebro tiene implicaciones para la velocidad de convección y difusión en el cerebro, y la distribución en el parénquima cerebral.

En los seres humanos, la insulina se produce principalmente en el páncreas, la evidencia a favor de la posible síntesis de insulina en el cerebro proviene de estudios in vitro, incluido el estudio de Clarke et al. en 1986, que demostró la síntesis de insulina por neuronas cerebrales de rata cultivadas y células gliales de astrocitos y su liberación de insulina en cultivo primario. La liberación de insulina después de la despolarización de la membrana de las neuronas fue bifásica, similar a la de las células beta pancreáticas (25). Schechter y cols. Proporcionaron evidencia tanto in vivo como

in vitro de cerebros de mamíferos que respaldan la síntesis de novo de la insulina. La evidencia in vitro incluyó la demostración del ARNm de preproinsulina I y II en cultivos de células neuronales de cerebros de ratas fetales (26), mRNAs de preproinsulina I y II y se detectó inmunoreacción de insulina dentro del retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi, citoplasma, axón, sinapsis y dendritas del cerebro fetal de la rata (27,28).

4.3 Receptor de insulina del cerebro (RI) y receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGF-1R)

Al igual que en los tejidos periféricos, la señalización de la insulina en el cerebro se produce a través de la vía de insulina que comienza en el RI, contiene varios nodos críticos de interacción con otras vías de señalización. Una vez en el cerebro, la insulina se une rápidamente a los RI, que son muy abundantes y se distribuyen selectivamente a través del SNC (27,29-32), especialmente en el bulbo olfatorio, el hipotálamo, la corteza cerebral, el cerebelo, el hipocampo y el cuerpo estriado (33). Esta distribución diferencial de la insulina y el RI en el cerebro sugiere que la insulina alcanza el RI desde distintas regiones del cerebro para iniciar la transducción de señales neuronales (34). En cuanto a la localización intracelular, los RI son abundantes en neuronas (con alta expresión proteica en cuerpos celulares y sinapsis) y menos abundantes en la glía de la substantia nigra, núcleo rojo, sustancia blanca y pedúnculos cerebrales (15,35). De manera similar, los receptores de IGF-1 (IGF-1R) se detectaron en las neuronas y la glía (36), en el hipocampo, la amígdala, el giro parahipocampal, el cerebelo, la corteza cerebral y el núcleo caudado (29).

4.4 Distribución de los receptores de insulina en el cerebro

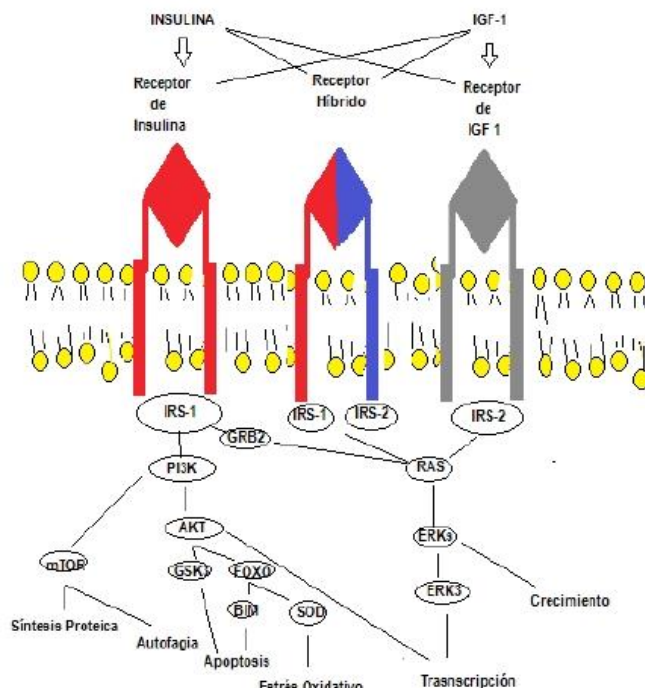
Los RI están ampliamente distribuidos en los tejidos periféricos, con la función principal de transportar glucosa a las células, inhibir la producción de glucosa e incrementar la captación de glucosa activando vías de señalización en el hígado, músculo y grasa y cerebro (37). El hígado, el músculo y el tejido adiposo son los más sensibles a la hormona (38), lo que la convierte en la hormona anabólica más importante identificada hasta la fecha. Las subunidades RI de cerebro difieren estructuralmente de las subunidades periféricas de RI porque tienen un peso molecular menor (39). El cerebro de los mamíferos tiene RI específicos (40, 41), que son de dos tipos. Primero está el tipo neuronal/específico de neurona, que es abundante en la neurona (41), mientras que el segundo tipo es el tipo no neuronal / periférico, con menor densidad en las células gliales (42, 43). Enrichido en el bulbo olfatorio, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, amígdala y corteza cerebral con altas concentraciones de proteínas en cuerpos celulares y sinapsis, y menos abundante en la glía (44). Respaldado por la regulación positiva y los cambios en los patrones de distribución del ARNm RI en el hipocampo y el giro dentado del entrenamiento del laberinto de agua en ratas (45).

Los receptores IGF1 (IGF1R) también están diseminados en todo el cerebro de la rata, tienen una distribución distinta, con una alta concentración en regiones relacionadas con el olfato, la autonomía y el procesamiento sensorial, como en la glándula pituitaria, donde participan en la regulación del crecimiento liberación de la hormona (46). Se ha informado de la existencia de una expresión diferencial de IGF-1R e IR en el hipocampo izquierdo-derecho del hipocampo de la rata macho-hembra, que también puede ser responsable de la etiología de problemas, en conductas asociadas al hipocampo, tales como estrategias de aprendizaje espacial y respuesta al estrés (47).

4.5 Vía de señalización de la insulina

La activación de la cascada de señalización de la insulina comienza con la unión, al RI, que pertenece a la familia de los receptores de la tirosina quinasa, cuya autofosforilación es esencial para su activación. Luego, el RI fosforila las proteínas del sustrato receptor de insulina (IRS), también activadas al unirse el ligando de IGF-1 a su receptor afín. Las proteínas IRS son un nodo crítico de conversión de las cascadas de señalización de insulina e IGF-1 y su relación con otras vías, como la señalización de citocinas (1,2). Además de su activación de la ruta de la proteína quinasa activada

por Ras-mitógeno (MAPK), las proteínas IRS activadas sirven como sitios de acoplamiento para el ensamblaje y la activación de, entre otras, fosfo-inositol-3 quinasa (PI3K), que genera los lípidos segundo mensajero fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) representa otro nodo crítico de diafonía con otras vías de señalización, incluida la señalización del estrés c-Jun-N-terminal quinasa (JNK). PIP3 activa la proteína quinasa-1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1) y AKT. AKT representa otro nodo crítico de interacción con el objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) vía de señalización de nutrientes. Las dianas AKT incluyen glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), sustrato Akt de 160 kDa (AS160, cuya fosforilación se requiere para la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática) y factores de transcripción forkhead (FOXO) 2). La fosforilación de FOXO induce su translocación desde el núcleo, lo que provoca cambios profundos en la transcripción de factores clave implicados en el metabolismo, regulación del ciclo celular, apoptosis y resistencia al estrés oxidativo (48). IR e IGF-1R son glicoproteínas tetraméricas que pertenecen a la superfamilia del receptor tirosina (Tyr) quinasa, compuesta por dos subunidades α (120-135 kDa) y dos β (95 kDa) (49). Las subunidades IR del cerebro difieren de las periféricas por el peso molecular ligeramente más bajo y por la ausencia de regulación a la baja después de la exposición a la hiperinsulinemia (50,51). Además de IR e IGF-1R, la superfamilia Tyr quinasa también comprende proteína relacionada con el receptor de insulina humana. Debido a la homología estructural y funcional, la insulina y el IGF-1 se pueden unir a IR e IGF-1R, a la unión de insulina a IR con mayor afinidad (<1 nM) que a IGF-1 (100-500 veces menor afinidad), mientras que IGF-1R se une preferentemente a IGF-1 (<1 nM) en comparación con la insulina (100-500 veces menos afinidad) (52). Una vez unida a las subunidades α de la IR o IGF-1R neuronal, la insulina o IGF-1 promueve la autofosforilación de la subunidad β en los residuos Tyr 1158, 1162 y 1163, desencadenando su actividad intrínseca de Tyr quinasa (49,53-55) y la fosforilación de las proteínas de atraque del sustrato del receptor de insulina (IRS) (IRS1-4) en los residuos de Tyr (38). Además, se reclutan moléculas de señalización que contienen el dominio Src-2 (SH2) (es decir, la subunidad reguladora p85 de PI3K y activan la subunidad catalítica de PI3K, así como la proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (Grb-2) (49, 53-55). Por lo tanto, se activan dos vías principales de señalización: la PI3K/Akt/glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β) y la Ras/Raf-1/quinazas reguladas por señal extracelular (ERK1 y ERK2, ERK1/2) (49, 53-55).



Vía de la Insulina. Transducción de señales y actividad biológica. Relación entre insulina, IGF-1 a través de su receptor o por receptores híbridos (41)

4.5.1 Señal PI3K / Akt

Después de la unión de la insulina al dominio p85 SH2y fosforilarse el residuo de tirosina (Ty) se activa el RI. Así la PI3K se activa se transloca a la membrana plasmática con la formación posterior de PI-3, 4, 5-trifosfato y PI-3, 4-bisfosfato. Luego, estas moléculas se unen y reclutan proteínas de señalización aguas abajo que contienen dominios de homología de plackstrina. Entre, la serina (Ser)/treonina (Thr) quinasa Akt se puede reclutar en la membrana plasmática (55-57) y fosforilarse mediante la proteína quinasa 3-fosfoinosítido dependiente de la proteína quinasa-1 (55,58,59). Luego, Akt se separa de la membrana plasmática y se transloca al citosol y el núcleo (55), donde fosforila las proteínas diana en los residuos Ser y Thr (60). Estas proteínas la proteína proapoptótica BAD (inactivada cuando se fosforila en Ser136), caspasa-9 (inhibido por la fosforilación en Ser196) y GSK-3, por lo que la activación de Akt inhibe la apoptosis (60).

GSK-3 β , es una proteína quinasa Ser/Thr que se vuelve inactiva después de la fosforilación mediada por Akt en la Ser9 N-terminal, iniciando múltiples efectos fisiológicos (61). GSK-3 β está regulada negativamente también por la PKC y la proteína cinasa dependiente de c-AMP (PKA) (que también se activan por la insulina o IGF-1) (61). Dependiendo del contexto celular, GSK-3 β puede dirigirse a diferentes ubicaciones intracelulares (p. Ej., Citosol, mitocondrias o núcleo) para acceder a sus sustratos (62): GSK-3 β activo (Ser9 defosforilado) aparece en los núcleos, mitocondrias y balsas de lípidos de membrana, mientras que GSK-3 β inactivo es principalmente citosólica (63). Además de la defosforilación de Ser9, GSK-3 β también puede activarse por fosforilación en Tyr216 y, aunque este mecanismo no está claro, parece haber cambios en el Ca²⁺ o Fyn intracelular (miembro de la familia Src Tyr cinasa) (64). La inhibición de GSK3 β , que se produce después de la inhibición de PI3K, se ha descrito para evitar la apoptosis, mientras que la sobreexpresión de una GSK-3 β activa constitutivamente dio como resultado la muerte celular PC12 (65). Lin et al. (66) fundaron que los niveles de phospho-GSK-3 β , después de la insulina, activación de señalización de PI3K/Akt, evitaban la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en células madre neurales, estimularon la síntesis de proteínas involucradas en la defensa antioxidante neuronal, metabolismo de glucosa y mecanismos antiapoptóticos (67).

La activación de Akt inducida por IGF-1 fosforila e inhibe a FoxO3, que se retiene en el citoplasma por la proteína 14-3-3. Así, la translocación nuclear de FoxO3 está bloqueada, como su posterior acción sobre genes nucleares, promoviendo la supervivencia neuronal de los gránulos del hipocampo y del cerebelo (59, 68). Esta inhibición de FoxO3 modifica la transcripción de Bim en las neuronas granulares del cerebelo, lo que contribuye al efecto antiapoptótico de IGF-1 (69). Akt también puede fosforilar el factor nuclear- κ B (NF- κ B) directamente (70) o mediante la proteína inhibitoria inducida por IKK de la fosforilación de κ B (I κ B) en Ser32 (con la desintegración concomitante del complejo p65-NF- κ B/I κ B, translocación de p65-NF- κ B en el núcleo, y su heterodimerización con otros miembros de NF- κ B para la regulación transcripcional, protegiendo contra el estrés oxidativo y la apoptosis) (71, 72). La activación de PI-3K/Akt promueve las defensas antioxidantes neuronales y gliales a través de la estimulación del elemento sensible a Nrf-2/antioxidante (ARE) (73).

CREB es otro objetivo de la vía PI-3K/Akt inducida por insulina que, tras la fosforilación en Ser133, aumenta el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi$ m), los niveles intracelulares de ATP, el estado redox NAD (P) H y la actividad hexocinasa, mejorando la glucosa neuronal adulta metabolismo y crecimiento axonal (74). La modulación mediada por Akt de la función mitocondrial neuronal y caspasa se ha correlacionado con cambios en la expresión de Bcl-2 y/o con expresión aumentada de transportador de glucosa (GLUT1) y estimulación de la glucólisis y protección contra la permeabilidad mitocondrial y la liberación de citocromo c (74).

4.5.2 Vía de señalización SHC/ERK1/2

ERK1/2 forma una rama paralela a la ruta de PI3K. Después de la fosforilación del RI, la proteína adaptadora SHC (dominio de homología-2 de Src) se une al RI y atrae a Grb2 para unirse a SHC a través de sus dominios SH2, activando así la ruta de señalización de ERK1/2. Los dominios SH3 son otros dominios Grb2 que interactúan con el nucleótido de guanina hijo de la proteína sevenless (SOS), estimulando el intercambio de GDP por GTP en Ras, que se activa y luego recluta la Ser /

Thr quinasa Raf. La activación posterior de MEK (o MAP2K, proteína cinasa quinasa activada por mitógeno) conduce a la fosforilación (y activación) de ERK1 / 2 en los restos Thr y Tyr (75, 76), que culmina en la activación de varios factores de transcripción que controlan la expresión génica. Se ha descrito que la activación de Ets-like protein-1 (Elk-1) y c-Myc. ERK1/2 juega un papel antiapoptótico en las neuronas a través de la fosforilación de Bad at Ser112 (77). Sweatt, Purves, Haddad y colaboradores, mostraron la implicación de ERK1/2 activo en la plasticidad sináptica y la muerte celular (78), después del estrés oxidativo (79) y la excitotoxicidad mediada por el receptor N-metil D-aspartato (80).

Se consideró la señalización de insulina a través de la vía dependiente de PI3K, separada de señales dependientes de ERK o MAPK, con PI3K controlando el metabolismo, mientras que el papel mitogénico se relacionó con ERK1/2 (81). Pero Levinthal, DeFranco y otros propusieron que ambas ramas las vías de señalización actúan en conjunto, siendo Raf el posible vínculo, al menos en el estrés oxidativo inducido por glutamato (82). Esta diafonía puede tener un papel anti-apoptótico a través de la fosforilación de Bad en Ser 136 (83). Subramaniam et al. (84) demostraron que ERK1/2 podría ser inhibido por IGF-1 a través de la fosforilación de Raf dependiente de PI3K en Ser 259, protegiendo así las neuronas cerebelosas de los gránulos de la muerte celular. Esto podría constituir una vía alternativa a la fosforilación inducida por PI3K / Akt de Bad, caspasas y FoxO3 que promueven la supervivencia neuronal (55).

La insulina protege contra la apoptosis neuronal y no neuronal mediante la activación de la señalización MAPK (85) (p38 MAPK) y la supresión de la actividad caspasa-3 (86). Barthwal, Sathyanarayana, Kundu, Okubo, Blakesley Stannard, Gutkind, Roith confirmaron que la regulación a la baja de c-Jun N-terminal quinasa (JNK) promovió la supervivencia celular (86,87). p38 MAPK activado por insulina / IGF-1 estimula el transporte de glucosa (89,90) y genes relacionados con antioxidantes en células no neuronales sometidas a estrés oxidativo (91).

4.6 Significado funcional de la insulina en el cerebro

La insulina participa en el control de la ingesta de alimentos, como glucosa, lípidos, minerales, la homeostasis energética, estimula la síntesis y la inhibición de la descomposición del glucógeno, triglicéridos y proteínas. Participa en la regulación del comportamiento hedónico y el control no homeostático de la ingesta de alimentos y otras sustancias a través de los fenómenos de recompensa. Hace tres décadas, la insulina se consideraba solo como una hormona periférica, incapaz de cruzar la BHE y afectar el SNC (92). Pero esta idea fue desafiada después de la detección de insulina inmunorreactiva en perros (CSF, 93). Otros estudios proporcionaron evidencia de que la insulina puede ocurrir en el cerebro, donde puede alcanzar niveles altos (8), ejerciendo efectos tróficos a largo plazo en el SNC neuronas (48). Los niveles de insulina en el cerebro in vivo parecen ser de 10 a 100 veces más altos que en el plasma y cambian durante el desarrollo cerebral, con los valores más altos en el cerebro fetal tardío y neonatal temprano (aproximadamente 80-90 y 195 ng / g, respectivamente), disminuyendo en el cerebro adulto (aproximadamente 32 ng / g) (12). La insulina cerebral deriva de células β pancreáticas y es transportada al cerebro (92,20). Cruza la BHE principalmente a través de un proceso activo (20) saturable, regulable mediado por un transportador, limitado por el sistema de barrera formado por las uniones estrechas entre las células endoteliales (48). La síntesis de insulina "de novo" en el cerebro se ha propuesto como una fuente alternativa de insulina en el SNC. Respaldado por la detección de ARNm de preproinsulina I y II en cerebro de rata y neuronas cultivadas y también por inmunoreactividad a insulina en el retículo endoplásmico neuronal, aparato de Golgi, citoplasma, axón, dendritas y sinapsis (27,93). Además, altos niveles de insulina en extractos cerebrales (4), su presencia en cuerpos de células nerviosas inmaduras (8), el transporte rápido de insulina inyectada periféricamente en el LCR (95) y menos del 1% de la hormona cruza la BHE en los perros y los roedores apoyan la idea de que la insulina se puede sintetizar en el cerebro. Pero la evidencia inequívoca que respalda esta hipótesis es que la insulina puede sintetizarse en neuronas cultivadas de cerebro de rata y liberarse después de la despolarización de membrana inducida por K^+ y Ca^{2+} (96). La síntesis parece ocurrir en neuronas piramidales, desde hipocampo bulbo olfatorio, corteza prefrontal, y corteza entorrinal, pero no en células gliales (97). No es de extrañar que la insulina esté altamente enriquecida en la corteza cerebral, el bulbo olfatorio, el

hipocampo, el hipotálamo y la amígdala (4), ya que el factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1) también se encuentra en el cerebro de roedores y humanos y puede atravesar BHE (99). Funciones metabólicas El SNC controla los parámetros vitales del medio interno dentro de límites estrechos, a pesar de las fluctuaciones en el medio externo. El metabolismo requiere la integración de numerosas señales que reflejan la disponibilidad de energía del hipotálamo y las estructuras cerebrales cercanas, a una respuesta coordinada para adaptar el flujo de combustible a fin de mantener la homeostasis energética. La insulina es una de las señales que informan al cerebro sobre el estado energético como la captación de glucosa en el músculo esquelético, la inhibición de la producción de glucosa por el hígado y la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo. Woods et al en 1979 sugirieron un papel para la insulina en la regulación del SNC de homeostasis energética basándose en las observaciones de que los niveles de insulina circulan en proporción a la masa grasa en la mayoría de los mamíferos y que la administración de insulina intraventricular reduce la ingesta de alimentos en función de la dosis y peso corporal en monos (99). Los RI se expresan en el cerebro de los mamíferos (4). La diabetes y el síndrome metabólico se han considerado enfermedades metabólicas periféricas pero se deben considerar también su afectación central. Las técnicas de imágenes cerebrales no invasivas revelaron anormalidades estructurales y funcionales asociadas con la diabetes. Esto se debe a que las neuronas reguladoras autonómicas críticas en el hipotálamo y el tronco encefálico son responsables del mantenimiento de la homeostasis energética y de los cambios funcionales en estas áreas relacionadas con la diabetes entre otras causas a su sensibilidad a insulina (100). Se observó por ej, que la gluconeogénesis hepática inducida por el aumento de los niveles de insulina circulante se redujo a la mitad luego de la vagotomía (101). También la insulina está involucrada en la regulación de la homeostasis energética en el hipotálamo ventromedial y actúa sobre el cerebro para suprimir la alimentación (102) actuando como un factor de saciedad que estaría alterado en los síndrome de obesidad y diabetes.

4.7 Homeostasis metabólica

Investigaciones realizadas hace 50 años implicaron al hipotálamo ventral como un área clave del cerebro en la homeostasis energética. La insulina funciona no solo como un regulador periférico del almacenamiento de nutrientes y la liberación de sustratos circulantes, sino que es una señal aferente clave al sistema nervioso central para el control del balance energético. Se sabe que la señalización neuronal de insulina es importante para el control del almacenamiento de grasa en animales tan primitivos como *C. elegans*, y los sistemas de señalización celular que median estos efectos tienen una homología notable con los descritos en mamíferos, es un determinante de la vida y la función reproductiva (103)

4.8 Señales del tejido adiposo al cerebro

El SNC debe ajustar la ingesta de alimentos y el metabolismo energético mediante dos sistemas: los que comunican información perteneciente a las reservas de energía corporal y los que se generan de forma aguda en respuesta a la absorción de nutrientes. Entre las señales aferentes que indican el tamaño de la masa adiposa del cuerpo, la insulina y la leptina son las mejor estudiadas; el cerebro requiere ambas para controlar la ingesta de alimentos, el peso corporal y la homeostasis metabólica (103). La insulina se libera del páncreas endocrino mientras La leptina se secreta principalmente de los adipocitos, ambos circulan a niveles proporcionales a la masa de grasa corporal y ejercen una actividad inhibidora de vida relativamente larga sobre la ingesta de alimentos a través de un conjunto común de neuronas hipotalámicas (105).

Las señales que responden a los nutrientes recientemente ingeridos son más variadas y funcionan principalmente en una base de harina para controlar el vaciado gástrico y el momento del inicio y finalización de la comida (103). Estas señales incluyen aferentes transmitidas a través del nervio vago desde sistemas sensoriales intrínsecos al tracto gastrointestinal, aminas liberadas de neuronas gastrointestinales, modulan la función vagal y péptidos circulantes o de acción local, como la colecistoquinina, se secretan rápidamente a partir de células enteroendocrinas tras la ingestión de nutrientes. Mientras que el núcleo arqueado hipotalámico, un sitio crítico para detectar la entrada

relacionada con la adiposidad como leptina e insulina. Esta señal se transmite a las áreas del cerebro posterior como el núcleo del tracto solitario, con fibras nerviosas vagales aferentes desempeñando un papel central en este proceso. Estas señales relacionadas con la comida rigen la cantidad de energía consumida durante las comidas individuales, pero no se generan en proporción a los cambios en las reservas de energía corporal (106).

4.9 Blancos hipotalámicos de señalización de insulina

El núcleo arqueado, adyacente al piso del tercer ventrículo en el hipotálamo mediobasal, contiene neuronas que responden a señales aferentes hormonales y relacionadas con los nutrientes, influenciadas por el tamaño y el estado de las reservas de tejido adiposo y por la ingestión reciente de alimentos. Entre ellos se encuentran las neuronas que coexpresan el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con Agouti (AgRP), ambos péptidos estimulan potentemente la ingesta de alimentos, reducen el gasto de energía y, por lo tanto, promueven el aumento de peso. Las acciones de NPY orexigénicas están mediadas por la activación de los receptores Y1 y/o Y5 (107), mientras que las de AgRP surgen del antagonismo de los receptores neuronales de melanocortina (MC3r y MC4r) (103, 107). La melanocortina reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía. Las acciones anabólicas de NPY y AgRP están mediadas por sitios “descendentes” inervados por estas neuronas sensibles a insulina y leptina de “primer orden”. El núcleo paraventricular hipotalámico y el área hipotalámica lateral contienen neuronas que expresan receptores tanto para NPY como para AgRP y están implicados como sitios críticos para retransmitir la señalización mediada por AgRP y NPY a los circuitos aguas abajo que regulan la homeostasis energética (108).

El núcleo arcuato contiene neuronas que sintetizan la hormona estimulante de los melanocitos, un péptido que tiene efectos anoréxicos en el SNC. La hormona estimulante de α -melanocitos se deriva de la proopiomelanocortina precursora (POMC) mediante procesamiento postraduccional. Muchas neuronas POMC en el núcleo arcuato coexpresan péptido de transcripción regulado por Anfetamina y Cocaína (CART). Al igual que la hormona estimulante de los melanocitos, la CART reduce la ingesta de alimentos, en las acciones anoréxicas de la insulina y la leptina. Estas neuronas POMC / CART proyectan amplia e densamente inervar las mismas áreas hipotalámicas (por ejemplo, el núcleo paraventricular y el área hipotalámica lateral) que son suministradas por las fibras de las neuronas NPY / AgRP (109). Las neuronas de “segundo orden” ubicadas en estas áreas aguas abajo procesan las señales del núcleo arqueado y tienen la hipótesis de transducir esta entrada aferente en el comportamiento de alimentación alterado y el metabolismo energético. Las respuestas hipotalámicas al aporte de las hormonas relacionadas con la adiposidad ejercen sus efectos metabólicos y conductuales a través de proyecciones descendentes a áreas del cerebro posterior, como el núcleo del tracto solitario (110), donde modulan la respuesta al aporte de señales de saciedad relacionadas con las comidas como la colecistoquinina.

Los receptores de insulina y leptina se concentran en el núcleo arcuato, ambas hormonas inhiben las neuronas NPY/AgRP, pero tienen los efectos opuestos sobre las neuronas POMC, a través de esta regulación recíproca de los circuitos neuronales anabólicos y catabólicos. De forma similar, las respuestas adaptativas que promueven la recuperación de Se cree que el peso perdido surge, al menos en parte, de la activación de NPY / AgRP y la inhibición de las neuronas POMC inducidas por niveles plasmáticos reducidos de insulina y leptina que acompañan al agotamiento de la masa de grasa corporal (111).

4.10 Gherlin y péptido Y

Ejercen efectos opuestos sobre el balance de energía a través de acciones en el núcleo arcuato. La grelina, secretada por las células en la mucosa gástrica, estimula la ingesta de alimentos y está implicada en el inicio de la comida (112). El péptido Y (PYY3-36), un pariente cercano del NPY y miembro de la familia del polipéptido pancreático, secretado principalmente por el intestino delgado distal y el colon inhiben la alimentación (113). Los niveles plasmáticos de grelina, la hormona estimulante del apetito, aumentan perceptiblemente en la sangre antes de las comidas y disminuyen después de que se consumen los alimentos, mientras que ocurre lo contrario con PYY3-

36. Curiosamente, se ha informado que tanto la ghrelina como el PYY3-36 ejercen sus efectos de alimentación a través de un mecanismo que implica la regulación recíproca de las neuronas NPY / AgRP en el ARC. Así, se descubrió que PYY3-36 activa los receptores Y2 autoinhibitorios en las células NPY / AgRP y de ese modo reduce la liberación de péptidos anabólicos y aumenta la liberación de señales catabólicas al disminuir la entrada de ácido γ -aminobutírico inhibitorio de las neuronas NPY a POMC (113). Se indica una nota de precaución porque este efecto reductor de peso se informa cuando se administra PYY3-36 a la circulación, a pesar de su clara capacidad para aumentar la ingesta de alimentos cuando se infunde directamente en el SNC (mediante estimulación de los receptores Y1 e Y5) (107). La grelina ejerce efectos orexigénicos uniéndose a su receptor (también conocido como receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento) en las neuronas NPY/AgRP, activando estas células (9).

4.11 Regulación del gasto energético

Insulina, Ghrelin, péptido Y, y otros sistemas hipotalámicos participan en la regulación del gasto de energía. La termogénesis es inducida por la dieta, por la activación del sistema nervioso simpático (SNS) con la posterior hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo marrón (BAT) (114). Esto estimula la producción de calor a través de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos que se aumenta desacoplando la proteína 1, proteína que se encuentra de manera única en las mitocondrias BAT. La importancia de la insulina para la termogénesis inducida por la dieta se infirió de un estudio en ratas que muestra que el tratamiento con diazóxido, un potente inhibidor de la secreción de insulina, atenúa la respuesta termogénica a una comida con carbohidratos (114). Los estudios farmacológicos demostraron una mayor temperatura corporal y gasto de energía, así como una menor ingesta de alimentos, cuando se inyectó insulina en los núcleos hipotalámico ventromedial y paraventricular, sugirieron que la acción de la insulina reduce la ingesta de alimentos mientras aumenta el flujo de SNS a BAT para un mecanismo para aumentar el gasto de energía (115). La hiperinsulinemia podría mediar el efecto documentado de la obesidad para aumentar la actividad del SNC asociada a la hipertensión (116,117).

4.12 Regulación de la insulina de la producción de glucosa hepática

La producción de glucosa hepática disminuye durante la infusión de insulina o un mimético de insulina de molécula pequeña en el tercer ventrículo cerebral independientemente de cualquier cambio en los niveles circulantes de insulina u otras hormonas glucoregulatoras (118). Asociado a la transducción de señal neuronal a través del sustrato del receptor de insulina (IRS) -phosphatidylinositol 3-OH kinasa (PI3K) vía. Agregar un peso considerable a estos hallazgos es evidencia de que la señalización hipotalámica de insulina es necesaria para el control normal de la producción de glucosa por el hígado, en base a la infusión en el tercer ventrículo de anticuerpos específicos de insulina u oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el receptor de insulina (119). Ambas intervenciones redujeron la sensibilidad hepática a la insulina circulante y por lo tanto aumentaron la producción de glucosa hepática, por lo que la acción de la insulina en el cerebro es un determinante fisiológico del metabolismo de la glucosa hepática. Se presume que el mecanismo eferente que acopla la acción de la insulina en el cerebro con el metabolismo de la glucosa hepática implica la innervación autónoma del hígado u otros tejidos.

4.13 Insulina y leptina

Las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arcuato son suprimidas por la insulina y la leptina, mientras que las neuronas POMC/CART se activan por estas hormonas. La insulina y la leptina tienen la capacidad de suprimir el anabolismo, a la vez que activan el neurocircuito regulador catabólico (111). La administración central de insulina aumenta el contenido de ARNm del POMC hipotalámico, mientras que el antagonista del receptor de melanocortina SHU-9119 bloquea la capacidad de la insulina del VIC para suprimir la ingesta de alimentos (120). Como leptina, la inhibición de la ingesta de alimentos inducida por la insulina puede por lo tanto explicarse, al menos en parte, por la combinación de señalización reducida de NPY/AgRP y aumento de la señalización de la melanocortina.

Si las dosis subliminales de insulina y leptina se administran en combinación, tienen efectos subaditivos en la ingesta de alimentos a corto plazo, lo que sugiere un mecanismo de señalización redundante (121). Con el tiempo, los efectos parecen ser aditivos, sugiriendo la activación de sistemas independientes porque la acción de la leptina sobre la homeostasis energética requiere señalización a través de la señal de la quinasa de Janus y los activadores del sistema de transcripción (JAK-STAT) (122). Se acepta ampliamente que los mecanismos median las respuestas neuronales a la insulina y la leptina, la evidencia sugiere que se produce una comunicación cruzada entre las vías de señalización celular utilizadas por estas dos hormonas, lo que aumenta la señalización hipotalámica a través de PI3K.

Una segunda molécula implicada en la terminación de la transducción de la señal de la leptina es el supresor de la señalización 3 de las citocinas (SOCS3). Inducido en el núcleo arcuato y otros tejidos después de la unión de la leptina a su receptor (a través de la activación de la vía JAK-STAT), SOCS3 se une e inactiva tanto al receptor de leptina como a JAK-2, bloqueando así la activación adicional de STAT-3 (123). Pero, datos recientes implican este mecanismo en la terminación de la señalización por insulina, específicamente, SOCS3 puede inducir resistencia celular a la insulina mediante la modificación del receptor de insulina y proteínas IRS, lo que perjudica la señalización de insulina a través de PI3K (124).

4.14 Reproducción y longevidad

La señalización de insulina en el SNC de mamíferos, incluyendo humanos, por restricción calórica está asociada con secreción reducida de insulina, hormonas reproductivas (por ejemplo, hormona folículo estimulante y leucinización vía kisspontins) y extensión de la esperanza de vida (125, 126). Los estados de restricción de energía están asociados con una disminución de la masa de tejido adiposo y las concentraciones de insulina y leptina en plasma, asociadas con resultados similares. Las mujeres que participan en ejercicios vigorosos, con la consiguiente reducción en las reservas de grasa corporal, experimentan reducciones de leptina circulante e insulina y de la hipófisis hormonas reproductivas y, en consecuencia, pueden haber retrasado la pubertad trastornos menstruales y la capacidad reproductiva reducida. La evidencia directa en apoyo de esta afirmación es proporcionada por ratones con knockout selectivo del receptor de insulina del cerebro. Estos ratones exhiben un aumento de la grasa corporal y, curiosamente, una capacidad reproductiva deteriorada debido a la baja secreción de hormona luteinizante pituitaria y de la hormona foliculoestimulante (127). También se observó un aumento excesivo de peso debido a la reducción de la señalización de insulina en el cerebro después de la eliminación selectiva del receptor de insulina en el hipotálamo de rata.

4.15 Metabolismo cerebral

La complejidad de las vías de señalización RI / IGF-1R mediada por insulina / IGF-1 desempeñaría un papel crucial en el SNC, en la regulación del metabolismo cerebral (128), el crecimiento y la diferenciación neuronal (129), la neuroplasticidad (130).

La utilización de glucosa cerebral es independiente de la acción de la insulina y no se ve afectada por su administración en animales y humanos, en muchas neuronas en otras se observa la presencia del transportador de glucosa GLUT-4, GLUT-8 y otros de características similares sensibles a la insulina. Los niveles más altos se encuentran en el cerebelo, bulbo olfatorio e hipocampo, mientras que cantidades menores están presentes en el área hipotalámica lateral, el núcleo arcuato y el globo pálido (131). El ARNm GLUT-4 ha sido identificado en neuronas del núcleo ventromedial excitado por glucosa, inhibidas de glucosa y no glucosiladas junto con ARNm para glucoquinasa y el receptor de insulina (132). GLUT-8, se ha identificado en el SNC específicamente en hipocampo, corteza cerebral e hipotálamo (133). En el hipocampo, se sintetiza exclusivamente en neuronas y tiene una nueva distribución intracelular, de modo que en condiciones basales se asocia con organelos intracelulares, pero tras la administración de glucosa periférica se redistribuye a la membrana plasmática (134). Con base en estos estudios y en la ausencia de tráfico de GLUT-8 bajo condiciones hiperglucémico-insulinopenia en animales con diabetes inducida por estreptozotocina, se propone que la insulina (pero no la glucosa) sirva como estímulo para la translocación de GLUT-8 en el

hipocampo de la rata. El papel de este transportador gira en torno a la idea de que la glucosa se libera de los oligosacáridos durante la glicosilación de proteínas, eventos que ocurren en el retículo endoplasmático rugoso, y que GLUT-8 transporta la glucosa desde este orgánulo al citoplasma.

La glucoquinasa, el sensor de glucosa de células β también está presente en el SNC. En el núcleo arcuato, > 75% de las neuronas NPY-positivas expresan glucoquinasa (135), y las infusiones de glucosa intracarotídeas aumentan la expresión génica del hipotálamo C-fos, que es paralela a la expresión de glucoquinasa. Por lo tanto, la glucoquinasa puede ser un mediador de la detección de glucosa tanto en neuronas sensibles a glucosa como sensibles a glucosa. Muchas neuronas que expresan glucoquinasa coexpresan los canales de KATP, y la coexpresión de GLUT-4 con el ARNm del receptor de insulina también se informa en las neuronas que responden a la glucosa (132).

La insulina regula el metabolismo de la glucosa en el SNC, mediante vías de señalización neuronal de insulina / RI (48,74, 136). Respaldado por la superposición de distribuciones de insulina, RI y transportadores de glucosa (GLUT) isoformas 1 y 4 en regiones cerebrales selectivas como el hipocampo y el plexo coroideo (46), pero el transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT-4 se expresa en varias áreas cerebrales. Los niveles más altos se encuentran en el cerebelo, el bulbo olfatorio y el hipocampo, mientras que las cantidades más bajas están presentes en el área hipotálamica lateral, el núcleo arqueado y el globo pálido (131). El ARNm GLUT-4 se ha identificado en glucosa, neuronas del núcleo ventromedial inhibidas y no glucosadoras junto con ARNm para la glucoquinasa y el receptor de insulina (132). GLUT-8, se ha identificado en el SNC específicamente en el hipocampo, la corteza cerebral y el hipotálamo (133). En el hipocampo, se sintetiza exclusivamente en neuronas y tiene una nueva distribución intracelular, de modo que en condiciones basales se asocia con orgánulos intracelulares, pero tras la administración de glucosa periférica se redistribuye a la membrana plasmática (134). De acuerdo con estos estudios y con la ausencia del tráfico de GLUT-8 bajo condiciones hiperglucémico-insulinopenia en animales con diabetes inducida por estreptozotocina, se propone que la insulina (pero no la glucosa) sirva como estímulo para la translocación de GLUT-8 en el hipocampo de la rata. El papel postulado de este transportador gira en torno a la idea de que la glucosa se libera de oligosacáridos durante la glicosilación de proteínas, eventos que ocurren en el retículo endoplásmico rugoso, y que GLUT-8 transporta glucosa desde este orgánulo al citoplasma. Cambios en los niveles circulantes de insulina descritos modulan la expresión del cerebelo GLUT4 (135-137), y la hiperinsulinemia condujo a cambios regionales en la utilización de la glucosa en el cerebro de los roedores (138). Bingham et al. mostró que los niveles de insulina en ayunas estimulan el metabolismo global de la glucosa en la corteza cerebral humana, directamente en los tejidos periféricos o indirectamente (a través de la activación neuronal estimulada por insulina), también sugirió que, si se reclutan GLUT a la membrana plasmática y el incremento subsecuente en la captación de glucosa fue un efecto directo de la insulina, esto podría involucrar a la glía GLUT1 parcialmente sensible a la insulina, ya que el principal transportador neuronal de glucosa (GLUT3) es insensible a la insulina (139).

Estas evidencias sugieren que cualquier interferencia perjudicial en la diafonía entre la insulina y el metabolismo de la glucosa neuronal puede alterar la síntesis de ATP y culminar en la apoptosis neuronal (140). En este sentido, Wu et al. (141) demostraron que la insulina prevenía la apoptosis inducida por la privación de suero en neuronas retinianas de rata R28, mientras que Koo y Vaziri (142) plantearon la hipótesis de que la insulina también podría evitar la oxidación de los transportadores de glucosa o estimular los mecanismos de defensa antioxidantes en las ratas con estreptozotocina diabética tipo 1 (STZ), estimulando así el metabolismo intracelular. Además, la activación de IR/IGF-1R inducida por insulina y la posterior señalización PI3K/Akt evitaron la disminución en la expresión de hexoquinasa-II, estimulando así la glucólisis sobre el estrés oxidativo en neuronas cultivadas de cerebro de rata (67, 143). Esto respalda la idea de que el cerebro posee zonas sensibles a insulina y glucosa (144).

4.16 Funciones no metabólicas

La insulina y los RI en el cerebro muestran que este es un órgano diana para la insulina, las cual desempeña un papel clave en la plasticidad sináptica, la apoptosis, el estado de ánimo, el aprendizaje, la reproducción y el crecimiento. Se sugirió que la expresión de insulina en el cerebro ejerce

efectos neurotróficos . La insulina participa en la síntesis de proteínas neuronales, la expresión de la proteína del citoesqueleto , el crecimiento de las prolongaciones neuronales (71), la migración (73) y la formación de sinapsis nacientes (74). Promueve el crecimiento y la regeneración de brotes axónicos, especialmente neuronas sensoriales de pequeño tamaño (145), participa en la supervivencia neuronal, el desarrollo de circuitos, la plasticidad sináptica (146) y tráfico de receptores de neurotransmisores postsinápticos (74). Participa en el disparo neuronal y el metabolismo de las catecolaminas (45,147, 148). Posee efectos en la función de la BHE, incluida la capacidad de transportar diferentes sustancias (149). La insulina desempeña un papel en los procesos cognitivos, como la atención, el funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje, la memoria y la aplicación directa de insulina al SNC en humanos (150).

4.16.1 Cognición

La insulina cerebral desempeña otras funciones aparte del metabolismo de la glucosa, basada en la distribución heterogénea de RI en el cerebro (46), la correlación entre la ubicación de RI y la utilización de energía neuronal, la absorción de glucosa neuronal independiente de insulina, el papel neuromodulador de la insulina en invertebrados su acción sobre la absorción neuronal de norepinefrina y serotonina, y su relación con NPY (151). La insulina en el SNC se ha propuesto para aumentar el crecimiento de neuritas, la regeneración de pequeñas fibras mielinizadas (151), mantener la supervivencia neuronal cortical, simpática y sensorial durante el desarrollo del sistema nervioso estimular la síntesis de proteínas neuronales, mejorar la actividad sináptica y plasticidad, memoria, almacenamiento y neuroprotección (40). La administración de insulina mejora la memoria/aprendizaje en ratas y en humanos sanos, después de la administración intranasal, sin cambios en la glicemia periférica, la infusión sistémica también mejoró la memoria verbal y atención (152).

Estos resultados se correlacionan con una alta expresión de RI en el hipotálamo y el sistema límbico (hipocampo, corteza piriforme y amígdala) (34) y pueden estar asociados con el efecto bien conocido de la insulina en la transmisión sináptica (153). Hace mucho tiempo, se describió la insulina para promover la liberación de epinefrina y norepinefrina en los terminales adrenérgicos, inhibir la recaptación sináptica de norepinefrina, modificar la cinética de la catecolamina y estimular la captación neuronal de serotonina. La insulina moduló la expresión de los receptores NMDA, aumentando la afluencia neuronal de Ca^{2+} y reforzando la comunicación sináptica entre las neuronas, y también moduló la potenciación a largo plazo, un modelo molecular de aprendizaje (154). Debido al control mediado por la insulina del glutamato de la superficie celular y la densidad del receptor GABA, a través de la modulación del receptor dirigido a la membrana y la internalización endocítica, lo que afecta la plasticidad sináptica (27). La insulina puede prevenir la disminución en la captación de GABA y glutamato y su aumento en los niveles extrasinaptosomales en los sinaptosomas de ratas después del estrés oxidativo en la diabetes mellitus tipo 2 (155).

4.16.2 Neuroprotección

La insulina y/o el IGF-1 atenuaron tanto la apoptosis neuronal retiniana inducida por el estrés oxidativo (67). La neuroprotección podría surgir de la restauración de la transcripción génica mediada por señalización RI/IGF-1R como, aumento de hexocinasa-II y Bcl-2 y disminución de la expresión de glutatión peroxidasa y caspasa-3 (67), mejorando así el metabolismo neuronal de glucosa (38, 29) y defensas antioxidantes (156,157). IGF-1 tiene un mecanismo antiapoptótico mediante la activación de la señalización de IGF-1R/PI-3K/Akt y la posterior prevención de la activación de caspasas mediante la fosforilación del factor de transcripción de supervivencia CREB (activado), GSK-3 β (proapoptótico) y factor de transcripción del Forkhead cuadro 1 (FoxO1, inactivado) (156,157).

La estimulación de la vía de señalización de PI-3K/Akt después de la activación de RI/IGF-1R media la neuroprotección de la insulina frente a las condiciones perjudiciales. Por ejemplo, la administración de insulina bajo estrés oxidativo fosforila RI y/o IGF-1R, que a su vez activan la vía de señalización PI-3K/Akt, regulando la expresión de proteínas “objetivo”, a saber, glutatión peroxidasa-1 (GPx-1) , hexoquinasa-II (Hxk-II), la Bcl-2 antiapoptótica y la caspasa-3 proapoptótica. De esta forma, se contrarrestan el estrés oxidativo, el metabolismo alterado de la glucosa y la apoptosis

neuronal. La insulina también interfiere con la señalización de GSK-3 β , disminuyendo su forma activada e inhibiendo la muerte neuronal apoptótica en condiciones oxidadas (157).

Podemos concluir que la señalización de la insulina en el SNC surgió como un campo de investigación ya que la disminución de los niveles de insulina en el cerebro y/o la señalización se asociaron con problemas de aprendizaje, memoria y enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad. La insulina también se ha enfrentado al potencial eslabón perdido entre la diabetes, la encefalopatía diabética, el envejecimiento en el SNC y la enfermedad de Alzheimer (EA) como la “diabetes del cerebro”, porque la insulina cerebral regula el metabolismo de la glucosa central y periférica, la neurotransmisión, aprendizaje y memoria y ser neuroprotector.

4.17 Referencias

1. Akintola A A, and van Heemst D. Insulin, Aging, and the Brain: Mechanisms and Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 13.
2. Haugaard N, Vaughan M, Haugaard ES, Stadie WC. Studies of radioactive injected labeled insulin. *J Biol Chem*. 1954. 208:549–63.
3. Margolis RU, Altszuler N. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature*.1967; 215:1375–610.
4. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*.1978; 272:827–910.
5. Havrankova J, Schmechel D, Roth J, Brownstein M. Identification of insulin in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*.1978; 75:5737–4110.
6. Dorn A, Rinne A, Bernstein HG, Hahn HJ, Ziegler M. Insulin and C-peptide in human brain neurons (insulin/C-peptide/brain peptides / immunohistochemistry / radioimmunoassay). *J Hirnforsch*. 1983;24: 495-9.
7. Dorn A, Bernstein HG, Rinne A, Ziegler M, Hahn HJ, Ansorge S. Insulin- and glucagon-like peptides in the brain. *Anat Rec*.1983; 207:69–7710.
8. Ana I. Duarte, Paula I. Moreira, and Catarina R. Oliveira Insulin in Central Nervous System: More than Just a Peripheral Hormone.*J Aging Res*. 2012; 2012: 384017.
9. Porte, Jr D, Baskin D G and Michael W. Schwartz. Insulin Signaling in the Central Nervous System. *Diabetes*.2005;54:1264-1276.
10. Choeiri C, Staines W, Messier C. Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain. *Neuroscience*. 2002;19–34.
11. Wallum BJ, Taborsky GJ, Jr, Porte D, Jr, Figlewicz DP, Jacobson L, Beard JC, et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab*.1987;64:190–4.10.1210/jcem-64-1-190
12. Schechter R, Whitmire J, Holtzclaw L, George M, Harlow R, Devaskar SU.. Developmental regulation of insulin in the mammalian central nervous system. *Brain Res*.1992; 582:27–37.
13. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:5–1210.
14. Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest*.1993;92:1824–30.
15. Duffy KR, Pardridge WM.. Blood-brain barrier transcytosis of insulin in developing rabbits. *Brain Res*.1987; 420:32–8.10.
16. Freude S, Plum L, Schnitker J, Leeser U, Udelhoven M, Krone W, et al. Peripheral hyperin-

- sulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes*.2005;54:3343–8.
17. Pardridge WM, Eisenberg J, Yang J.. Human blood-brain barrier insulin receptor. *J Neurochem*.1985;44:1771–8.
 18. Banks WA, Jaspán JB, Kastin AJ.. Selective, physiological transport of insulin across the blood-brain barrier: novel demonstration by species-specific radioimmunoassays. *Peptides*.1997; 18:1257–62.
 19. Duffy KR, Pardridge WM.. Blood-brain barrier transcytosis of insulin in developing rabbits. *Brain Res*.1987;420:32–8.
 20. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:5–1210.
 21. Freude S, Plum L, Schnitker J, Leeser U, Udelhoven M, Krone W, et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes*. 2005; 54:3343–8.
 22. Wallum BJ, Taborsky GJ, Jr, Porte D, Jr, Figlewicz DP, Jacobson L, Beard JC, et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab*.1987;64:190–4.
 23. Sankar R, Thamotharan S, Shin D, Moley KH, Devaskar SU.. Insulin-responsive glucose transporters-GLUT8 and GLUT4 are expressed in the developing mammalian brain. *Brain Res Mol Brain Res*.2002;107:157–65.
 24. Pardridge WM. Transport of insulin-related peptides and glucose across the blood-brain barrier. *Ann N Y Acad Sci*.1993;692:126–37
 25. Sajan M, Hansen B, Ivey R 3rd, Sajan J, Ari C, Song S, Braun U, Leitges M, Farese-Higgs M, Farese RV. Brain Insulin Signaling Is Increased in Insulin-Resistant States and Decreases in FOXOs and PGC-1 α and Increases in A β 1-40/42 and Phospho-Tau May Abet Alzheimer Development.*Diabetes*.2016;65:1892-903.
 26. Schechter R, Yanovitch T, Abboud M, Johnson G, III, Gaskins J.. Effects of brain endogenous insulin on neurofilament and MAPK in fetal rat neuron cell cultures. *Brain Res*.1998; 808:270–8.10.
 27. Zhao W, Chen H, Xu H, et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats.*Journal of Biological Chemistry*.1999;274:34893–34902.
 28. Csajbók ÉA, Tamás G. Cerebral cortex: a target and source of insulin?.*Diabetologia*. 2016;59:1609-15.
 29. Adamo M, Raizada MK, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. *Molecular Neurobiology*.1989;3:71–100.
 30. Ziegler AN, Levison SW, Wood TL. Insulin and IGF receptor signalling in neural-stem-cell homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*.2015;11:161-70.
 31. Werther GA, Hogg A, Oldfield BJ, et al. Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry. *Endocrinology*.1987;121:1562–1570.
 32. De La Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*.2005;7:45–61.
 33. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*. 2004;490:71–81.

34. Unger JW, Moss AM, Livingston JN. Immunohistochemical localization of insulin receptors and phosphotyrosine in the brainstem of the adult rat. *Neuroscience*. 1991;42:853–861.
35. Garcia-Segura LM, Rodriguez JR, Torres-Aleman I. Localization of the insulin-like growth factor I receptor in the cerebellum and hypothalamus of adult rats: an electron microscopic study. *Journal of Neurocytology*. 1997;26:479–490.
36. Saltiel AR, Kahn CR.. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799–806.
37. Fulop T, Larbi A, Douziech N. Insulin receptor and ageing. *Pathologie Biologie*. 2003; 51:574–580.
38. Heidenreich KA, Zahniser NR, Berhanu P, Brandenburg D, Olefsky JM.. Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues. *J Biol Chem*. 1983; 258:8527–30.
39. Kremerskothen J, Wendholt D, Teber I, Barnekow A. Insulin-induced expression of the activity-regulated cytoskeleton-associated gene (ARC) in human neuroblastoma cells requires p21ras, mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase and src tyrosine kinases but is protein kinase C-independent. *Neuroscience Letters*. 2002;321:153–156.
40. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V and Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease. *Front. Endocrinol*. 2014.doi.org/10.3389/fendo.2014.00161
41. Raizada MK, Yang JW, Fellows RE.. Binding of [125I]insulin to specific receptors and stimulation of nucleotide incorporation in cells cultured from rat brain. *Brain Res*. 1980; 200:389–400.
42. van Houten M, Posner BI, Kopriwa BM, Brawer JR.. Insulin binding sites localized to nerve terminals in rat median eminence and arcuate nucleus. *Science*. 1980; 207:1081–3. 44.- Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res*. 2012; 2012:384017.
43. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:71–81.
44. Werther GA, Hogg A, Oldfield BJ, McKinley MJ, Figdor R, Mendelsohn FA. Localization and characterization of insulin-like growth factor-I receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry* A distinct distribution from insulin receptors. *J Neuroendocrinol*. 1989;1:369–77.
45. Hami J, Sadr-Nabavi A, Sankian M, Haghiri H. Sex differences and left-right asymmetries in expression of insulin and insulin-like growth factor-1 receptors in developing rat hippocampus. *Brain Struct Funct*. 2012;217:293–302.
46. Eijkelenboom A, Burgering BM.. FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:83–97.
47. Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000;24:855–872.
48. Adamo M, Raizada MK, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. *Molecular Neurobiology*. 1989;3:71–100.
49. Zahniser NR, Goens MB, Hanaway PJ, Vinyach JV. Characterization and regulation of insulin receptors in rat brain. *Journal of Neurochemistry*. 1984;42:1354–1362.

50. Conejo R, Lorenzo M. Insulin signaling leading to proliferation, survival, and membrane ruffling in C2C12 myoblasts. *Journal of Cellular Physiology*. 2001;187:96–108.
51. Salkovic-Petrisic M, Hoyer S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. *Journal of Neural Transmission*. 2007;;217–233.
52. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiology of Aging*. 2010;31:224–243.
53. van der Heide LP, Ramakers GMJ, Smidt MP. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Progress in Neurobiology*. 2006;79:205–221.
54. De La Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005;7:45–61.
55. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, O'Connor R, Ravid R, O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiology of Aging*. 2010;31:224–243.
56. Cole GM, Frautschy SA. The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's Disease. *Experimental Gerontology*. 2007;42:10–21.
57. Zhao ZC, Li F, Maiese K. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease. *Progress in Neurobiology*. 2005;75:207–246.
58. Erol A. An integrated and unifying hypothesis for the metabolic basis of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008;13:241–253.
59. Fang X, Yu SX, Lu Y, Bast RC, Woodgett JR, Mills GB. Phosphorylation and inactivation of glycogen synthase kinase 3 by protein kinase A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:11960–11965.
60. Jope RS, Johnson GVW. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in Biochemical Sciences*. 2004;29:95–102.
61. Sui Z, Kovács AD, Maggirwar SB. Recruitment of active glycogen synthase kinase-3 into neuronal lipid rafts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;345:1643–1648.
62. Lesort M, Jope RS, Johnson GVW. Insulin transiently increases tau phosphorylation: involvement of glycogen synthase kinase-3 β and Fyn tyrosine kinase. *Journal of Neurochemistry*. 1999;72:576–584.
63. Sanchez JF, Sniderhan LF, Williamson AL, Fan S, Chakraborty-Sett S, Maggirwar SB. Glycogen synthase kinase 3 β -mediated apoptosis of primary cortical astrocytes involves inhibition of nuclear factor κ B signaling. *Molecular and Cellular Biology*. 2003;23:4649–4662.
64. Lin HJ, Wang X, Shaffer KM, Sasaki CY, Ma W. Characterization of H₂O₂-induced acute apoptosis in cultured neural stem/progenitor cells. *FEBS Letters*. 2004;570:102–106.
65. Duarte AI, Santos P, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3 β signaling pathways and changes in protein expression. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008;1783:994–1002.
66. Beier CP, Wischhusen J, Gleichmann M, et al. FasL (CD95L/APO-1L) resistance of neurons mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B-dependent expression of lifeguard/neuronal membrane protein 35. *Journal of Neuroscience*. 2005;25:6765–6774.
67. Zheng WH, Kar S, Quirion R. Insulin-like growth factor-1-induced phosphorylation of

transcription factor FKHL1 is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt kinase and role of this pathway in insulin-like growth factor-1-induced survival of cultured hippocampal neurons. *Molecular Pharmacology*.2002;62:225–233.

68. Baldwin AS. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annual Review of Immunology*.1996;14:649–681.
69. Chen G, Bower KA, Ma C, Fang S, Thiele CJ, Luo J. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) mediates 6-hydroxydopamine-induced neuronal death. *FASEB Journal*. 2004;18:1162–1164.
70. Rojo AI, Salinas M, Martín D, Perona R, Cuadrado A. Regulation of Cu/Zn-superoxide dismutase expression via the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathway and nuclear factor- κ B. *Journal of Neuroscience*. 2004; 24:7324–7334.
71. Li F, Szabó C, Pacher P, et al. Evaluation of orally active poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor in streptozotocin-diabetic rat model of early peripheral neuropathy. *Diabetologia*.2004;47:710–717.
72. Huang TJ, Verkhatsky A, Fernyhough P. Insulin enhances mitochondrial inner membrane potential and increases ATP levels through phosphoinositide 3-kinase in adult sensory neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience*.2005;28:42–54.
73. Ogata T, Iijima S, Hoshikawa S, et al. Opposing extracellular signal-regulated kinase and Akt pathways control schwann cell myelination. *Journal of Neuroscience*. 2004;24: 6724–6732.
74. Onyango IG, Bennett JP, Tuttle JB. Endogenous oxidative stress in sporadic Alzheimer's disease neuronal cybrids reduces viability by increasing apoptosis through pro-death signaling pathways and is mimicked by oxidant exposure of control cybrids. *Neurobiology of Disease*.2005;19:312–322.
75. Johnson-Farley NN, Travkina T, Cowen DS. Cumulative activation of Akt and consequent inhibition of glycogen synthase kinase-3 by brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 in cultured hippocampal neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.2006;316:1062–1069.
76. Sweatt JD. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*.2004;14:311–317.
77. Purves T, Middlemas A, Agthong S, et al. A role for mitogen-activated protein kinases in the etiology of diabetic neuropathy. *FASEB Journal*.2001;15:2508–2514.
78. Haddad JJ. N-methyl-D-aspartate (NMDA) and the regulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways: a revolving neurochemical axis for therapeutic intervention? *Progress in Neurobiology*.2005;77:252–282.
79. Groop PH, Forsblom C, Thomas MC. Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nature Clinical Practice*. 2005;1:100–110.
80. Levinthal DJ, DeFranco DB. Transient phosphatidylinositol 3-kinase inhibition protects immature primary cortical neurons from oxidative toxicity via suppression of extracellular signal-regulated kinase activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:11206–11213.
81. Maier M, Seabrook TJ, Lemere CA. Developing novel immunogens for an effective, safe Alzheimer's disease vaccine. *Neurodegenerative Diseases*. 2005;2 :267–272.
82. Subramaniam S, Shahani N, Strelau J, et al. Insulin-like growth factor 1 inhibits extracellular signal-regulated kinase to promote neuronal survival via the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase A/c-Raf pathway. *Journal of Neuroscience*. 2005;25: 2838–2852.
83. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis

- by a phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:32814–32821.
84. Kang S, Song J, Kang H, Kim S, Lee Y, Park D. Insulin can block apoptosis by decreasing oxidative stress via phosphatidylinositol 3-kinase- and extracellular signal-regulated protein kinase-dependent signaling pathways in HepG2 cells. *European Journal of Endocrinology*. 2003;148:147–155.
85. Barthwal MK, Sathyanarayana P, Kundu CN, et al. Negative regulation of mixed lineage kinase 3 by protein kinase B/AKT leads to cell survival. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278:3897–3902.
86. Okubo Y, Blakesley VA, Stannard B, Gutkind S, Roith DL. Insulin-like growth factor-I inhibits the stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273: 25961–25966.
87. Geiger PC, Wright DC, Han D-H, Holloszy JO. Activation of p38 MAP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. *American Journal of Physiology*. 2005;288:E782–E788.
88. Sweeney G, Somwar R, Ramlal T, Volchuk A, Ueyama A, Klip A. An inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase prevents insulin-stimulated glucose transport but not glucose transporter translocation in 3T3-L1 adipocytes and L6 myotubes. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274:10071–10078.
89. Kim SK, Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin and glucagon regulation of glutathione S-transferase expression in primary cultured rat hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003; 305:353–361.
90. Laron Z. Insulin and the brain. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2009; 115:112–116.
91. Gray SM, Meijer RI and Barrett EJ. Insulin Regulates Brain Function, but How Does It Get There?. *Diabetes*. 2014;63:3992–3997.
92. Schechter R, Holtzclaw L, Sadiq F, Kahn A, Devaskar S. Insulin synthesis by isolated rabbit neurons. *Endocrinology*. 1988;123:505–513.
93. Freude S, Plum L, Schnitker J, et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes*. 2005;54:3343–3348.
94. Clarke DW, Mudd L, Boyd Jr. FT. Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture. *Journal of Neurochemistry*. 1986;47:831–836.
95. Hoyer S. Memory function and brain glucose metabolism. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36:S62–S67
96. Moreira PI, Duarte AI, Santos MS, Rego AC, Oliveira CR. An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;16:741–761.
97. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D., Jr Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979;282:503–510.
98. Eikelis N, Esler M. The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol*. 2005;90:673–8210.
99. Pocai A, Lam TK, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, et al. Hypothalamic K (ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature*. 2005;434:1026–31.
100. Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurink A, et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology*. 1992;130:3608–16.
101. Porte D Jr., Baskin D G and Michael W. Schwartz MW. Insulin Signaling in the Central

- Nervous System. Diabetes.2005;54:1264-1276.
- 102.Schwartz MW: Central nervous system control of food intake.Nature.2000;404:661–671.
- 103.Porté D Jr, Baskin DG, Schwartz MW: Leptin and insulin action in the central nervous system. Nutr Rev. 2002;60:S20–S29.
- 104.Grill HJ, Kaplan JM: The neuroanatomical axis for control of energy balance. Front Neuroendocrinol.2002;23:2–40.
- 105.Raposo PD, Pedrazzini T, White RB, Palmiter RD, Aubert ML: Chronic neuropeptide Y infusion into the lateral ventricle induces sustained feeding and obesity in mice lacking either Npy1r or Npy5r expression. Endocrinology.2004;145:304–310.
- 106.Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD: Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. Neuron.1999;24:155–163.
- 107.Fekete C, Wittmann G, Liposits Z, Lechan RM: Origin of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)-immunoreactive innervation of the hypothalamic paraventricular nucleus. J Comp Neurol.2004;469:340–350.
- 108.Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG: Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.2004;287:R87–R96.
- 109.Schwartz MW: Central nervous system control of food intake.Nature 2000;404:661–671.
- 110.Cummings DE, Foster KE: Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. Gastroenterology.2003;124:1532–1535.
- 111.Batterham RL,Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ,Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR: Gut hormone PYY(3–36) physiologically inhibits food intake. Nature.2002;418:650–654.
- 112.Razzoli M, Frontini A, Gurney A, Mondini E, Cubuk C, Katz LS, Cero C, Bolan PJ, Dopazo J, Vidal-Puig A, Cinti S, Bartolomucci A.Stress-induced activation of brown adipose tissue prevents obesity in conditions of low adaptive thermogenesis. Mol Metab. 2015;5:19-33.
- 113.Menendez JA, Atrens DM: Insulin and the paraventricular hypothalamus: modulation of energy balance. Brain Res.1991;555:193–201.
- 114.Landsberg L: Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). J Hypertens.2001;19:523–528.
- 115.Muntzell MS, Anderson EA, Johnson AK, Mark AL: Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. Clin Exp Hypertens.1995;17:39–50.
- 116.Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L: Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. Nat Med.2002;8:1376–1382.
- 117.Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L: Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. Nat Neurosci.2002; 5 :566–572.
- 118.Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC: The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. J Neurosci.2002;22:9048–9052.
- 119.Air EL, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC: Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats. Endocrinology.2002;143:2449–2452.

120. Bates SH, Myers MG: The role of leptin→STAT3 signaling in neuroendocrine function: an integrative perspective. *J Mol Med.*2004;82:12–20.
121. Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E: Modulation of insulin action. *Diabetologia.*2004;47:170–184.
122. Ueki K, Kondo T, Kahn CR: Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol.*2004;24:5434–5446.
123. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science* 2003;302:1710–1.
124. Xiaoliang Qiu, Abigail R. Dowling, Joseph S. Marino, Latrice D. Faulkner, Benjamin Bryant, Jens C. Brüning, Carol F. Elias, and Jennifer W. Hill Delayed Puberty but Normal Fertility in Mice With Selective Deletion of Insulin Receptors From Kiss1 Cells *Endocrinology.* 2013;154:1337–1348.
125. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR: Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.*2000;289:2122–2125.
126. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences.* 2003;26:404–406.
127. Plitzko D, Rumpel S, Gottmann K. Insulin promotes functional induction of silent synapses in differentiating rat neocortical neurons. *European Journal of Neuroscience.* 2001;14:1412–1415.
128. Kremerskothen J, Wendholt D, Teber I, Barnekow A. Insulin-induced expression of the activity-regulated cytoskeleton-associated gene (ARC) in human neuroblastoma cells requires p21ras, mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase and src tyrosine kinases but is protein kinase C-independent. *Neuroscience Letters.* 2002;321:153–156.
129. Choeiri C, Staines W, Messier C: Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain. *Neuroscience.* 2002;111 :19 –34.
130. Kang L, Routh VH, Kuzhikandathil EV, Gaspers LD, Levin BE: Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons. *Diabetes.*2004;53:549–559.
131. Ibberson M, Uldry M, Thorens B: GLUTX1: a novel mammalian glucose transporter expressed in the central nervous system and insulin-sensitive tissues. *J Biol Chem.* 2000; 275:4607–4612.
132. Pirola GG, Grillo CA, Hoskin EK, Znamensky V, Katz EB, Milner TA, McEwen BS, Charron MJ, Reagan LP: Peripheral glucose administration stimulates the translocation of GLUT8 glucose transporter to the endoplasmic reticulum in the rat hippocampus. *J Comp Neurol.* 2002;452:103–114.
133. Lynch RM, Tompkins LS, Dunn-Meynell AA, Levin BE: Localization of glucokinase gene expression in the rat brain. *Diabetes.* 2000;49:693–700.
134. Park CR. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neuroscience and Bio-behavioral Reviews.* 2001;25:311–323.
135. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:161.
136. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurology.* 2004;3:169–178.

137. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes*. 2002;51:3384–3390.
138. Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, et al. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB Journal*. 2002;16:1738–1748.
139. Wu X, Reiter CEN, Antonetti DA, Kimball SR, Jefferson LS, Gardner TW. Insulin Promotes Rat Retinal Neuronal Cell Survival in a p70S6K-dependent Manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279:9167–9175.
140. Koo JR, Vaziri ND. Effects of diabetes, insulin and antioxidants on No synthase abundance and No interaction with reactive oxygen species. *Kidney International*. 2003; 63:195–201.
141. Duarte AI, Proença T, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin restores metabolic function in cultured cortical neurons subjected to oxidative stress. *Diabetes*. 2006;55:2863–2870.
142. Stockhorst U, De Fries D, Steingrueber H-J, Scherbaum WA. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiology and Behavior*. 2004; 83:47–54.
143. Onyango IG, Bennett JP, Tuttle JB. Endogenous oxidative stress in sporadic Alzheimer's disease neuronal cybrids reduces viability by increasing apoptosis through pro-death signaling pathways and is mimicked by oxidant exposure of control cybrids. *Neurobiology of Disease*. 2005;19:312–322.
144. Levinthal DJ, DeFranco DB. Transient phosphatidylinositol 3-kinase inhibition protects immature primary cortical neurons from oxidative toxicity via suppression of extracellular signal-regulated kinase activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279: 11206–11213.
145. McLaughlin B, Hartnett KA, Erhardt JA, et al. Caspase 3 activation is essential for neuroprotection in preconditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:715–720.
146. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. *Ageing Research Reviews*. 2004;3:445–464.
147. Sweatt JD. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004;14:311–317.
148. Subramaniam S, Shahani N, Strelau J, et al. Insulin-like growth factor 1 inhibits extracellular signal-regulated kinase to promote neuronal survival via the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase A/c-Raf pathway. *Journal of Neuroscience*. 2005;25:2838–2852.
149. Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000;24:855–872.
150. Ribarič S. The Rationale for Insulin Therapy in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2016. 26;21. pii: E689. doi: 10.3390/molecules21060689.
151. Stouffer MA, Woods CA, Patel JC, Lee CR, Witkovsky P, Bao L, Machold RP, Jones KT, de Vaca SC, Reith ME, Carr KD, Rice ME. Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nat Commun*. 2015 ;6:8543.
152. Van Der Heide LP, Kamal A, Artola A, Gispen WH, Ramakers GMJ. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-D-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner. *Journal of Neurochemistry*. 2005;94:1158–1166.

153. Duarte AI, Santos MS, Seiça R, Oliveira CR. Oxidative stress affects synaptosomal γ -aminobutyric acid and glutamate transport in diabetic rats: the role of insulin. *Diabetes*. 2004;53:2110–2116.
154. Duarte AI, Santos MS, Oliveira CR, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress in cortical neurons—involvement of uric acid and glutathione antioxidant defenses. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005;39:876–889.
155. Chin PC, Majdzadeh N, D'Mello SR. Inhibition of GSK3 β is a common event in neuroprotection by different survival factors. *Molecular Brain Research*. 2005;137:193–201.

Capítulo 5 Laminación

Desde la gestación las neuronas y las células gliales se someten a un proceso de división celular, migración para alcanzar su lugar final (laminación) en el que logran su maduración final. Luego envejecen, muchas de ellas mueren y son reemplazadas por otras células. Este proceso ocurre desde las primeras etapas de la vida hasta el final de la vida. Cada etapa humana tiene características diferentes, la mayoría de ellas desconocidas. Es muy importante comprender la fisiología y la morbilidad con el fin de prevenir, tratar o rehabilitar las enfermedades neurológicas. Especialmente las personas en las que la neurodegeneración alcanza su mayor número.

Así la corteza de los mamíferos es una estructura altamente organizada que subyace a las funciones cerebrales superiores, como la cognición, el aprendizaje y la memoria. El cerebro humano presenta al menos dos tipos de cortezas de patrón laminar: una neocorteza de seis capas que constituye la mayor parte de la corteza cerebral y un allocortex citológicamente diferente que constituye la corteza olfativa y la formación del hipocampo (1, 2). En los bordes de estas dos cortezas, se puede encontrar un periallocortex transicional (2, 3). Distintos patrones de estructura citológica se encuentran en porciones específicas del cerebro (1).

5.1 Arquitectura Cortical

5.1.1 El Neocortex: laminación horizontal

El origen dual, la organización estructural y la estratificación evolutiva ascendente de la neocorteza de mamíferos pueden explorarse desde una perspectiva de desarrollo. La zona de la Capa I y la subplaca (capa VII) de la neocorteza evolucionan primero desde un neuropilo plexiforme primordial establecido en todo el telencéfalo no olfativo, común a los anfibios, reptiles y mamíferos. Las laminaciones (estratos) restantes de la neocorteza evolucionan más tarde, entre la capa I y la zona de la placa secundaria, desde la placa cortical (CP), representa una característica evolutiva de mamífero de múltiples capas. La atracción de las neuronas CP hacia la capa I, su colocación progresiva ascendente (dentro-fuera), etapa común de diferenciación temprana (independientemente del tamaño, ubicación, profundidad cortical y función funcional) y las características morfológicas únicas de su neurona piramidal son procesos de desarrollo controlados por la capa I y sus células de Cajal-Retzius (4).

La neocorteza presenta seis capas de células, dos capas de células granulares (capas II y IV) y dos capas de células piramidales (capas III y V) (2,3, 5,6). De superficial a profundo, las seis capas son:

I. La capa molecular (capa plexiforme).

Esta capa tiene las células de Cajal-Retzius (CR) que sintetizan y secretan la glicoproteína Reelin y controlan la laminación secuencial de las neuronas corticales mediante esta glicoproteína (7). La capa I es una lámina escasamente celular que parece hiperintensa en la imagen de REsonancia nuclear Magnética (RNM).

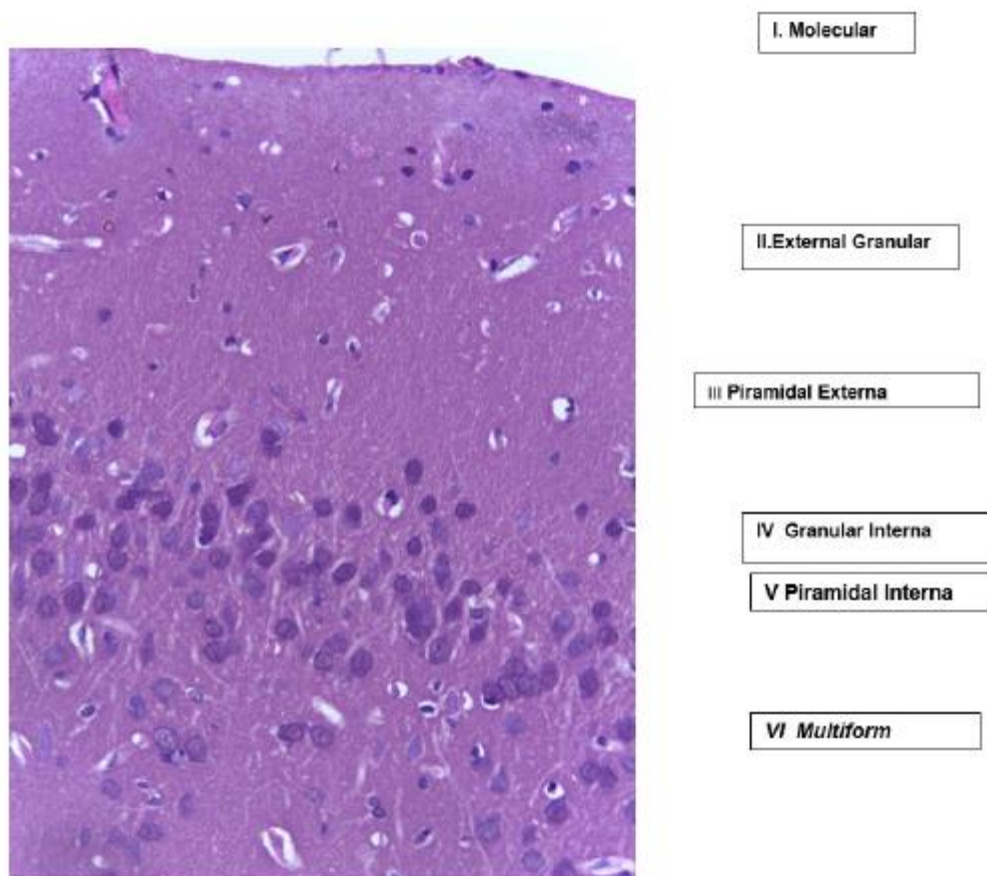
II. La capa externa de células granulares. Consiste en células granulares estrechamente empaquetadas que se ven como una banda de intensidad de señal intermedia a la RNM situada justo en la profundidad de la capa hiperintensa I.

III. La capa de células piramidales externas. Comprende células piramidales con células dispersadas no piramidales. La RNM muestra el espesor completo de la capa III como una banda ligeramente más hiperintensa que la de la capa superpuesta II (figura 1).

IV. La capa de células granulares internas. Es generalmente la más estrecha de las capas corticales, contiene células estrelladas densamente empaquetadas y una variedad de células granulares. Se subdivide en una porción superficial (IVA) y una porción profunda que está impregnada por un plexo horizontal muy denso de fibras mielínicas designado como la banda externa de Baillarger (IVB). LA RNM muestra la capa IV como una banda de color gris oscuro a negro bien definida. La corteza visual primaria (calcarina) contiene la capa IV más gruesa, la línea de Gennari.

V. La capa de células piramidales internas. Contiene células piramidales grandes y células dispersas no piramidales. La porción superficial (Va) contiene células piramidales dispersas, mientras que la porción profunda (Vb) contiene ambas células piramidales y un plexo horizontal de fibras mielinizadas designado como la banda interna de Baillarger. La banda interna de Baillarger (capa Vb) es mucho más delgada que la capa IVB, forma un plexo entre fibras menos denso de fibras mielinizadas y parece menos distinta en las imágenes de RM. En las imágenes de RNM, la capa Va se distingue como una banda hiperintensa justo en la profundidad, hipointensa, de la capa mielinizada IVB. La capa Vb, se fusiona en la banda hipointensa formada por la capa subyacente VI.

VI. La Capa Multiforme o Capa Fusiforme o Pleomórfica. Es delgada y en su mayoría comprende células densamente en forma de huso intercaladas con haces de fibras. La RNM muestra la capa VI como una zona gris oscuro que se fusiona con la capa más superficial Vb.



Corteza de Rata Wistar. HE 40 x

5.1.2 El Neocortex: Laminación, Conexiones y Parcelación

Las capas corticales presentan asociaciones horizontales de neuronas con conexiones comunes. Las variaciones observadas en la apariencia laminar de la corteza reflejan variaciones en la composición celular y el empaquetamiento de cada capa, los grados relativos de mielinización en cada capa y subcapa, y sus interconexiones con las áreas adyacentes (5, 11). Estas variaciones en la estructura laminar otorgan a cada región cortical una citoarquitectura específica que conserva la función de esa región. Estas variaciones también influyen en la facilidad con que se distinguen las seis capas de células. Isocortex que contiene seis capas fácilmente discernibles se denomina homotípico, mientras que la isocorteza en la que una o más capas muestran modificación funcional se denomina heterotípica (5).

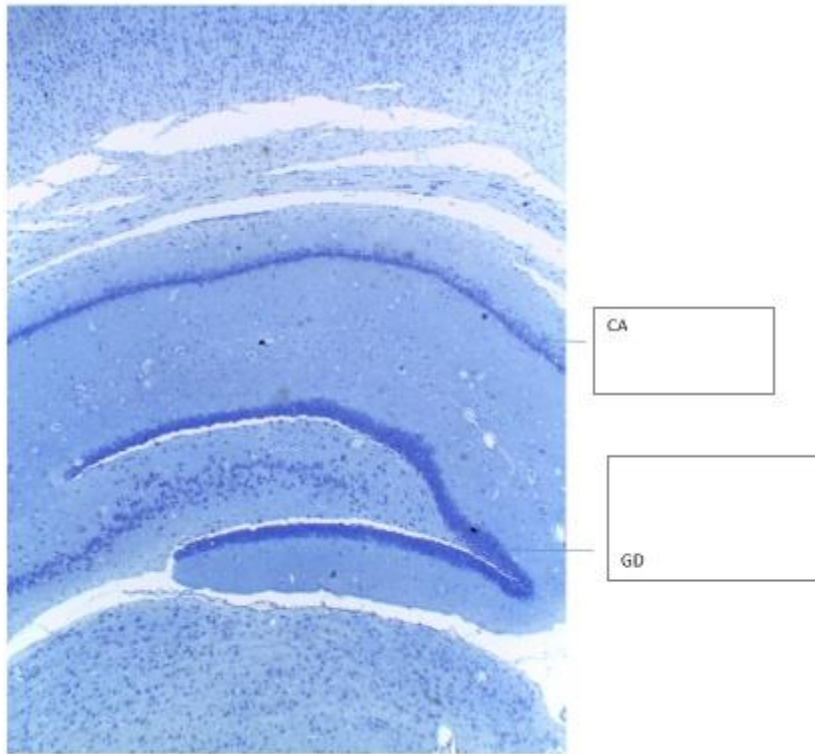
Von Economo (1) clasificó la isocorteza cerebral en cinco tipos: 1) agranular, 2) frontal, 3) parietal, 4) polar y 5) granular (corteza de koniocortex o polvo). Los tipos corticales 2, 3 y 4 son homotípicos. Los tipos 1 y 5 son heterotípicos. Las cortezas sensoriales primarias para la visión (corteza de calcarina), la audición (circunvolución de Heschl) y la percepción somatosensorial (corteza poscentral) son ejemplos específicos de koniocortex heterotípica. La corteza heterotípica tipo 1 (corteza agranular) está especializada para la función motora, como se ejemplifica por el área motora primaria (M1) de la circunvolución precentral

5.2 El allocortex

El allocortex está formado por: la corteza olfativa, la circunvolución dentada y el hipocampo propiamente dicho, cornu ammonis (CA) (8). La formación del hipocampo tiene, la materia gris y la materia blanca dispuestas alrededor de la fisura del hipocampo (8, 9). La materia gris incluye la circunvolución dentada, el subículo y la CA. La materia blanca incluye el alveus y la fimbria que juntos constituyen el fornix.

5.2.1 Giro Dentado

De la superficie a la profundidad, los tres estratos de la circunvolución dentada se designan como: el estrato molecular, el estrato granuloso y la capa polimórfica. El estrato molecular se encuentra justo en el surco del hipocampo y aparece como una capa hiperintensa en las imágenes de MRM. El estrato granuloso (canasta de células granulares dentadas) es una capa delgada, muy definida, de neuronas granulares pequeñas, redondas y densamente empaquetadas, casi desprovistas de mielina. En las imágenes de MRM, esta aparece como una banda delgada, finamente delineada, gris oscuro con una forma curvilínea característica. La capa polimórfica es la más delgada de las tres capas dentadas y contiene los axones que cruzan desde las neuronas de células granulares de la circunvolución dentada hasta el hipocampo propiamente dicho. En las imágenes de RNM, la capa polimórfica es simplemente discernible como una banda débil, delgada e hiperintensa situada entre el estrato hipointenso granuloso y la materia gris del hipocampo propiamente dicho (CA4).



Allocortex de la formación del hipocampo. Nissl 40 x Rata Wistar
GD: Giro Dentado, CA: ASa o cuerno de Amón

5.2.2 Asta o cuerno de Amón Hipocampo Propiamente (CA) Zonas (CA1-CA4).

Las laminaciones horizontales restantes de la formación del hipocampo forman seis estratos: el alveo, el stratum oriens, el stratum pyramidale, el stratum radiatum, el stratum lacunosum y el stratum moleculare (citados en orden desde el ependimo hasta el surco del hipocampo)

El alveus es una delgada capa subependimaria de materia blanca vista como una banda marcadamente marcada de muy baja intensidad de señal justo en el borde del cuerno temporal.

El estrato oriens incluye neuronas dispersas (células de cesta) atravesadas por axones del estrato adyacente piramidale. En las imágenes de MRM, se ve como una banda hiperintensa que se fusiona con el estrato subyacente piramidale.

El estrato piramidal incluye células piramidales prominentes dispuestas en espiral y organizadas en cuatro campos de células denominadas CA1-CA4. En las imágenes de MRM, el estrato oriens y las células piramidales sueltas de CA1 se fusionan en una única banda hiperintensa.

El estrato radiatum contiene dendritas apicales que surgen de las neuronas piramidales del estrato piramidal. En las imágenes de MRM, el stratum radiatum aparece como una banda gris).

El estrato lacunosum contiene numerosos fascículos de axones de las fibras perforantes y las colaterales de Schaffer, que corren paralelas a la superficie de la CA. Esta capa no puede distinguirse por separado del estrato molecular en las imágenes de MRM o las manchas de Nissl; sin embargo, su baja intensidad de señal se define mejor en la sección más anterior que se muestra. La hipointensidad en las imágenes de MRM y la disminución correspondiente en el perfil de intensidad de la señal se correlacionan con un alto contenido de mielina.

El estrato molecular tiene algunas neuronas y conexiones dendríticas a las capas adyacentes y aparece como una banda única, hiperintensa y ligeramente heterogénea que se encuentra justo al costado del surco del hipocampo.

La apariencia MRM de la formación del hipocampo varía a lo largo de la formación. Lorente de No (1, 10) describió cuatro campos de neuronas de células piramidales del hipocampo, denominadas CA1, 2, 3 y 4. CA1 consiste en células piramidales dispersas y se ve como la banda hiperintensa descrita anteriormente. CA2 consiste en una banda estrecha de células piramidales densamente agrupadas que aparecen como una banda gris estrecha, distinta de la banda más amplia e hiperintensa de CA1. Los estratos densamente empaquetados de las células piramidales en CA3 forman la genuina CA, donde entra en la concavidad de la circunvolución dentada. Esto aparece en las imágenes de MRM como una banda gris curvilínea. CA3 también se caracteriza por la presencia de un estrato lúcido, que parece hiperintenso en las imágenes de MRM. Esta capa contiene fibras musgosas que se originan en la circunvolución dentada. La capa piramidal de CA3 continúa en el hilio de la circunvolución dentada, donde se denomina CA4, contiene células piramidales dispersas, grandes y ovoides y fibras mielinizadas, y aparece gris en las imágenes MRM o azul con azul rápido luxol. Los perfiles de intensidad de la señal a lo largo de los campos del hipocampo CA1 a CA4 documentan que la gradación en la intensidad de la señal refleja con precisión la gradación en la densidad celular y la mielinización.

5.3 La Corteza de Transición

La corteza transicional (periallocortex) se encuentra en la región retrosplenial (BA 29 y 30), la corteza cingulada anterior (BA 23, 24a-c, y 25), y la corteza ectosplenial del área 26 (11-13). BA 29a-d constituye la corteza retroesplenial granular. BA 29a-c contiene una capa I muy gruesa, un plexo de fibras mielinizadas en la porción superficial de la capa gruesa I, y densas neuronas que manchan oscuras inmediatamente en la profundidad de la capa I. En las imágenes de MRM, las áreas 29a-c mostraron el espesor esperado de la capa I y muy baja intensidad de señal en el aspecto superficial de esa capa, correspondiente al plexo mielinizado superficial. BA 29d se distingue por la ampliación del grosor general de la corteza, una mayor definición de capas de células individuales y la aparición de una capa de neuronas piramidales poco compactas interpuestas entre las capas I y IV. BA 30 se denomina subdivisión agranular-disgranular de el retrosplenium (11,13). En esta área, la corteza continúa engrosándose (incluso cuando la capa I se vuelve menos prominente), y la capa II de células granulares muestra una definición progresivamente creciente. Nissl y MRM mostraron la capa incipiente II como una débil banda gris interpuesta entre las capas hiperintensas I y III. Junto a BA 23 está la isocorteza de seis capas de BA 30, cuyas capas son indistintas tanto histológicamente como en imágenes de MRM.

El proceso de laminación, ocurre desde la etapa embrionaria hasta el fin de la vida de los mamíferos como neogénesis y migración. Las células neuronales y neuronales tienen la capacidad de migrar desde sus sitios de origen cerca de las zonas subventriculares o hipocampo a través de la zona intermedia hasta las capas neocorticales superficiales. Después de la división mitótica, las células entran en la zona intermedia y adoptan una forma bipolar alargada orientada hacia la placa cortical. Los procesos principales, de 50 a 70 μ de longitud, son cilindros citoplasmáticos irregulares que contienen un aparato de Golgi prominente, mitocondrias, microtúbulos, rosetas ribosomales, retículo endoplasmático inmaduro y centriolos ocasionales. Por lo general, terminan en varias expansiones atenuadas, la más larga orientada hacia la placa cortical. Los procesos finales son más delgados, relativamente uniformes en su calibre y muestran pocos organelos. A lo largo de la vía de 3500 μ a través de la zona intermedia, las células migratorias se apostaron a procesos gliales inmaduros alargados, orientados radialmente, que abarcan todo el grosor de la pared cerebral. Estas fibras son: forma cilíndrica alargada que contiene numerosos microtúbulos; matriz citoplásmica electrolucente; expansiones lamelares cortas que sobresalen en ángulo recto del segmento de la fibra que atraviesa la zona intermedia; y los extremos terminales unidos en la superficie pial para formar una lámina continua revestida externamente con membrana basal. Se sugiere que las fibras radiales gliales proporcionan pautas para la migración celular a través de la compleja mezcla de procesos celulares estrechamente empaquetados y cuerpos celulares que componen la pared cerebral en desarrollo. Se sugiere una fuerte afinidad superficial entre la fibra radial y la célula migratoria en regiones donde ambas siguen exactamente el mismo recorrido curvo desde las zonas subventriculares a las intermedias y también en áreas donde grandes espacios extracelulares separan otras células y procesos pero

en las que las células migratorias y radiales permanecen estrechamente emparejadas. No obstante, las generaciones de células postmitóticas parecen migrar a lo largo de la misma fibra radial, un mecanismo de desarrollo que permitiría las columnas celulares verticales de la neocorteza adulta (14).

5.4 Neurogénesis

Factores extrínsecos como intrínsecos están involucrados en la regulación del mantenimiento de las células progenitoras neurales (NPC). Varias vías de señalización del factor de crecimiento, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), erizo sónico (shh), Wnt, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) e interleucina (IL) 34 están implicadas en la regulación de la autorrenovación y diferenciación de los progenitores (15). La disrupción dirigida de la proteína de atraque FRS2 α , un importante mediador de la señalización de FGF, conduce a un deterioro severo del desarrollo cortical cerebral con cortezas cerebrales más delgadas que las células de tipo silvestre (WT), proliferación reducida y diferenciación de BIPs Tbr2-positivas (16). Shh, funciona como un regulador del desarrollo temprano del sistema nervioso central (SNC), también regula la proliferación de progenitores a través de la regulación positiva de Gli1, es un factor de transcripción del dedo de zinc y un mediador de la señalización de Shh (17). La disrupción dirigida de shh en el palio dorsal animal conduce a pequeñas cortezas cerebrales en el día embrionario (E) 18.5, que fue causada por el deterioro de la salida del ciclo celular y la proliferación reducida de NPC (18). Shh tiene una función reguladora de neurogénesis cooperativa con la señalización de Notch (19). Wnt también puede regular la producción de IP. La expresión ectópica de Wnt3a en el córtex en desarrollo causa displasia cortical y heterotopías neuronales y promueve la expansión de RG y la diferenciación de las IP. Estos resultados sugieren que la vía Wnt- β -catenina regula tanto la autorrenovación de RG como la diferenciación de IP (20). Los embriones nulos en Bmp7 exhibieron microcefalia por un espesor reducido de la placa cortical. Se requiere Bmp7 para el potencial de proliferación de NPC (21). El receptor CSF-1 (CSF-1R), conocido en el desarrollo microglial del SNC, es otro regulador en el mantenimiento de progenitores. Los ratones Csfr - / - mostraron una proliferación aumentada, apoptosis de NPC y una diferenciación reducida de subtipos neuronales excitadores específicos, lo que sugiere que CSF-1 e IL-34, ligandos de CSF-1R, suprimen el potencial de autorenovación de las células RG y la producción de IP mantener el equilibrio entre proliferación y diferenciación (22).

Las células y meninges también funcionan como centros de señalización que regulan la proliferación de NPC. La distribución de un subtipo de células CR (células CR derivadas de Dbx1) influye en la proliferación y diferenciación de células progenitoras en el VZ (23). Así, las células CR proporcionan cierta información a los NPC para su estado proliferativo a través de la secreción de moléculas de señalización. La pérdida de meninges en el cerebro anterior por la mutación Foxc1 da como resultado la reducción de la secreción de ácido retinoico y la alteración de la división simétrica a asimétrica, lo que conduce a una disminución en la producción de neuronas y de IP (24). Además, las neuronas glutamatérgicas transitorias de migración tangencial que son generadas por los progenitores positivos de Dbx1 en el límite pallial/subpallia en E12.5 contribuyen a mantener el conjunto de progenitores neocorticales (25).

La señalización de ATP y las ondas de calcio también intervienen en la regulación de NPC. Las ondas de calcio dependientes de los hemichannels de conexina y los receptores de ATP P2Y1 se propagan a través de células RG en la VZ y regulan la producción de neuronas (26) y son esenciales para la migración de IP a SVZ (27). Otra clase de participantes noveles entre los reguladores del mantenimiento de células progenitoras es la microglia, macrófagos residentes en el cerebro (28). Cuando la microglía se activa, coloniza las zonas proliferativas del cerebro anterior de las ratas y los primates en desarrollo, y la manipulación del número de células de microglia afecta significativamente el número de NPC. La topografía microglial tiene un papel crucial en la eliminación de neuronas lesionadas en cerebros adultos; se observó una excesiva activación microglial en el trastorno del espectro autista (29). Las microglías también desempeñan un papel importante en el desarrollo cortical normal durante la embriogénesis al eliminar NPC al final de la neurogénesis cortical y, por lo tanto, pueden contribuir a terminar la neurogénesis (28).

5.5 Corteza y evolución

La organización cortical se presenta desarrollada en los mamíferos (30). Las neuronas piramidales nacen secuencialmente en la zona ventricular (VZ) y migran hacia la superficie pial. En neocortex, las neuronas tardías pasan las neuronas nacidas prematuramente y forman una capa neuronal en la parte superior de la capa anterior de una manera interna. Pero en los cerebros de amniotas que no son de mamíferos, como los de los reptiles y las aves, no tienen esta estructura de la capa del tipo de adentro hacia afuera (31,32). La corteza reptiliana está organizada en una estructura de tres capas, pero no de adentro hacia afuera, y la corteza aviar contiene una estructura de núcleo en lugar de una estructura laminar. Esta transición muestra la ventaja de las láminas específicas de mamíferos de la neocorteza. El volumen de información y accesibilidad del contenido es notablemente diferente entre una estantería de seis estanterías muy organizada y pilas desorganizadas de libros en el suelo en el mismo espacio. Uno puede encontrar fácilmente un libro de interés en la estantería organizada mucho más rápido que desde las pilas de libros. Para la corticogénesis, la identificación de caminos de los axones de las neuronas organizadas en la estructura de seis capas puede facilitar el logro de los objetivos y se podrían formar más conexiones neuronales en comparación con las neuronas en una estructura nuclear. Entre los amniotas ancestrales, los mamíferos primitivos adquirieron la estructura estratificada de la corteza cerebral durante la evolución. Además, los cerebros de los primates evolucionaron notablemente en la expansión del área de la neocorteza en función de esta estructura (27). Durante el desarrollo de la neocorteza de mamífero, hay al menos tres estructuras celulares transitorias que aparecen principalmente en la etapa de desarrollo para ayudar a completar la migración neuronal radial: células CR, fibras RG y neuronas SP (33). Estas estructuras celulares contribuyen a la ejecución de la migración neuronal de tipo mamífero (34); las neuronas recién nacidas se desarrollan a partir de células MP a células BP y migran hacia la superficie pial en modo locomoción, seguido de translocación terminal y maduración. Además, las células progenitoras OSVZ (bRG), una tercera población de progenitores neurales, se han identificado en la corteza en desarrollo de los mamíferos (35). Esta población de progenitores se observa con mayor frecuencia en la corteza de primates y se cree que contribuye a la expansión cortical y la gyrificación en el proceso de evolución neocortical. Las células bRG se someten a translocación somática mitótica (MST) y el soma celular asciende rápidamente a lo largo de la fibra basal antes de la citocinesis (36). Aunque el modo de migración específica de la translocación somal en la corteza en desarrollo no mamífera todavía no se ha informado, el modo de migración de tipo de translocación somal, incluyendo translocación terminal y MST, podría haberse adquirido durante la evolución neocortical de mamíferos, así como la locomoción modo. Los modos de migración durante la migración radial de las neuronas piramidales del recién nacido pueden haber sido esenciales para la evolución de la neocorteza de tipo mamífero.

5.6 Interneuronas en el Neocortex

La primera categorización de células no piramidales en la neocorteza se basó en la morfología dendrítica y axonal visible con la tinción de Golgi. Recientemente, el rellenado con colorante de células individuales ha demostrado que las redes axónicas de algunas de estas células son más complejas y / o más extensas de lo que originalmente era aparente, mientras que los estudios inmunocitoquímicos y de PCR de una sola célula (reacción en cadena de la polimerasa) proporcionaron forma adicional de subdividir interneuronas inhibitorias. Por su neuroquímica, parecen ser tres grupos de interneuronas, en gran medida no superpuestas, en la corteza de mamíferos adultos, aquellos que expresan parvalbúmina, que típicamente son células dirigidas proximalmente, aquellas que expresan somatostatina, calbindina y/o NPY (neuropéptido Y), que típicamente ocupan compartimentos más distales de dendritas piramidales y aquellos que expresan calretinina, VIP (polipéptido vasoactivo intestinal) y/o CCK (colecistoquinina) en una variedad de combinaciones (37) e incluyen subtipos de localización tanto proximal como distal. Algunas de las clases descritas a continuación son extremadamente distintivas y fácilmente identificables incluso con un examen microscópico de luz superficial de la morfología axonal y/o dendrítica. Otros, especialmente aquellos cuyas dendritas y axones están

más o menos distribuidos equitativamente alrededor del soma, pueden ser difíciles de separar en distintas subcategorías sin información sobre su neuroquímica y / o preferencias de destino (38).

5.7 Referencias

1. Girish M. Fatterpekar et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1313-1321
2. Franklin K J and Paxinos B. *The mouse brain*. Academic press. Third edition. 2007
3. Katrin Amunts K, Claude Lepage C, Borgeat L, Hartmut Mohlberg H, Dickscheid T, Marc-Étienne Rousseau M, Bludau S, Bazin PL, Lewis LB, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Lippert T, Zilles K, Evans AC. *BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model*. *Science*. 2013;6139:1472-1475
4. Marín-Padilla M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. *Trends Neurosci*. 1998;21:64-71.
5. Naidich TP, Hof PR, Yousry TAT, Yousry I. The motor cortex: anatomic substrates of functional neuroimaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2001;11:171–193.
6. Naidich TP, Daniels DH, Haughton VM, et al. The hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlations, part I, surface features and coronal sections. *Radiology* 1987;162:747–754.
7. Chai X, Förster E, Zhao S, Bock HH, Frotscher M. Reelin stabilizes the actin cytoskeleton of neuronal processes by inducing n-cofilin phosphorylation at serine3. *J Neurosci*. 2009; 29:288-99.
8. Somogyi P and Thomas Klausberger T Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *The Journal of Physiology*. 2005;562: 9-26
9. García MC. Caracterización y Distribución de los terminales en candelabro en la corteza cerebral. relación con el segmento inicial del axón .2008 Tesis. Universidad Complutense s de Madrid.
10. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*. 1992;99:195–231.
11. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: Surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol*. 1995;359:490–506.
12. Morris R, Paxinos G, Petrides M. Architectonic analysis of the human retrosplenial cortex. *J Comp Neurol* 2000;421:14–28.
13. Vogt BA, Vogt LJ, Perl DP, Hof PR. Cytoarchitecture of human caudomedial cingulate, retrosplenial, and caudal parahippocampal cortices. *J Comp Neurol* 2001;438:353–376.
14. Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol*. 1972;145:61–84.
15. Ohtaka-Maruyama Ch and Okado H. Molecular Pathways Underlying Projection Neuron Production and Migration during Cerebral Cortical Development. *Front. Neurosci* 2015 | <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2015.00447>.
16. Yamamoto, S., Yoshino, I., Shimazaki, T., Murohashi, M., Hevner, R. F., Lax, I., et al. .Essential role of Shp2-binding sites on FRS2alpha for corticogenesis and for FGF2-dependent proliferation of neural progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102:15983–15988.
17. Dahmane, N., Sanchez, P., Gitton, Y., Palma, V., Sun, T., Beyna, M., et al. The Sonic Hedgehog-Gli pathway regulates dorsal brain growth and tumorigenesis. *Development*. 2001;128: 5201–5212.

18. Komada, M., Saitsu, H., Kinboshi, M., Miura, T., Shiota, K., and Ishibashi, M. Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex. *Development*. 2008;135: 2717–2727.
19. Dave, R. K., Ellis, T., Toumpas, M. C., Robson, J. P., Julian, E., Adolphe, C., et al. Sonic hedgehog and notch signaling can cooperate to regulate neurogenic divisions of neocortical progenitors. *PLoS ONE*. 2011; 6:e14680. doi: 10.1371/journal.pone.0014680.
20. Munji, R. N., Choe, Y., Li, G., Siegenthaler, J. A., and Pleasure, S. J. Wnt signaling regulates neuronal differentiation of cortical intermediate progenitors. *J. Neurosci.* 2011;31, 1676–1687.
21. Segklia, A., Seuntjens, E., Elkouris, M., Tsalavos, S., Stappers, E., Mitsiadis, T. A., et al. Bmp7 regulates the survival, proliferation, and neurogenic properties of neural progenitor cells during corticogenesis in the mouse. *PLoS ONE*. 2012; 7:e34088. doi: 10.1371/journal.pone.0034088.
22. Nandi, S., Gokhan, S., Dai, X. M., Wei, S., Enikolopov, G., Lin, H., et al. The CSF-1 receptor ligands IL-34 and CSF-1 exhibit distinct developmental brain expression patterns and regulate neural progenitor cell maintenance and maturation. *Dev. Biol.* 2012; 367, 100–113.
23. Griveau, A., Borello, U., Causeret, F., Tissir, F., Boggetto, N., Karaz, S., et al. A novel role for Dbx1-derived Cajal-Retzius cells in early regionalization of the cerebral cortical neuroepithelium. *PLoS Biol.* 2010;8:e1000440. doi: 10.1371/journal.pbio.1000440.
24. Siegenthaler, J. A., Tremper-Wells, B. A., and Miller, M. W. Foxg1 haploinsufficiency reduces the population of cortical intermediate progenitor cells: effect of increased p21 expression. *Cereb. Cortex*. 2008;18:1865–1875.
25. Teissier, A., Waclaw, R. R., Griveau, A., Campbell, K., and Pierani, A. Tangentially migrating transient glutamatergic neurons control neurogenesis and maintenance of cerebral cortical progenitor pools. *Cereb. Cortex*. 2012; 22: 403–416.
26. Weissman, T. A., Riquelme, P. A., Ivic, L., Flint, A. C., and Kriegstein, A. R. Calcium waves propagate through radial glial cells and modulate proliferation in the developing neocortex. *Neuron*. 2004; 43: 647–661.
27. Lui, J. H., Hansen, D. V., and Kriegstein, A. R. Development and evolution of the human neocortex. *Cell*. 2011;146:18–36.
28. Cunningham, C. L., Martinez-Cerdeño, V., and Noctor, S. C. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci.* 2013;33:4216–4233.
29. Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Takebayashi, K., et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70: 49–58.
30. Nieuwenhuys, R. The neocortex. An overview of its evolutionary development, structural organization and synaptology. *Anat. Embryol.* 1994; 190:307–337.
31. Northcutt, R. G., and Kaas, J. H. The emergence and evolution of mammalian neocortex. *Trends Neurosci.* 1995;18: 373–379.
32. Nomura, T., Kawaguchi, M., Ono, K., and Murakami, Y. Reptiles: a new model for brain evo-devo research. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* 2013; 320: 57–73.
33. Kirischuk, S., Luhmann, H. J., and Kilb, W. Cajal-Retzius cells: update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century. *Neuroscience*. 2014; 275:33–46.
34. Xie, Y., Skinner, E., Landry, C., Handley, V., Schonmann, V., Jacobs, E., et al. Influence of the embryonic preplate on the organization of the cerebral cortex: a targeted ablation model.

J. Neurosci 2002;22:8981–8991.

35. Wang, X., Tsai, J. W., LaMonica, B., and Kriegstein, A. R. A new subtype of progenitor cell in the mouse embryonic neocortex. *Nat. Neurosci.* 2011;14: 555–561.
36. Hansen, D. V., Lui, J. H., Parker, P. R., and Kriegstein, A. R. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature.* 2010; 464: 554–561.
37. Kawaguchi Y, Kubota Y. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb Cortex.* 1997; 7:476–486.
38. Thomson AM and A. Bannister AP. Interlaminar Connections in the Neocortex. *Cereb. Cortex.* 2003; 13: 5-14.

5.8 Deslaminación

La laminación cortical cerebral alterada está asociada con trastornos adquiridos y hereditarios. Por ejemplo, el gen desestabilizado en la esquizofrenia-1 (DISC1) se ha relacionado con la esquizofrenia y deslaminación. El gen Mouse Disc1 ha sido implicado en el desarrollo del cerebro, principalmente en la proliferación, diferenciación, laminación, crecimiento de neuritas y formación de sinapsis y mantenimiento de neuronas corticoespecificadoras (1).

Este proceso se observa, en el síndrome de Galloway-Mowat, entre 30 niños (edades de 1.0 a 28 años) Amish se observó que presentaban microcefalia progresiva, discapacidad visual, desarrollo psicomotor estancado, movimientos extrapiramidales anormales y nefrosis. Catorce personas murieron entre los 2, 7 y los 28 años, generalmente por insuficiencia renal. Los estudios post-mortem revelaron (1) micrencefalia sin polimicrogiria o heterotopia; (2i) hemisferios cerebelosos atroficos con folia atrofiada, reducción profunda de células granulares, gliosis de Bergmann y signos de desaferentación de células de Purkinje; (3i) pérdida interneuronal colinérgica estriatal selectiva; y (4) atrofia óptica y (5) delaminación de los núcleos geniculados laterales. En el síndrome nefrocerebeloso se mapeó a 700 kb en el cromosoma 15, que contenía una única variante novedosa homocigótica del marco de lectura (WDR73 c.888delT; p.Fe296Leufs * 26). La proteína WDR73 se expresa en la corteza cerebral humana, el hipocampo y las células embrionarias de riñón cultivadas. Se concentra en los microtúbulos mitóticos e interactúa con α -, β - y γ -tubulina, las proteínas de choque térmico 70 y 90 (HSP-70; HSP-90) y la enzima carbamoil fosfato sintetasa 2 / aspartato transcarbamilasa / dihidroorotasa complejo. Las proteínas recombinantes WDR73 p.Phe296Leufs * 26 y p.Arg256Profs * 18 están truncadas, son inestables y muestran una mayor interacción con α - y β -tubulina y HSP-70 / HSP-90 (2).

En la esclerosis del hipocampo con convulsiones se asocian un patrón característico de la patología del hipocampo (esclerosis del hipocampo), con convulsiones llevándose en algunos pacientes a la demencia (3). La esclerosis del hipocampo sin convulsiones es la causa más frecuente de demencia luego de los 90 años superando a la enfermedad de Alzheimer ocurre un proceso de muerte neuronal, depósito de proteínas alterada y deslaminación, este proceso no tiene un tratamiento efectivo (4) La pérdida selectiva de neuronas que normalmente gobierna la inhibición lateral en la circunvolución dentada puede causar delaminación funcional de la capa de células granulares y dar como resultado descargas sincronas y multilamelares en respuesta a estímulos corticales (5).

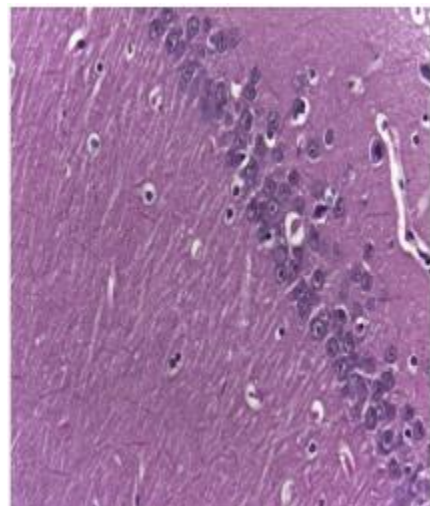
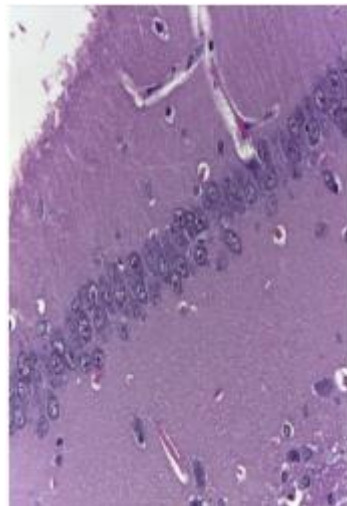
Molécula de adhesión de células neurales (NCAM), las propiedades funcionales están fuertemente influenciadas por la polisialilación. Eckhardt et al demostraron la relación de NCAM con la delaminación en el modelo animal, generaron ratones que carecían de ST8SiaIV / PST-1, una de las polisialiltransferasas responsables de la adición de ácido polisialílico (PSA) a NCAM. Los ratones homocigotos para la mutación nula revelan un desarrollo normal de las características anatómicas macroscópicas. A diferencia de los ratones NCAM-deficientes, las células precursoras olfatorias en la corriente migratoria rostral expresan PSA y siguen su ruta normal. La destrucción de las fibras musgosas en la región CA3 hipocámpal, como se encuentra en los ratones NCAM-deficientes, no ocurre en los mutantes ST8SiaIV. Los resultados demuestran un papel esencial para ST8SiaIV en la plasticidad sináptica en las sinapsis del hipocampo CA1, mientras que el PSA producido por diferentes polisialiltransferasas o polisialiltransferasas en etapas tempranas de diferenciación regula la migración

de las células precursoras neuronales y la laminación correcta de las fibras musgosas. NCAM pero no PSA es probable que sea importante para LTP y laminación en la región CA3 hipocampal (6).

La lisencefalia es una de las malformaciones corticales cerebrales humanas más graves (7). Se cree que es el resultado de una falla de la migración neuronal en la cual la mayoría de las neuronas no llegan a su destino normal en la placa cortical. Este arresto migratorio produce una corteza cerebral anormalmente engrosada y desorganizada, que muestra una pobre formación de giros y surcos. Se cree que la desorganización resultante es la causa del profundo retraso mental y la epilepsia asociados con la lisencefalia (8).

Otro problema médico relacionado con la delaminación es la eliminación neuronal específica del factor de respuesta sérica (SRF) que produce déficits en la migración de células tangenciales, ensamblaje de circuito dependiente de la guía, expresión génica dependiente de la actividad y plasticidad sináptica en el hipocampo. Además, la delección de SRF en células madre embrionarias de ratón provoca la muerte celular in vitro. Sin embargo, el requisito de SRF para el desarrollo neuronal temprano, que incluye la homeostasis de células madre neuronales, la neurogénesis y la invasión axonal, permanece desconocido. Aquí, informamos que SRF es fundamental para el desarrollo de grandes tractos axonales en el cerebro anterior. Los ratones mutantes que carecen de SRF en las células progenitoras neuronales (Srf-Nestin-cKO) exhiben déficits sorprendentes en las proyecciones axónicas corticales, que incluyen los tractos corticostático, corticoespinal y corticostriatal, y muestran una pérdida variable del cuerpo calloso. La especificación de neurogénesis e interneurona ocurre normalmente en ausencia de SRF y los déficits en las proyecciones axónicas no se debieron a una disminución o pérdida en el número de células. La migración radial de las neuronas y la laminación neocortical tampoco se vieron afectadas. No se observó muerte celular aberrante durante el desarrollo, mientras que hubo un aumento en el número de células proliferativas en la zona ventricular desde el día embrionario 14 al día 18. También se observaron déficits axonales similares en ratones mutantes que carecen de SRF en las neuronas excitatorias en desarrollo de neocorteza e hipocampo (Srf-NEX-cKO). En conjunto, estos hallazgos sugieren distintas funciones de SRF durante el desarrollo neuronal; La SRF se requiere específicamente de una manera autónoma de células para el desarrollo del tracto axonal, pero es prescindible para la supervivencia celular, la neurogénesis, la laminación neocortical y la diferenciación neuronal (9).

Encontramos en la rata e-SS una deslaminación del modelo CA1 del DM2 relacionada con cambios en el comportamiento, glicolipotoxicidad, estrés oxidativo, menos expresión de sinapofisina y apoptosis (10).



A

B

Cornu ammonis HE 40x CA1 zone A Wistar Rat non diabetic,normal,B
e-SS diabetic Rat deslamination,dark cells and apoptosis

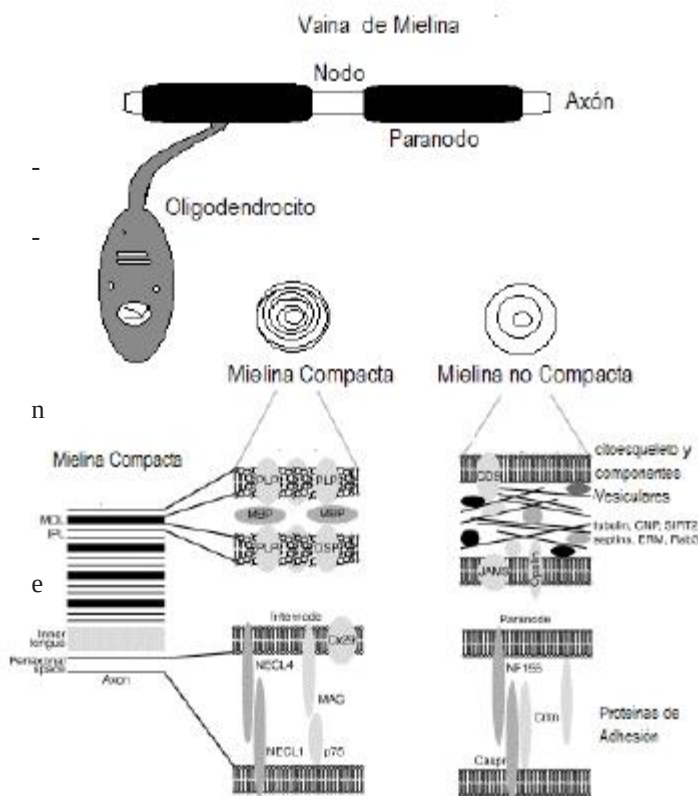
5.9 Referencias

1. Borkowska M, Millar JK, Price DJ. Altered Disrupted-in-Schizophrenia-1 Function Affects the Development of Cortical Parvalbumin Interneurons by an Indirect Mechanism. *PLoS One*. 2016;11:e0156082.
2. Jinks RN, Puffenberger EG, Baple E, Harding B, Crino P, Fogo A B, Wenger O, Xin B, Koehler AE, McGlincy MH, Provencher MM, Smith JD, Tran L, Turki SA, Chioza BA, Cross H, Harlalka GV, Hurles ME, Maroofian R, Heaps AD, Morton MC, Stempak L, Hildebrandt F, Sadowski CE, Zaritsky J, Campellone K, Morton DH, Wang H, Crosby A, Kevin A. Recessive nephrocerebellar syndrome on the Galloway-Mowat syndrome spectrum is caused by homozygous protein-truncating mutations of WDR73. *Brain*. 2015 ;138:2173-90.
3. Thom M. Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014; 40: 520–543
4. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, Abner EL, Jicha GA, Patel E, Thomason PC, Neltner JH, Smith Ch D, Santacruz KS, Sonnen JA, Poon LW, Gearing M, Green RC, Woodard JL, Van Eldik LJ, and Kryscio RJ. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain*. 2011; 134: 1506–1518.
5. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;35:640-54.
6. Eckhardt M, Bukalo O, Chazal G, Wang L, Goridis Ch, Schachner M, Schahn RG, Cremer H, and Dityatev A. Mice Deficient in the Polysialyltransferase ST8SiaIV/PST-1 Allow Discrimination of the Roles of Neural Cell Adhesion Molecule Protein and Polysialic Acid in Neural Development and Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20: 5234-5244.
7. Dobyns WB and Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26:132–147.
8. Corbo JC, Deuel TA, Long JM, La Porte P, Tsai E, Wynshaw-oris A, and Walsh Ch A. Doublecortin Is Required in Mice for Lamination of the Hippocampus But Not the Neocortex. *The Journal of Neuroscience*. 2002; 22: 7548-7557.
9. Lu PP and , Ramanan N. Serum response factor is required for cortical axon growth but is dispensable for neurogenesis and neocortical lamination. *J Neurosci*. 2011;16;31:16651-64
10. Díaz Gerevini, GT. “Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados PUFASs en la evolución de la diabetes espontánea en un modelo animal con énfasis en la encefalopatía diabética (ED)”. 2015. PhD thesis. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Capítulo 6 Mielina

6.1 Bases Bioquímicas y Funcionales

La propagación de la señal neuronal en los vertebrados se incrementa por el aislamiento eléctrico de los axones por la mielina, una membrana plasmática formada por los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y las células de Schwann en sistema nervioso periférico (SNP). La mielinización axonal reduce su capacitancia transversal aumentando su resistencia transversal (1). El aislamiento se logra por la disposición multicapa de la membrana de mielina (fig.1) y su composición molecular especial lipídica y proteica. En los axones mielinizados, los potenciales de acción están restringidos a pequeños segmentos espaciados periódicamente y protegidos por la mielina, los nodos de Ranvier (2). En el SNC, un oligodendrocito mieliniza hasta 50 segmentos de axón (3). La formación de mielina estabiliza los contactos celulares, tiene una biosíntesis rápida y un eficaz tráfico de lípidos y componentes proteicos de la membrana de mielina organizándose como una estructura multicapa alrededor del axón (4,5). Una vez mielinizados, los axones se vuelven dependientes del soporte glial (6).



Mielina en el SNC. Representación esquemática de un oligodendrocito que mieliniza un axón, observándose, secciones transversales en los segmentos internodal y paranodal, y localiza

ción subcelular de proteínas de mielina. Se mues

tran proteínas estructurales de mielina compacta (medio), proteínas citoesqueléticas y vesiculares ubicadas en regiones no compactadas (derecha) y proteínas de adhesión que median la asociació

con el axón (abajo). CNP 2', 3'-nucleótido fosfodiesterasa cíclica, Cntn contactin, proteína de contacto con contacto de Caspr, Cx29 conexina 29 kDa, DM20 isoforma de empalme pequeña d

PLP, ERM ezrin, radixin, moesin, línea de IPL intraperíodo, JAM3 unión de unión molécula 3, MAG glicoproteína asociada a mielina, proteína básica de mielina (MBP), línea principal densa MDL, proteína neclina de nectina, neurofascina NF155 de 155 kDa, proteína/claudin-11 específica de oligodendrocito OSP, proteína de proteolípido (PLP), proteína Rab3 relacionada con Ras Rab3, sirtuina SIRT2 2 (1).

La mielina en el SNC participa en el proceso de la cognición, la función motora y sensitiva. Existen diferentes patologías desmielinizantes, de causa desconocida como la esclerosis múltiple (7), trastornos hereditarios, denominados leucodistrofias (8) y metabólicas como la diabetes mellitus. Este grupo heterogéneo de enfermedades se caracterizan por la pérdida de las capacidades motrices, sensoriales, cognitivas y la susceptibilidad a las convulsiones.

6.1.1 La mielina en el SNC

La mielina puede definirse bioquímicamente como el material membranoso que se acumula en la interfaz entre 0,32 y 0,85 M de sacarosa después de una ultracentrifugación secuencial (9). Este método permite aislar fracciones cerebrales, como los microsomas en bruto (10) o los axogliosomas (11). La fracción ligera de la interfase entre 0,32 y 0,85 M de sacarosa es la más utilizada para experimentos bioquímicos y proteómicos. Esta fracción está enriquecida en las proteínas más abundantes de mielina compacta, proteína proteolípida (PLP) y proteína básica de mielina (MBP) (12). Esta fracción se denomina “enriquecida en mielina”, porque contiene proteínas de los canales citosólicos no compactados en la mielina (es decir, mielina adaxonal y paranodal) y proteínas asociadas con la membrana axonal.

6.1.2 Lípidos de mielina

La composición molecular de la mielina difiere de otras membranas plasmáticas ya que contiene 70-75% de su peso seco en lípidos, por lo que es más alta que en otras membranas plasmáticas eucarióticas. Y por su relación molar con otros lípidos que es aproximadamente 2:2:1:1 para colesterol/fosfolípido/galactolípido/plasmalógeno (13, 14). El colesterol constituye el 24-28% de la mielina modificando sus propiedades biofísicas, como: la fluidez y la flexibilidad (15) y su suministro de colesterol constituye un limitante en la velocidad de su síntesis (16).

Sus propiedades biofísicas están influenciadas por su alta concentración de los galactolípido galactosilceramida (GalC), su forma sulfatada de 3-O-sulfogalactosilceramida (SGalC) y sus formas hidroxiladas GalC-OH y SGalC-OH. Juntos, suman hasta el 20-26% del total de lípidos de mielina (1). Se observó que la mielinización está retrasada en ratones que carecen de UDP-galactosa: ceramida galactosiltransferasa (Ugt3a1), una enzima necesaria para la síntesis de galactolípido. Y alteraciones en las interacciones glia-axonal en los paranodos (17-19). La alteración paranodal se debió, parcialmente, a la falta de galactolípido SGalC y hidroxilados, ya que la integridad a largo plazo del dominio del canal de sodio de los nodos de Ranvier también se vio afectada en ratones que carecían de galactosilceramida-3-O-sulfotransferasa (Gal3st1), enzima convertir GalC en SGalC (20-23) y la degeneración de mielina de inicio tardío también se informó para los ratones que carecen de 2-hidroxilasa de ácido graso (Fa2h), la enzima de hidroxilación de GalC y SGalC (24). La arilsulfatasa A funcional (ARSA), es la enzima que degrada SGalC, su ausencia produce la leucodistrofia metacromática (MLD) esta acumulación de SGalC se reprodujeron en ratones Arsanull y otros que sobre expresan Ugt3a1 o Gal3st1 en neuronas u oligodendrocitos (25-27).

Los plasmalógenos componentes estructurales omnipresentes de las membranas celulares de los mamíferos y representan entre el 12 y el 15% del lípido total de mielina son fosfolípidos ligados a éter (en oposición a éster), la principal especie es la etanolamina-plasmalógeno (9). Su degradación por la fosfolipasa A2 selectiva de plasmalógeno, dan lugar a los segundos mensajeros, ácido araquidónico y eicosanoides (28). Quiénes en bajas concentraciones, poseen efectos tróficos, pero al aumentar su concentración, son citotóxicos y pueden inducir inflamación (29). La reactividad del enlace alquenal éter hace que los plasmalógenos sean más susceptibles a reacciones oxidativas que los ésteres de ácidos grasos. Por lo tanto, los plasmalógenos de mielina pueden actuar como antioxidantes endógenos que protegen a las células del estrés oxidativo (30). La actividad interrumpida de las enzimas sintetizadoras de los plasmalógenos produce trastornos de la biogénesis peroxisomal, como la condrodisplasia punctata rizomélica (RCDP), en la que se ha observado hipomielinización del nervio óptico. La disminución de los niveles plasmáticos (31,32) y los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno contribuirían a la desmielinización en la adrenoleucodistrofia ligada a X causada por el transportador peroxisomal mutado ABCD1, sugiriendo que el metabolismo plasmático normal prevendría la enfermedad peroxisomal relacionada con mielina (33). Los ratones que carecen de dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa (DAPAT) modelan varios aspectos de la patología de RCDP, incluida la hipoplasia del nervio óptico (34). De manera interesante, la asociación de flotillin-1 y contactina con microdominios de membrana cerebral deficientes en plasmalógenos disminuyó en ratones DAPATnull (34), lo que sugiere que la concentración local de lípidos de membrana dicta la

asociación de proteínas particulares.

6.1.3 Asociación entre Lípidos y Proteínas de Mielina

El colesterol se ensambla con galactolípidos y plasmalógenos dentro del plano de la membrana. Para ensamblarse los lípidos se dirigirían a la futura membrana de mielina por su asociación con proteínas unidas a mielina (4). Luego de caracterizar dos fracciones proteicas aisladas de la sustancia blanca en función de su resistencia a disolventes acuosos u orgánicos o a la proteólisis enzimática. Se observó que una fracción se comportó como un lípido con respecto a su solubilidad denominándose proteína proteolípida (PLP) (35, 36), la proteína más abundante de la mielina del SNC con una gran afinidad por los fosfolípidos y el colesterol (37, 38). Las alteraciones de su interacción con los lípidos de membrana son un paso en la patogénesis de la leucodistrofia de Pelizaeus-Merzbacher (39). La otra fracción, denominada residuo de proteína resistente a la tripsina, es insoluble en solvente orgánico y se une al fosfato de fosfatidilinositol de la membrana lipídica (1, 40).

La fracción cerebral enriquecida con mielina se subfraccionó, dando como resultado conjuntos distintos no idénticos pero superpuestos de proteínas y lípidos asociados a la mielina que representarían subcompartimientos de mielina (41,42). Los microdominios de membrana ricos en colesterol y galactolípidos, o “balsas lipídicas”, transmiten proteínas a la membrana plasmática (43). Quienes se asocian con moléculas de señalización celular asociadas a los lípidos, como la proteína tirosina quinasa fyn, desempeñando un papel central en la mielinización (44,45). La cual en los oligodendrocitos se activa por señales axonales transmitidos por la integrina alfa6beta1 (46). Entre los sustratos de fyn (47), está la ribonucleoproteína nuclear heterogénea de represión de la traducción (hnRNP) A2 que tras la fosforilación se libera de su sitio de unión en la 3'UTR del mRNA que codifica MBP (48), la segunda proteína de mielina más abundante de la mielina. La unión a hnRNP A2 reprime la traducción durante la translocación del ARNm de MBP a los sitios distales de la célula (49) donde la MBP recién traducida se incorpora directamente en el proceso oligodendroglial extendido (50). La MBP media la adhesión entre las superficies citoplasmáticas de las capas individuales de mielina compacta (51) por la unión de sus residuos básicos con los lípidos de membrana cargados negativamente, dicha asociación está controlada por el fosfatidilinositol- (4,5) -bisfosfato lipídico de la membrana (52, 53). La MBP es heterogénea por un splicing alternativo y múltiples modificaciones postraduccionales (PTM) (54) y cuando estas se modifican afectan la carga, la conformación y el enlace de hidrógeno de la MBP, que puede modular su afinidad a la membrana de mielina afectando la compactación de mielina. La MBP sería la única proteína de mielina esencial para su formación, como se observó en el ratón nocaout del gen codificante (55), que están severamente hipomielinizados.

6.1.4 Composición proteica de la mielina del SNC y SNP

Un pequeño número de proteínas es abundante en la mielina del SNC. PLP y su isoforma de empalme DM20 representaron el 30-45% de la proteína total de mielina, dos de las cuatro isoformas de empalme MBP el 22-35%, 2', 3'-nucleótido cíclico 3'-fosfodiesterasa (CNP) el 4-15 %, y el 5-25% para las restantes proteínas (1, 13, 56). En el SNP, la mielina PNS también está dominada por dos proteínas, la proteína de mielina cero (MPZ, P0) y la MBP, que representan el 50-70% y el 15%, respectivamente (57). En comparación, las proteínas más abundantes en una fracción cerebral enriquecida para vesículas sinápticas son la sinaptobrevina 2 y la sinaptofisina, que constituyen el 8% y el 10% de las proteínas totales de la vesícula sináptica (58).

Funciones asociadas: actividades catalíticas (48%), el citoesqueleto (20%), el transporte de proteínas (21%), el tráfico vesicular (6.8%), adhesión celular (6.3%), unión a fosfolípidos (4.2%) o glucólisis / gluconeogénesis (5.1%). Proteínas de interés: deacetilasa sirtuina 2 dependiente de NAD⁺ (SIRT2), proteínas citoesqueléticas de la familia de los septintos (13, 25, 59) y ermin (60), reguladores del transporte de vesículas intracelulares. En la vía secretora, como: Rab3A, cdc42 y Rac1 (61) y otras Rab-GTPasas (62), la glicoproteína transmembrana paranodal Opalin/TMEM10 con función adhesiva (63,64).

6.1.5 Importancia patogénica del análisis diferencial del proteoma de mielina

Se mencionan algunos de los hallazgos al estudiar la mielina purificada a partir de ratones PLP null, un modelo de paraplejia espástica (SPG-2) en humanos, con degeneración axonal progresiva y presencia de cantidades normales de la mielina del SNC como ejemplos de la complejidad de la lesión de la mielina (29). Se encontraron tres proteínas distintas de la familia de septin citoesquelético que se redujeron, y la desacetilasa SIRT2 estuvo virtualmente ausente de la mielina de PLP. SIRT2 es una proteína de mielina abundante en el SNC y el SNP (12, 59, 56) que regula la dinámica de los microtúbulos durante el desarrollo de oligodendrocitos (65,66). De forma similar a los ratones PLPnull, los ratones CNPnull también suelen ser mielinizados, pero desarrollan una pérdida axonal dependiente de la longitud (67). En el SNP también modula la dinámica de los microtúbulos (68) en oligodendrocitos (por SIRT2, CNP, y probablemente otros factores) lo cual sería crítico para la interacción axón-glía.

La acetilación es una modificación postraducciona reversible de numerosas proteínas de mamíferos (69) y todas las proteínas de mielina acetiladas (α -tubulina, MBP, MOG y varias proteínas no identificadas de menor abundancia) son sustratos candidatos para SIRT2 (12). En los oligodendrocitos y la mielina, la activación de SIRT2 al aumentar los niveles axonales de NAD⁺ puede eliminar los residuos de acetilo de las proteínas asociadas a la mielina con consecuencias para su carga y función neta. SIRT2 interactúa con 14-3-3 beta y gamma (70), asociados a la mielina cuya interacción se refuerza por AKT [70], que es también una molécula de señalización para la mielinización del SNC (71). Recordamos que las sirtuinas participan en el control del envejecimiento celular y son el target de flavonoides como el resveratrol y que la AKT es una de las proteínas que activa la insulina y el IGF-1.

Inflamación y esclerosis múltiple, se realizó un perfil proteómico de tejidos de tres lesiones cerebrales afectadas en diversos grados (placa aguda, placa crónica activa y placa crónica), observándose que cinco proteínas de la coagulación, incluido el factor tisular y el inhibidor de la proteína C, estaban presentes en la placa crónica activa caracterizada por inflamación y degeneración concomitantes. La administración de un inhibidor del factor tisular, hirudina e inhibidor de proteína C (proteína C activada) mejoró el fenotipo de la enfermedad en la encefalomielitis autoinmune experimental, un modelo de esclerosis múltiple. Lo cual mostró la importancia del papel de la inflamación en la génesis de las patologías de la mielina (72). Recordamos que la diabetes es una enfermedad inflamatoria sistémica de bajo grado que también afecta la mielina.

6.1.6 Referencias

1. Jahn O, Tenzer S, and Werner HB. Myelin Proteomics: Molecular Anatomy of an Insulating Sheath. *Mol Neurobiol*. 2009;40: 55–72.
2. Poliak S, Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4:968–980.
3. Hildebrand C, Remahl S, Persson H, Bjartmar C. Myelinated nerve fibres in the CNS. *Prog Neurobiol*. 1993; 40:319–384.
4. Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:683–690.
5. Simons M, Trotter J. Wrapping it up: the cell biology of myelination. *Curr Opin Neurobiol*. 2007; 17:533–540.
6. Nave KA, Trapp BD. Axon-glial signaling and the glial support of axon function. *Annu Rev Neurosci*. 2008; 31:535–561.
7. Lassmann H, Lucchinetti CF. Cortical demyelination in CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology*. 2008, 70:332–333.

8. Boespflug-Tanguy O, Labauge P, Fogli A, Vaur-Barriere C. Genes involved in leukodystrophies: a glance at glial functions. *Curr Neurol Neurosci Rep.*2008; 8:217–229
9. Norton WT, Poduslo SE. Myelination in rat brain: method of myelin isolation. *J Neurochem.*1973; 21:749–757.
10. Colman DR, Kreibich G, Frey AB, Sabatini DD. Synthesis and incorporation of myelin polypeptides into CNS myelin. *J Cell Biol.*1982, 95:598–608.
11. Huang JK, Phillips GR, Roth AD, Pedraza L, Shan W, Belkaid W, Mi S, Fex-Svenningsen A, Florens L, Yates JR 3rd, Colman DR. Glial membranes at the node of Ranvier prevent neurite outgrowth. *Science.*2005; 310:1813–1817.
12. Werner HB, Kuhlmann K, Shen S, Uecker M, Schardt A, Dimova K, Orfaniotou F, Dhaunchak A, Brinkmann BG, Mobius W, Guarente L, Casaccia-Bonofil P, Jahn O, Nave KA. Proteolipid protein is required for transport of sirtuin 2 into CNS myelin. *J Neurosci.*2007; 27:7717–7730.
13. Saravanan K, Schaeren-Wiemers N, Klein D, Sandhoff R, Schwarz A, Yaghootfam A, Gieselmann V, Franken S. Specific downregulation and mistargeting of the lipid raft-associated protein MAL in a glycolipid storage disorder. *Neurobiol Dis.*2004; 16:396–406.
14. Klugmann M, Schwab MH, Puhlhofer A, Schneider A, Zimmermann F, Griffiths IR, Nave KA. Assembly of CNS myelin in the absence of proteolipid protein. *Neuron.*1997; 18:59–70.
15. Norton WT, Poduslo SE- Myelination in rat brain: changes in myelin composition during brain maturation. *J Neurochem.*1973, 21:759–773.
16. Morell P, Jurevics H. Origin of cholesterol in myelin. *Neurochem Res.*1996; 21:463–470.
17. Huttner WB, Zimmerberg J. Implications of lipid microdomains for membrane curvature, budding and fission. *Curr Opin Cell Biol.*2001; 13:478–484.
18. Saher G, Brugger B, Lappe-Siefke C, Mobius W, Tozawa R, Wehr MC, Wieland F, Ishibashi S, Nave KA. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat Neurosci.*2005; 8:468–475.
19. Coetzee T, Fujita N, Dupree J, Shi R, Blight A, Suzuki K, Popko B. Myelination in the absence of galactocerebroside and sulfatide: normal structure with abnormal function and regional instability. *Cell.*1996, 86:209–219.
20. Bosio A, Binczek E, Haupt WF, Stoffel W. Composition and biophysical properties of myelin lipid define the neurological defects in galactocerebroside- and sulfatide-deficient mice. *J Neurochem.*1998; 70:308–315.
21. Dupree JL, Coetzee T, Blight A, Suzuki K, Popko B. Myelin galactolipids are essential for proper node of Ranvier formation in the CNS. *J Neurosci.*1998; 18:1642–1649.
22. Honke K, Hirahara Y, Dupree J, Suzuki K, Popko B, Fukushima K, Fukushima J, Nagasawa T, Yoshida N, Wada Y, Taniguchi N. Paranodal junction formation and spermatogenesis require sulfoglycolipids. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2002; 99:4227–4232.
23. Ishibashi T, Dupree JL, Ikenaka K, Hirahara Y, Honke K, Peles E, Popko B, Suzuki K, Nishino H, Baba H. A myelin galactolipid, sulfatide, is essential for maintenance of ion channels on myelinated axon but not essential for initial cluster formation. *J Neurosci.*2002; 22:6507–6514.
24. Hirahara Y, Bansal R, Honke K, Ikenaka K, Wada Y. Sulfatide is a negative regulator of oligodendrocyte differentiation: development in sulfatide-null mice. *Glia.*2004; 45:269–277.
25. Zoller I, Meixner M, Hartmann D, Bussow H, Meyer R, Gieselmann V, Eckhardt M. Absence

- of 2-hydroxylated sphingolipids is compatible with normal neural development but causes late-onset axon and myelin sheath degeneration. *J Neurosci.*2008; 28:9741–9754.
26. Eckhardt M, Hedayati KK, Pitsch J, Lullmann-Rauch R, Beck H, Fewou SN, Gieselmann V. Sulfatide storage in neurons causes hyperexcitability and axonal degeneration in a mouse model of metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci.*2007; 27:9009–9021.
 27. Ramakrishnan H, Hedayati KK, Lullmann-Rauch R, Wessig C, Fewou SN, Maier H, Goebel HH, Gieselmann V, Eckhardt M. Increasing sulfatide synthesis in myelin-forming cells of arylsulfatase A-deficient mice causes demyelination and neurological symptoms reminiscent of human metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci.*2007; 27:9482–9490.
 28. Eckhardt M. The role and metabolism of sulfatide in the nervous system. *Mol Neurobiol.*2008; 37:93–103.
 29. Farooqui AA, Horrocks LA. Phospholipase A2-generated lipid mediators in the brain: the good, the bad, and the ugly. *Neuroscientist.*2006; 12:245–260.
 30. Kassmann CM, Nave KA. Oligodendroglial impact on axonal function and survival—a hypothesis. *Curr Opin Neurol.*2008; 21:235–241.
 31. Brosche T, Platt D. The biological significance of plasmalogens in defense against oxidative damage. *Exp Gerontol.*1998; 33:363–369.
 32. Brites P, Mooyer PA, El Mrabet L, Waterham HR, Wanders RJ. Plasmalogens participate in very-long-chain fatty acid-induced pathology. *Brain.*2008; 132:482–492.
 33. Khan M, Singh J, Singh I. Plasmalogen deficiency in cerebral adrenoleukodystrophy and its modulation by lovastatin. *J Neurochem.*2008; 106:1766–1779.
 34. Fourcade S, Lopez-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, Kemp S, Villarroya F, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otin M, Pujol A. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet.*2008; 17:1762–1773.
 35. Rodemer C, Thai TP, Brugger B, Kaercher T, Werner H, Nave KA, Wieland F, Gorgas K, Just WW. Inactivation of ether lipid biosynthesis causes male infertility, defects in eye development and optic nerve hypoplasia in mice. *Hum Mol Genet.*2003; 12:1881–1895.
 36. Folch J, Lees M. Proteolipides, a new type of tissue lipoproteins; their isolation from brain. *J Biol Chem.*1951; 191:807–817.
 37. Lees MB. A history of proteolipids: a personal memoir. *Neurochem Res.*1998; 23:261–271.
 38. Swamy MJ, Horvath LI, Brophy PJ, Marsh D. Interactions between lipid-anchored and transmembrane proteins. Spin-label ESR studies on avidin-biotinyl phosphatidylethanolamine in membrane recombinants with myelin proteolipid proteins. *Biochemistry.*1999; 38:16333–16339.
 39. Simons M, Kramer EM, Thiele C, Stoffel W, Trotter J. Assembly of myelin by association of proteolipid protein with cholesterol- and galactosylceramide-rich membrane domains. *J Cell Biol.*2000; 151:143–154.
 40. Kramer-Albers EM, Gehrig-Burger K, Thiele C, Trotter J, Nave KA. Perturbed interactions of mutant proteolipid protein/DM20 with cholesterol and lipid rafts in oligodendroglia: implications for dysmyelination in spastic paraplegia. *J Neurosci.*2006; 26:11743–11752.
 41. Folch J, Lebaron FN. The isolation from brain tissue of a trypsin-resistant protein fraction containing combined inositol, and its relation to neurokeratin. *J Neurochem.*1956; 1:101–108.
 42. Gielen E, Baron W, Vandeven M, Steels P, Hoekstra D, Ameloot M. Rafts in oligodendrocytes: evidence and structure–function relationship. *Glia.*2006; 54:499–512.

43. Debruin LS, Harauz G. White matter rafting—membrane microdomains in myelin. *Neurochem Res.* 2007; 32:213–228.
44. Ozgen H, Baron W, Hoekstra D, Kahya N. Oligodendroglial membrane dynamics in relation to myelin biogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73: 3291–3310.
45. Kramer EM, Klein C, Koch T, Boytinck M, Trotter J. Compartmentation of Fyn kinase with glycosylphosphatidylinositol-anchored molecules in oligodendrocytes facilitates kinase activation during myelination. *J Biol Chem.* 1999; 274:29042–29049.
46. Klein C, Kramer EM, Cardine AM, Schraven B, Brandt R, Trotter J. Process outgrowth of oligodendrocytes is promoted by interaction of fyn kinase with the cytoskeletal protein tau. *J Neurosci.* 2002; 22:698–707.
47. Colognato H, Ramachandrapa S, Olsen IM, French-Constant C. Integrins direct Src family kinases to regulate distinct phases of oligodendrocyte development. *J Cell Biol.* 2004; 167:365–375.
48. Liang X, Draghi NA, Resh MD. Signaling from integrins to Fyn to Rho family GTPases regulates morphologic differentiation of oligodendrocytes. *J Neurosci.* 2004; 24:7140–7149.
49. White R, Gonsior C, Kramer-Albers EM, Stohr N, Huttelmaier S, Trotter J. Activation of oligodendroglial Fyn kinase enhances translation of mRNAs transported in hnRNP A2-dependent RNA granules. *J Cell Biol.* 2008; 181:579–586.
50. Brumwell C, Antolik C, Carson JH, Barbarese E. Intracellular trafficking of hnRNP A2 in oligodendrocytes. *Exp Cell Res.* 2002; 279:310–320.
51. Ainger K, Avossa D, Morgan F, Hill SJ, Barry C, Barbarese E, Carson JH. Transport and localization of exogenous myelin basic protein mRNA microinjected into oligodendrocytes. *J Cell Biol.* 1993; 123:431–441.
52. Boggs JM. Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63:1945–1961.
53. Musse AA, Gao W, Homchaudhuri L, Boggs JM, Harauz G. Myelin basic protein as a “PI(4, 5) P2-modulin”: a new biological function for a major central nervous system protein. *Biochemistry.* 2008; 47:10372–10382.
54. Nawaz S, Kippert A, Saab A, Werner HB, Lang T, Nave KA, Simons M. Phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate regulates membrane targeting of myelin basic protein. *J Neurosci.* 2009; 29:4794–4807.
55. Chou FC, Chou CH, Shapira R, Kibler RF. Basis of microheterogeneity of myelin basic protein. *J Biol Chem.* 1976; 251:2671–2679.
56. Kim JK, Mastronardi FG, Wood DD, Lubman DM, Zand R, Moscarello MA. Multiple sclerosis: an important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. *Mol Cell Proteomics.* 2003; 2:453–462.
57. Snaidero N, Möbius W, Czopka T, Hekking LHP, Mathisen C, Verkleij D, Goebbels S, Edgar J, Merkler D, Lyons DA, Nave KA, and Simons M. Myelin membrane wrapping of CNS axons by PI(3,4,5)P3-dependent polarized growth at the inner tongue. *Cell.* 2014; 156: 277–290.
58. Banik NL, Smith ME. Protein determinants of myelination in different regions of developing rat central nervous system. *Biochem J.* 1977; 162:247–255.
59. Takamori S, Holt M, Stenius K, Lemke EA, Grønborg M, Riedel D, Urlaub H, Schenck S, Brügger B, Ringler P, Müller SA, Rammner B, Gräter F, Hub JS, De Groot BL, Mieskes G, Moriyama Y, Klingauf J, Grubmüller H, Heuser J, Wieland F, Jahn R. Molecular anatomy

of a trafficking organelle. *Cell*.2006; 127:831–846

60. Roth AD, Ivanova A, Colman DR. New observations on the compact myelin proteome. *Neuron Glia Biol*.2006; 2:15–21.
61. Brockschneider D, Sabanay H, Riethmacher D, Peles E. Ermin, a myelinating oligodendrocyte-specific protein that regulates cell morphology. *J Neurosci*.2006; 26:757–762.
62. Thurnherr T, Benninger Y, Wu X, Chrostek A, Krause SM, Nave KA, Franklin RJ, Brakebusch C, Suter U, Relvas JB. Cdc42 and Rac1 signaling are both required for and act synergistically in the correct formation of myelin sheaths in the CNS. *J Neurosci*.2006; 26:10110–10119
63. Anitei M, Cowan AE, Pfeiffer SE, Bansal R. Role for Rab3a in oligodendrocyte morphological differentiation. *J Neurosci Res*.2008; 87:342–352.
64. Golan N, Adamsky K, Kartvelishvily E, Brockschneider D, Mobius W, Spiegel I, Roth AD, Thomson CE, Rechavi G, Peles E. Identification of Tmem10/Opalin as an oligodendrocyte enriched gene using expression profiling combined with genetic cell ablation. *Glia*.2008; 56:1176–1186.
65. Yoshikawa F, Sato Y, Tohyama K, Akagi T, Hashikawa T, Nagakura-Takagi Y, Sekine Y, Morita N, Baba H, Suzuki Y, Sugano S, Sato A, Furuichi T. Opalin, a transmembrane sialoglycoprotein located in the central nervous system myelin paranodal loop membrane. *J Biol Chem*.2008; 283:20830–20840.
66. Southwood CM, Peppi M, Dryden S, Tainsky MA, Gow A. Microtubule deacetylases, SirT2 and HDAC6, in the nervous system. *Neurochem Res*.2007; 32:187–195.
67. Li W, Zhang B, Tang J, Cao Q, Wu Y, Wu C, Guo J, Ling EA, Liang F. Sirtuin 2, a mammalian homolog of yeast silent information regulator-2 longevity regulator, is an oligodendroglial protein that decelerates cell differentiation through deacetylating alpha-tubulin. *J Neurosci*.2007; 27:2606–2616.
68. Rasband MN, Tayler J, Kaga Y, Yang Y, Lappe-Siefke C, Nave KA, Bansal R. CNP is required for maintenance of axon-glia interactions at nodes of Ranvier in the CNS. *Glia*.2005; 50:86–90.
69. Lee J, Gravel M, Zhang R, Thibault P, Braun PE. Process outgrowth in oligodendrocytes is mediated by CNP, a novel microtubule assembly myelin protein. *J Cell Biol*.2005; 170:661–673.
70. Shimazu T, Horinouchi S, Yoshida M. Multiple histone deacetylases and the CREB-binding protein regulate pre-mRNA 3'-end processing. *J Biol Chem*.2007; 282:4470–4478
71. Jin YH, Kim YJ, Kim DW, Baek KH, Kang BY, Yeo CY, Lee KY. Sirt2 interacts with 14–3–3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53. *Biochem Biophys Res Commun*.2008; 368:690–695.
72. Flores AI, Narayanan SP, Morse EN, Shick HE, Yin X, Kidd G, Avila RL, Kirschner DA, Macklin WB. Constitutively active Akt induces enhanced myelination in the CNS. *J Neurosci*.2008; 28:7174–7183.
73. Han MH, Hwang SI, Roy DB, Lundgren DH, Price JV, Ousman SS, Fernald GH, Gerlitz B, Robinson WH, Baranzini SE, Grinnell BW, Raine CS, Sobel RA, Han DK, Steinman L. Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets. *Nature*.2008; 451:1076–1081

6.2 Mecanismos que regulan la mielinización en el Sistema Nervioso Central

La mielina incrementa la actividad eléctrica brinda soporte metabólico y trófico y a los axones mielinizados (1). El proceso de mielinización implica gasto de energía para generar envolturas espirales concéntricas de mielina alrededor de los axones, en los mamíferos, se produce en gran parte durante el desarrollo postnatal (2). Se modula por la actividad eléctrica (3) y por señales moleculares provenientes de los axones (4).

El diámetro del axón se asocia con el espesor de la mielina y la señalización bidireccional entre axones y glía mielinizante regula esta relación (5). La proliferación, migración, supervivencia, diferenciación de la glía mielinizante requieren señales derivadas de axones (6) y el mantenimiento a largo plazo de la vaina de mielina también depende de las señales axonales (7).

6.2.1 Neuregulinas/Señal ErbB

Las neuregulinas pertenecen a la superfamilia de ligandos tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF), el gen de la neuregulina I (NRG1) es complejo, contribuye con 15 isoformas diferentes mediante promotores alternativos y el empalme de ARN (8).

Las señales de NRG1 actúan por los receptores ErbB, un receptor tirosina quinasas que modula numerosas vías de señalización intracelular (9). ErbB3, no tiene dominio quinasas, como ErbB4 y se une directamente a NRG1 (10). ErbB2, que no se une a NRG1, participa en la transducción de señales mediante su heterodimerización con ErbB3 (11).

Los receptores NRG1 y ErbB se expresan ampliamente en el SNC y el SNP participando en el desarrollo neuronal (12). La NRG1 tipo-III es una proteína transmembrana con un extremo N-terminal citosólico que influye en la cantidad de neuregulina dirigida a la membrana (13) con expresión neuronal exclusiva (14). En el SNP, la NRG1 tipo-III se expresa e influye en los axones mielinizados y su cantidad regula el espesor de la envoltura de mielina de células de Schwann (14, 15). La señalización axonal NRG1 actúa por ErbB en células Schwann regulando la mielinización del SNP (16) su mutación origina, la enfermedad Charcot-Marie-tooth tipo 1A (17).

El papel de la señalización NRG / ErbB en el SNC está en estudio. Se observó que en cultivos de oligodendrocitos (OPC) las neuregulinas participan en su supervivencia y diferenciación (18, 19). Demostrándose que la señalización de ErbB2 regula positivamente la diferenciación de oligodendrocitos terminales y la mielinización in vivo (20, 21).

Existiría una regulación regional del SNC dada por señalización ErbB4 en los oligodendrocitos (22). Se observó que, su pérdida en explantes de tubo neural aumenta el número de oligodendrocitos diferenciados (23), mientras que la expresión de un ErbB4 negativo dominante que se une a NRG1, pero no se puede indicar en oligodendrocitos in vivo, produce menos oligodendrocitos y reduce el espesor de mielina de los axones del SNC (24).

La alteración de estos mecanismos participa en la fisiopatogenia de muchos cuadros mórbidos ya sea directamente en su génesis por las alteraciones en la sustancia blanca del SNC y la señalización NRG1/ErbB como en trastornos psiquiátricos: la esquizofrenia (25, 26), el trastorno bipolar (27) el trastorno obsesivo-compulsivo (28, 29).

El medio social afecta profundamente el proceso educativo y de adaptación social así se observó que el aislamiento social de ratones juveniles altera el nivel de expresión de NRG1 en la corteza prefrontal, causa hipomielinización que se asemeja a la inactivación de ErbB3 (30), influye en el grosor de la mielina en la corteza prefrontal que se revierte mediante la reintegración social (31) la comprensión de estos procesos sirvió de base para el desarrollo del programa “Aprendiendo a Vivir” que se presenta en el último capítulo.

6.2.2 Control de la mielinización por la matriz extracelular y factores solubles

Señales yuxtacrinas derivadas de la membrana de los axones, elementos del medio extracelular (MEC) y otros factores solubles, modulan la mielinización, por lo cual el adecuado metabolismo

celular es fundamental en el funcionamiento cerebral (32).

La laminina tiene un rol en la mielinización del SNC, sus receptores en los oligodendrocitos incluyen integrina y distroglicano, median su supervivencia, diferenciación y orientación temporo-espacio (33). Y cuando se une al distroglicano es necesaria para el crecimiento, la ramificación del oligodendrocito y podría regular su capacidad mielinizante (34). Así, la laminina extracelular crea un entorno que facilita la producción de mielina y proporcionaría señales de instrucción por varias vías de señalización a los oligodendrocitos.

Una variedad de factores difusibles influyen en la mielinización del SNC, incluido el factor 1 de crecimiento de insulina (IGF-I) (35, 36), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (37), el factor neurotrófico ciliar (38), el factor neurotrófico derivado del cerebro (39,40) y la neurotrofina-3 (41). Debemos tener presente que estos factores y estructuras proteicas se afectan en la diabetes asociados a sus consecuencias metabólicas en gran partes por Insulinorresistencia o ausencia de la misma.

IGF-I ejerce efectos sobre todos los tipos de células en el SNC y actúa a través del receptor de IGF tipo 1 (IGF1R) fenómeno compartido con insulina y que su estimulación demostró efectos positivos en la reparación de nervios periféricos (42). Su sobreexposición en ratones causa un aumento del crecimiento cerebral y la mielinización (43), e induce el aumento de la expresión génica de la proteína mielina como el aumento del número de oligodendrocitos (44). Pero su ausencia en ratones IGF-I knockout ocasiona disminución en las proteínas de mielina y el número de oligodendrocitos y sus precursores (45). Probablemente IGF-I actúa directamente a través de IGF1R en la superficie de las células del linaje de oligodendrocitos (46). La señalización de IGF-I se traduce por el receptor de insulina (IRS) (47). IRS-2 sería el principal mediador de la acción de IGF-I sobre la mielinización [48] protegiéndola los oligodendrocitos y la mielina de la excitotoxicidad por glutamato (49) y la isquemia (50).

Los el factor del crecimiento derivado de los fibroblastos (FGF) constituye otra familia de factores de crecimiento que, como IGF y neuregulina, cumplen funciones asociadas a la producción de mielina. FGF-1 y FGF-2 son producidos por neuronas y astrocitos (51,52). Se regulan positivamente durante la mielinización activa (53). FGF se encuentra en el axolema de axones mielinizados adultos (54), sus receptores FGFR1, FGFR2 y FGFR3 se expresan en todo tipo oligodendrocítico (55) influyendo en su proliferación y diferenciación y maduración (56).

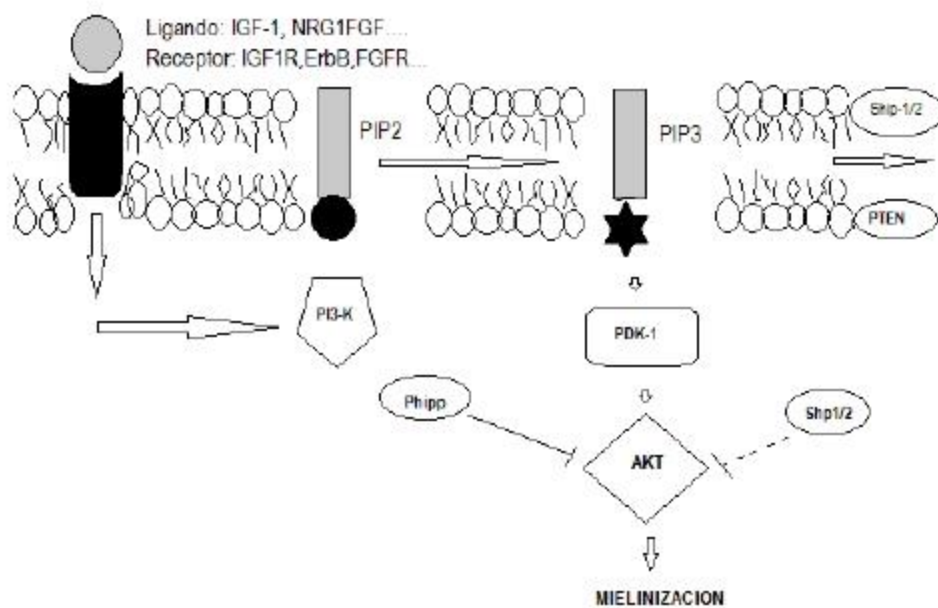
6.2.3 Control de la mielinización señalización intracelular

Los oligodendrocitos integran diferentes señales extracelulares para diferenciarse en células maduras productoras de mielina y determinar cuándo debe cesar la mielinización activa y la célula debe pasar a un estado de mantenimiento de la mielina. Las moléculas de señalización dentro de los oligodendrocitos que han ganado atención por su papel en la regulación de la mielinización incluyen: Fyn, FAK, MAPK/ERK y PI3K/Akt/mTOR (1, 4, 6, 32, 57, 58).

El factor Fyn cinasa pertenece a la familia Src de tirosina quinasas no receptoras, se expresa en todo el cerebro, especialmente en oligodendrocitos (59) integrando señales de moléculas del MEC (32) y ligandos axonales (60) induciendo cambios del proceso de diferenciación y mielinización (57, 61, 62). Fyn está regulado negativamente por varios sistemas de señalización, en cerebros deficientes en laminina, la represión aumentada de Fyn se acompaña de niveles elevados de Csk, otra quinasa de la familia que regula negativamente a Fyn (63). También, la tenascina C bloquea la activación de Fyn, inhibiendo la expresión de MBP y la mielinización (64).

La proteína de adhesión focal quinasa (FAK) es una proteína tirosina quinasa no receptora expresada de forma ubicua en el SNC. Se activa en oligodendrocitos posmigratorios y diferenciadores (65), está presente en las células del linaje oligodendrocítico (66) y en la mielina (67). FAK integraría señales del MEC para inducir cambios del citoesqueleto de los oligodendrocitos (32). En los oligodendrocitos maduros, FAK se colocaliza con estructuras enriquecidas con distroglicanos, involucrados en la remodelación de extensiones de procesos de oligodendrocitos relacionados con el MEC (34). En las células de Schwann, FAK se encuentra en heterodímeros con ErbB2 / ErbB3 (68). FAK y Fyn median en la formación de procesos de oligodendrocitos inducidos por laminina junto con los mediadores Rac1 y Cdc42 (69), donde FAK promueve la maduración morfológica de los oligodendrocitos en respuesta a laminina-2 restringiendo la extensión del proceso en presencia

de fibronectina, la señalización FAK a menudo se transmite a la vía Akt/mTOR (71).



Recuerdo de la Vía de la Insulina y su relación con las MAPK/quinasas

En los oligodendrocitos como las demás células del SNC y SNP, la ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)/quinasa extracelular (ERK), participa en el crecimiento y diferenciación celular. Constituye un punto de convergencia de señales externas: NRG1 (72), BDNF (73), IGF-I (74) y FGF (75).

La comprensión de la participación de estos factores se logró en parte mediante la observación que la ablación de B-Raf, un activador cadena arriba de la señalización de MAPK/ERK, produce: desmielinización, diferenciación defectuosa y activación reducida de ERK (76) y que los mutantes sin FGFR1 y FGFR2 tienen una activación de ERK reducida, resultando en una diferenciación de oligodendrocitos normal pero con déficits de mielinización (77). In vitro se vio que la vía ERK1 y ERK2 promueve la mielinización de oligodendrocitos (78) e in vivo su desactivación lleva a la desmielinización (79). También se demostró que la proteína p38 estimula la diferenciación de oligodendrocitos y la expresión de genes de mielina (80). Su actividad en oligodendrocitos implica la diafonía con las rutas de quinasa NK terminal (JNK) ERK y c-Jun que bloquea la inhibición mediada por c-Jun de la expresión del gen de mielina (81).

Akt es una serina/treonina quinasa que se activa por los segundos mensajeros de lípidos generados por PI3-quinasa, activa el complejo objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) que al igual que la vía MAPK/ERK, la vía PI3K/Akt/mTOR es un modulador de la mielinización del SNP y SNC en múltiples niveles críticos, incluido el inicio de la mielinización y el crecimiento de la mielina (82,83). La señalización de Akt en los oligodendrocitos se activa con neuregulinas (19,72), integrinas (84), IGF-I (85), NT-3 (86) y el factor inhibidor de la leucemia (87). La evidencia demuestra la importancia de un correcto funcionamiento de las vías de señalización metabólicas tanto en la mielinización como en la remielinización. Los datos in vivo apuntan a un papel dominante de la vía ERK/MAPK en la regulación directa de la expansión de la vaina de mielina. Pero existen una cantidad de factores que contribuyen a la extensión (focal versus generalizada) y al momento (agudo vs. sostenido) de la activación de estas vías. Estos factores incluyen la región específica del SNC, la etapa de la célula mielinizante, la naturaleza de la señal activadora y la comunicación entre

múltiples vías. La activación de una vía en el SNC o SNP puede tener diferentes consecuencias si es breve o sostenida. También es importante considerar que la expresión forzada de las proteínas de señalización en los experimentos puede no reflejar los estados fisiológicos y los experimentos que usan estas técnicas deben interpretarse con precaución. La terapéutica más prometedora para los desórdenes desmielinizantes dependerá finalmente de la supresión de los obstáculos que inhiben la diferenciación terminal de las células mielinizantes en combinación con otras estrategias diseñadas para impulsar el proceso de formación de mielina. El logro exitoso de estos objetivos se basará en un diseño experimental creativo que nos permitirá ensamblar de manera precisa todas las carreteras posibles de comunicación dentro de este gran mapa de ruta de señalización y compilar una lista completa de los objetivos descendentes esenciales para la mielinización (83).

6.2.4 Referencias

1. Ahrendsen JT and Wendy B. Macklin WB. Signaling Mechanisms Regulating Myelination in the Central Nervous System *Neurosci Bull.* 2013; 29: 199–215.
2. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience.* 2003 ;6:309–15.
3. Wake H, Lee PR, Fields RD. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science.* 2011;333:1647–51.
4. Taveggia C, Feltri ML, Wrabetz L. Signals to promote myelin formation and repair. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:276–87.
5. Friede RL. Control of myelin formation by axon caliber (with a model of the control mechanism) *J Comp Neurol.* 1972;144:233–52.
6. Nave K-A, Trapp BD. Axon-glial signaling and the glial support of axon function. *Annu Rev Neurosci.* 2008; 31:535–61.
7. Bremer J, Baumann F, Tiberi C, Wessig C, Fischer H, Schwarz P, et al. Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance. *Nature Publishing Group.* 2010; 13:310–8.
8. Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res.* 2003 ;284:14–30.
9. Birchmeier C. ErbB receptors and the development of the nervous system. *Exp Cell Res.* 2009;315:611–8.
10. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J.* 2000;19:3159– 67.
11. Pinkas-Kramarski R, Soussan L, Waterman H, Levkowitz G, Alroy I, Klapper L, et al. Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. *EMBO J.* 1996 ;15:2452–67.
12. Murphy S, Krainock R, Tham M. Neuregulin signaling via erbB receptor assemblies in the nervous system. *Mol Neurobiol.* 2002;25:67–77.
13. Wang JY, Miller SJ, Falls DL. The N-terminal region of neuregulin isoforms determines the accumulation of cell surface and released neuregulin ectodomain. *J Biol Chem.* 2001;276:2841–51.
14. Yang X, Kuo Y, Devay P, Yu C, Role L. A cysteine-rich isoform of neuregulin controls the level of expression of neuronal nicotinic receptor channels during synaptogenesis. *Neuron.* 1998;20:255–70.

15. Taveggia C, Zanazzi G, Petrylak A, Yano H, Rosenbluth J, Einheber S, et al. Neuregulin-1 type III determines the ensheathment fate of axons. *Neuron*. 2005;47:681–94.
16. Michailov GV, Sereda MW, Brinkmann BG, Fischer TM, Haug B, Birchmeier C, et al. Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness. *Science*. 2004 ;304:700–3.
17. Chen S, Velardez MO, Warot X, Yu Z-X, Miller SJ, Cros D, et al. Neuregulin 1-erbB signaling is necessary for normal myelination and sensory function. *Journal of Neuroscience*. 2006;26:3079–86.
18. Massa R, Palumbo C, Cavallaro T, Panico MB, Bei R, Terracciano C, et al. Overexpression of ErbB2 and ErbB3 receptors in Schwann cells of patients with Charcot-Marie-tooth disease type 1A. *Muscle Nerve*. 2006;33:342–9.
19. Canoll PD, Musacchio JM, Hardy R, Reynolds R, Marchionni MA, Salzer JL. GGF/neuregulin is a neuronal signal that promotes the proliferation and survival and inhibits the differentiation of oligodendrocyte progenitors. *Neuron*. 1996 ;17:229–43.
20. Flores AI, Mallon BS, Matsui T, Ogawa W, Rosenzweig A, Okamoto T, et al. Akt-mediated survival of oligodendrocytes induced by neuregulins. *Journal of Neuroscience*. 2000;20:7622–30.
21. Park SK, Miller R, Krane I, Vartanian T. The erbB2 gene is required for the development of terminally differentiated spinal cord oligodendrocytes. *The Journal of Cell Biology*. 2001;154:1245–58.
22. Kim JY, Sun Q, Oglesbee M, Yoon SO. The role of ErbB2 signaling in the onset of terminal differentiation of oligodendrocytes in vivo. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23:5561–71.
23. Brinkmann BG, Agarwal A, Sereda MW, Garratt AN, Müller T, Wende H, et al. Neuregulin-1/ ErbB signaling serves distinct functions in myelination of the peripheral and central nervous system. *Neuron*. 2008;59:581–95.
24. Sussman CR, Vartanian T, Miller RH. The ErbB4 neuregulin receptor mediates suppression of oligodendrocyte maturation. *Journal of Neuroscience*. 2005 ;25:5757–62.
25. Roy K, Murtie JC, El-Khodori BF, Edgar N, Sardi SP, Hooks BM, et al. Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 ;104:8131–6.
26. Cannon DM, Walshe M, Dempster E, Collier DA, Marshall N, Bramon E, et al. The association of white matter volume in psychotic disorders with genotypic variation in NRG1, MOG and CNP: a voxel-based analysis in affected individuals and their unaffected relatives. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e167.
27. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 ;19:158–64.
28. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7:393–403.
29. Cannistraro PA, Makris N, Howard JD, Wedig MM, Hodge SM, Wilhelm S, et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24:440–6.
30. Gruner P, Vo A, Ikuta T, Mahon K, Peters BD, Malhotra AK, et al. White matter abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012 ;37:2730–9.
31. Makinodan M, Rosen KM, Ito S, Corfas G. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*. 2012;337:1357–60.

32. Liu J, Dietz K, Deloyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, et al. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nat Neurosci.* 2012 ;15:1621-3.
33. Colognato H, Tzvetanova ID. Glia unglued: how signals from the extracellular matrix regulate the development of myelinating glia. *Dev Neurobiol.* 2011; 71:924–55.
34. Colognato H, Baron W, Avellana-Adalid V, Relvas JB, Baron-Van Evercooren A, Georges-Labouesse E, et al. CNS integrins switch growth factor signalling to promote target-dependent survival. *Nat Cell Biol.* 2002 ;4:833–41.
35. Eyermann C, Czaplinski K, Colognato H. Dystroglycan promotes filopodial formation and process branching in differentiating oligodendroglia. *Journal of Neurochemistry.* 2012 ;120:928–47.
36. D’Ercole AJ, Ye P, O’Kusky JR. Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system. *Neuropeptides.* 2002 ;36:209–20.
37. O’Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33:230–51.
38. Furusho M, Dupree JL, Nave K-A, Bansal R. Fibroblast growth factor receptor signaling in oligodendrocytes regulates myelin sheath thickness. *Journal of Neuroscience.* 2012;32:6631–41.
39. Stankoff B, Aigrot M-S, Noël F, Wattilliaux A, Zalc B, Lubetzki C. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) enhances myelin formation: a novel role for CNTF and CNTF-related molecules. *Journal of Neuroscience.* 2002; 22:9221–7.
40. Cellerino A, Carroll P, Thoenen H, Barde YA. Reduced size of retinal ganglion cell axons and hypomyelination in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 1997; 9:397–408.
41. Vondran MW, Clinton-Luke P, Honeywell JZ, Dreyfus CF. BDNF^{+/-} mice exhibit deficits in oligodendrocyte lineage cells of the basal forebrain. *Glia.* 2010;58:848–56.
42. Kahn MA, Kumar S, Liebl D, Chang R, Parada LF, de Vellis J. Mice lacking NT-3, and its receptor TrkC, exhibit profound deficiencies in CNS glial cells. *Glia.* 1999 ;26:153–65.
43. Hwang DH, Shin HY, Kwon MJ, Choi JY, Ryu BY, Kim BG. Survival of neural stem cell grafts in the lesioned spinal cord is enhanced by a combination of treadmill locomotor training via insulin-like growth factor-1 signaling. *J Neurosci.* 2014; 34:12788-800.
44. Carson MJ, Behringer RR, Brinster RL, McMorris FA. Insulin-like growth factor I increases brain growth and central nervous system myelination in transgenic mice. *Neuron.* 1993 ;10:729–40.
45. Ye P, Carson J, D’Ercole AJ. In vivo actions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on brain myelination: studies of IGF-I and IGF binding protein-1 (IGFBP-1) transgenic mice. *J Neurosci.* 1995;15:7344–56.
46. Ye P, Li L, Richards RG, DiAugustine RP, D’Ercole AJ. Myelination is altered in insulin-like growth factor-I null mutant mice. *Journal of Neuroscience.* 2002 ;22:6041–51.
47. Zeger M, Popken G, Zhang J, Xuan S, Lu QR, Schwab MH, et al. Insulin-like growth factor type 1 receptor signaling in the cells of oligodendrocyte lineage is required for normal in vivo oligodendrocyte development and myelination. *Glia.* 2007;55:400–11.
48. LeRoith D. A novel *Drosophila* insulin receptor: fly in the ointment or evolutionary conservation? *Endocrinology.* 1995;136:2355–6.
49. Freude S, Leeser U, Müller M, Hettich MM, Udelhoven M, Schilbach K, et al. IRS-2 branch of IGF-1 receptor signaling is essential for appropriate timing of myelination. *Journal of*

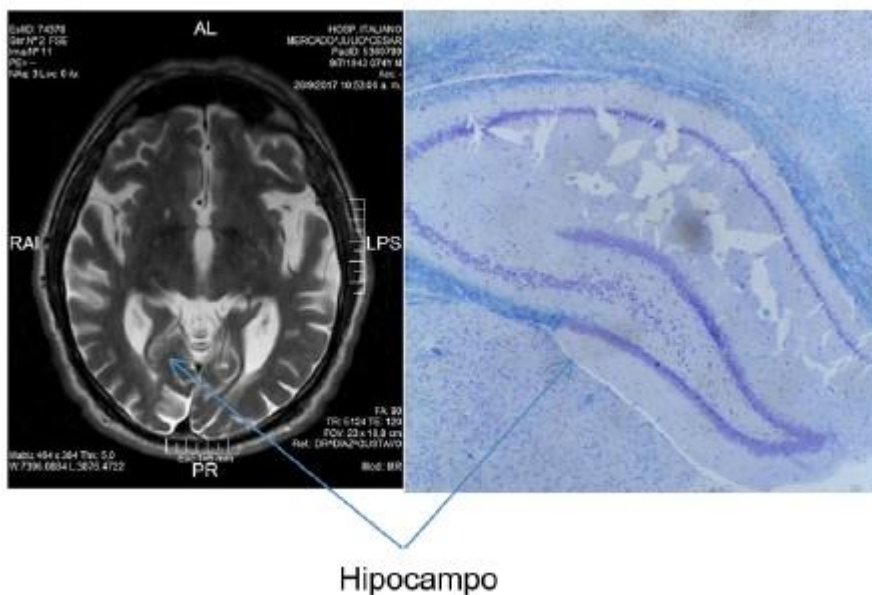
Neurochemistry. 2008 ;107:907–17.

50. Wood TL, Loladze V, Altieri S, Gangoli N, Levison SW, Brywe KG, et al. Delayed IGF-1 administration rescues oligodendrocyte progenitors from glutamate-induced cell death and hypoxic-ischemic brain damage. *Dev Neurosci*. 2007; 29:302–10.
51. Cao Y, Gunn AJ, Bennet L, Wu D, George S, Gluckman PD, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1 suppresses oligodendrocyte caspase-3 activation and increases glial proliferation after ischemia in near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003 ;23:739–47.
52. Riva MA, Mocchetti I. Developmental expression of the basic fibroblast growth factor gene in rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*. 1991;62:45–50.
53. Matsuyama A, Iwata H, Okumura N, Yoshida S, Imaizumi K, Lee Y, et al. Localization of basic fibroblast growth factor-like immunoreactivity in the rat brain. *Brain Research*. 1992; 587:49–65.
54. Ratzka A, Baron O, Grothe C. FGF-2 deficiency does not influence FGF ligand and receptor expression during development of the nigrostriatal system. *PLoS ONE*. 2011;6:e23564.
55. Becker-Catania SG, Nelson JK, Olivares S, Chen S-J, DeVries GH. Oligodendrocyte progenitor cells proliferate and survive in an immature state following treatment with an axolemma-enriched fraction. *ASN NEURO*. 2011; 3:e00053.
56. Fortin D, Rom E, Sun H, Yayon A, Bansal R. Distinct fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor signaling pairs initiate diverse cellular responses in the oligodendrocyte lineage. *Journal of Neuroscience*. 2005 ;25:7470–9.
57. Furusho M, Kaga Y, Ishii A, Hébert JM, Bansal R. Fibroblast growth factor signaling is required for the generation of oligodendrocyte progenitors from the embryonic forebrain. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:5055–66.
58. Krämer-Albers E-M, White R. From axon-glial signalling to myelination: the integrating role of oligodendroglial Fyn kinase. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:2003–12.
59. Tyler WA, Gangoli N, Gokina P, Kim HA, Covey M, Levison SW, et al. Activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) is essential for oligodendrocyte differentiation. *Journal of Neuroscience*. 2009;29:6367–78.
60. Colognato H, Ramachandrapa S, Olsen IM, ffrench-Constant C. Integrins direct Src family kinases to regulate distinct phases of oligodendrocyte development. *The Journal of Cell Biology*. 2004 ;167:365–75.
61. Krämer EM, Klein C, Koch T, Boytinck M, Trotter J. Compartmentation of Fyn kinase with glycosylphosphatidylinositol-anchored molecules in oligodendrocytes facilitates kinase activation during myelination. *J Biol Chem*. 1999 ;274:29042–9.
62. Osterhout DJ, Wolven A, Wolf RM, Resh MD, Chao MV. Morphological differentiation of oligodendrocytes requires activation of Fyn tyrosine kinase. *The Journal of Cell Biology*. 1999;145:1209–18.
63. Rajasekharan S, Baker KA, Horn KE, Jarjour AA, Antel JP, Kennedy TE. Netrin 1 and Dcc regulate oligodendrocyte process branching and membrane extension via Fyn and RhoA. *Development*. 2009 ;136:415–26.
64. Relucio J, Tzvetanova ID, Ao W, Lindquist S, Colognato H. Laminin alters fyn regulatory mechanisms and promotes oligodendrocyte development. *Journal of Neuroscience*. 2009;29:11794–806.
65. Czopka T, Holst von A, ffrench-Constant C, Faissner A. Regulatory mechanisms that me-

- diate tenascin C-dependent inhibition of oligodendrocyte precursor differentiation. *Journal of Neuroscience*. 2010 ;30:12310–22.
66. Hoshina N, Tezuka T, Yokoyama K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Yamamoto T. Focal adhesion kinase regulates laminin-induced oligodendroglial process outgrowth. *Genes Cells*. 2007 ;12:1245–54.
67. Kilpatrick TJ, Ortuño D, Bucci T, Lai C, Lemke G. Rat oligodendroglia express c-met and focal adhesion kinase, protein tyrosine kinases implicated in regulating epithelial cell motility. *Neurosci Lett*. 2000;279:5–8.
68. Bacon C, Lakics V, Machesky L, Rumsby M. N-WASP regulates extension of filopodia and processes by oligodendrocyte progenitors, oligodendrocytes, and Schwann cells-implications for axon ensheathment at myelination. *Glia*. 2007 ;55:844– 58.
69. Newbern J, Birchmeier C. Nrg1/ErbB signaling networks in Schwann cell development and myelination. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21:922–928.
70. Urbanski MM, Kingsbury L, Moussouros D, Kassim I, Mehjabeen S, Paknejad N, Melen-dez-Vasquez CV. Myelinating glia differentiation is regulated by extracellular matrix elasticity. *Sci Rep*. 2016; 6:33751.
71. Lafrenaye AD, Fuss B. Focal adhesion kinase can play unique and opposing roles in regulating the morphology of differentiating oligodendrocytes. *Journal of Neurochemistry*. 2010;115:269–82.
72. Forrest AD, Beggs HE, Reichardt LF, Dupree JL, Colello RJ, Fuss B. Focal adhesion kinase (FAK): A regulator of CNS myelination. *J Neurosci Res*. 2009; 87:3456–64.
73. Luo X, Prior M, He W, Hu X, Tang X, Shen W, et al. Cleavage of neuregulin-1 by BACE1 or ADAM10 protein produces differential effects on myelination. *J Biol Chem*. 2011; 286:23967–23974.
74. Van't Veer A, Du Y, Fischer TZ, Boetig DR, Wood MR, Dreyfus CF. Brain-derived neurotrophic factor effects on oligodendrocyte progenitors of the basal forebrain are mediated through trkB and the MAP kinase pathway. *J Neurosci Res*. 2009;87:69–78.
75. Cui QL, Almazan G. IGF-i-induced oligodendrocyte progenitor proliferation requires Pi3K/ Akt, MEK/ERK, and Src-like tyrosine kinases. *J Neurochem*. 2007;100:1480–1493.
76. Frederick TJ, Min J, Altieri SC, Mitchell NE, Wood TL. Synergistic induction of cyclin D1 in oligodendrocyte progenitor cells by IGF-I and FGF-2 requires differential stimulation of multiple signaling pathways. *Glia*. 2007; 55:1011–22.
77. Galabova-Kovacs G, Catalanotti F, Matzen D, Reyes GX, Zezula J, Herbst R, et al. Essential role of B-Raf in oligodendrocyte maturation and myelination during postnatal central nervous system development. *The Journal of Cell Biology*. 2008 ;180:947–55.
78. Furusho M, Dupree JL, Nave KA, Bansal R. Fibroblast growth factor receptor signaling in oligodendrocytes regulates myelin sheath thickness. *J Neurosci*. 2012; 32:6631–6641.
79. Xiao J, Ferner AH, Wong AW, Denham M, Kilpatrick TJ, Murray SS. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling promotes oligodendrocyte myelination in vitro. *J Neurochem*. 2012; 122:1167–1180.
80. Ishii A, Fyffe-Maricich SL, Furusho M, Miller RH, Bansal R. ERK1/ERK2 MAPK signaling is required to increase myelin thickness independent of oligodendrocyte differentiation and initiation of myelination. *J Neurosci*. 2012; 32:8855–8864.
81. Fragoso G, Haines JD, Roberston J, Pedraza L, Mushynski WE, Almazan G. p38 mitogen-activated protein kinase is required for central nervous system myelination. *Glia*. 2007;

82. 8Chew LJ, Coley W, Cheng Y, Gallo V. Mechanisms of regulation of oligodendrocyte development by p38 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci.* 2010; 30:11011–11027.
83. Figlia G, Normén C, Pereira JA, Gerber D, and Suter U. Dual function of the PI3K-Akt-mTORC1 axis in myelination of the peripheral nervous system. *eLife.* 2017; 6: e29241.
84. 83.- Jenna M. Gaesser JM and Fyffe-Maricich SL. Intracellular Signaling Pathway Regulation of Myelination and Remyelination in the CNS. *Exp Neurol.* 2016; 283(Pt B): 501–511
85. Barros CS, Nguyen T, Spencer KSR, Nishiyama A, Colognato H, Müller U. Beta1 integrins are required for normal CNS myelination and promote AKT-dependent myelin outgrowth. *Development.* 2009;136:2717–2724.
86. Zaka M, Rafi MA, Rao HZ, Luzi P, Wenger DA. Insulin-like growth factor-1 provides protection against psychosine-induced apoptosis in cultured mouse oligodendrocyte progenitor cells using primarily the Pi3K/Akt pathway. *Mol Cell Neurosci.* 2005; 30:398–407.
87. Coelho RP, Yuelling LM, Fuss B, Sato-Bigbee C. Neurotrophin-3 targets the translational initiation machinery in oligodendrocytes. *Glia.* 2009; 57:1754–1764.
88. Slaets H, Dumont D, Vanderlocht J, Noben JP, Leprince P, Robben J, et al. Leukemia inhibitory factor induces an antiapoptotic response in oligodendrocytes through Akt-phosphorylation and up-regulation of 14-3-3. *Proteomics.* 2008; 8:1237–1247.

6.3 Mielina –Hipocampo-Diabetes



Imágen del hipocampo de una Resonancia Nuclear Magnética e histológica del hipocampo una rata teñida con luxol Fast Blue 4 x. En azul se observan los trazos de mielina

El deterioro cognitivo es una complicación frecuente del envejecimiento, afecta la velocidad de procesamiento, el razonamiento inductivo, el aprendizaje espacial, la memoria y la orientación temporoespacial, llevando a la pérdida de la independencia y la muerte (1). Se estima que, más de la mitad de la población de gerontes que vive en forma independiente se ve afectada por diferentes grados de deterioro cognitivo ya sea en el aprendizaje, la memoria, la ubicación temporoespacial que aumentan la prevalencia y la gravedad con afecciones comunes como la DM2, hipertensión y enfermedad cardíaca (2-4). Asociado al incremento en el tamaño poblacional y de la esperanza de vida también se incrementarán los casos de deterioro cognitivo (5, 6). Es importante enfatizar en comprender, prevenir y tratar el deterioro cognitivo, especialmente cuando se tratan patologías crónicas como la DM2. La base neurobiológica del deterioro cognitivo en ausencia de muerte neuronal

implicaría una alteración de la mielina y las sinapsis del hipocampo (7).

El deterioro de la función del hipocampo asociada con el envejecimiento es evidente en todos los mamíferos incluidos los humanos (8), ratas (9) y ratones (10). Estas alteraciones incluyen procesos frecuentes en el envejecimiento del hipocampo como: disminución de la expresión de la estructura sináptica, aumento del estrés oxidativo, disminución del metabolismo de la glucosa, un aberrante plegamiento y tráfico de proteínas (11). Es importante destacar que la desregulación de la neurotransmisión y la plasticidad sináptica serían la causa inmediata del deterioro cognitivo. Lo cual se evidenció en estudios electrofisiológicos de la función del hipocampo observándose interrupciones de la señalización asociadas al envejecimiento. Caracterizada por una disminución de las potenciación a largo plazo, aumento de la depresión a largo plazo y fallas en los circuitos asociados a la cognición (12). Bioquímicamente se asocian con una alteración de la síntesis de neurotransmisores, la señalización del receptor, la expresión desregulada del gen y las proteínas neuronales que lleva a una disminución de las proteínas asociadas a la neurotransmisión con funciones en la movilización, liberación y recaptación de vesículas sinápticas traduciendo en una alteración estructural de la sinapsis (13-15). También, se observó una disminución de la expresión de proteínas que median la plasticidad dependiente de la actividad como: 14-3-3 theta (16), CamK2 α (17) y PSD-95 (18) y aumento de la expresión de moduladores/estabilizadores de la estructura neuronal y sináptica como: MAP2 (19), drebrin (20), Nogo-A (21), en sinaptosomas del hipocampo con deterioro cognitivo de ratas envejecidas comparado con ratas adultas saludables (22). Que se traduce clínicamente por: disminución del aprendizaje espacial, deterioro de la memoria y son consistentes con una codificación inestable de la información espacial, cuya base fisiopatológica se sintetizaría conceptualmente en una disminución de la plasticidad.

A estos datos debemos agregar el conocimiento de potentes inhibidores del crecimiento neuronal y la plasticidad estructural (23,24). Son los inhibidores asociados a la mielina (MAI) glicoproteína asociada a la mielina (MAG), Nogo-A (inhibidor del crecimiento de la neurita A) y la glicoproteína de la mielina oligodendrocítica (OMgp). Al señalar a través de uno de sus receptores comunes, NgR1 (Nogo-66 receptor 1), los MAI estabilizan la ultraestructura sináptica modulando el reordenamiento del citoesqueleto (25, 26) asociado a la supresión de la plasticidad sináptica dependiente de la actividad y la experiencia (27). Estas acciones son similares a los efectos del envejecimiento en las sinapsis del hipocampo, que incluyen una disminución funcional (2) y estructural (28).

VanGuilder y col, describieron la inducción a nivel proteico de MAG, Nogo-A, OMgp y NgR1 en sinaptosomas derivados del hipocampo completo y en las subregiones del hipocampo CA1, CA3 y DG, demostrando una correlación significativa de los niveles de expresión de MAI con el rendimiento cognitivo y la localización axonal de los ligandos MAI y el receptor NgR1 como un sitio potencial de supresión mediada por MAI de la plasticidad funcional y estructural implicada en el deterioro cognitivo (29).

A modo de síntesis mencionamos que el deterioro cognitivo relacionado con la edad se asocia con la disfunción sináptica que ocurre en ausencia de pérdida de células neuronales, lo que sugiere que la señalización y la plasticidad neuronal dañadas pueden ser la base de los déficits cognitivos relacionados con la edad. lo cual brinda un tiempo para actuar antes de que las poblaciones celulares del SNC se vean comprometidas irreversiblemente y mueran.

6.3.1 Referencias

1. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004;5:87–96.
2. Dahle CL, Jacobs BS, Raz N. Aging, vascular risk, and cognition: blood glucose, pulse pressure, and cognitive performance in healthy adults. *Psychol. Aging.* 2009; 24:154–162.

3. Okonkwo OC, Cohen RA, Gunstad J, Tremont G, Alosco ML, Poppas A. Longitudinal trajectories of cognitive decline among older adults with cardiovascular disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2010; 30:362–373.
4. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4:487–499.
5. Social Science Data Analysis Network United States Age Distribution, U.S. census data. CensusScope. 2010 http://www.censuscope.org/us/chart_age.html.
6. Shrestha L. The Changing Demographic Profile of the United States; CRS Report for Congress. 2006 <http://www.fas.org/sgp/crs/misc/RL32701.pdf>.
7. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci.* 2004; 27:607–613.
8. Masser DR, Bixler GV, Brucklacher RM, Yan H, Giles CB, Wren JD, Sonntag WE, Freeman WM. Hippocampal Subregions Exhibit Both Distinct and Shared Transcriptomic Responses to Aging and Nonneurodegenerative Cognitive Decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69: 1311–1324.
9. 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;93:9926–9930.
10. Gower AJ, Lamberty Y. The aged mouse as a model of cognitive decline with special emphasis on studies in NMRI mice. *Behav. Brain Res.* 1993;57:163–173.
11. VanGuilder HD, Freeman WM. The hippocampal neuroproteome with aging and cognitive decline: past progress and future directions. *Front Aging Neurosci.* 2011; 3:8.
12. Rosenzweig ES, Barnes CA. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog. Neurobiol.* 2003;69:143–179.
13. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7:30–40.
14. Li M, Shibata A, Li C, Braun PE, McKerracher L, Roder J, Kater SB, David S. Myelin-associated glycoprotein inhibits neurite/axon growth and causes growth cone collapse. *J. Neurosci. Res.* 1996; 46:404–414.
15. VanGuilder HD, Yan H, Farley JA, Sonntag WE, Freeman WM. Aging alters the expression of neurotransmission-regulating proteins in the hippocampal synaptoproteome. *J. Neurochem.* 2010; 113:1577–1588.
16. Skoulakis EM, Davis RL. 14-3-3 proteins in neuronal development and function. *Mol. Neurobiol.* 1998; 16:269–284.
17. Lu FM, Hawkins RD. Presynaptic and postsynaptic Ca(2+) and CamKII contribute to long-term potentiation at synapses between individual CA3 neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103:4264–4269.
18. Vickers CA, Stephens B, Bowen J, Arbuthnott GW, Grant SG, Ingham CA. Neurone specific regulation of dendritic spines in vivo by post synaptic density 95 protein (PSD-95) *Brain Res.* 2006;1090:89–98.
19. Harada A, Teng J, Takei Y, Oguchi K, Hirokawa N. MAP2 is required for dendrite elongation, PKA anchoring in dendrites, and proper PKA signal transduction. *J. Cell Biol.* 2002;158:541–549.
20. Majoul I, Shirao T, Sekino Y, Duden R. Many faces of drebrin: from building dendritic spines and stabilizing gap junctions to shaping neurite-like cell processes. *Histochem. Cell Biol.*

2007;127:355–361.

21. Zagrebelsky M, Schweigreiter R, Bandtlow CE, Schwab ME, Korte M. Nogo-A stabilizes the architecture of hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2010; 30:13220–13234.
22. VanGuilder HD, Farley JA, Yan H, Van Kirk CA, Mitschelen M, Sonntag WE, Freeman WM. Hippocampal dysregulation of synaptic plasticity-associated proteins with age-related cognitive decline. *Neurobiol. Dis.* 2011; 43:201–212.
23. Akbik F, Cafferty WB, Strittmatter SM. Myelin associated inhibitors: A link between injury-induced and experience-dependent plasticity. *Exp. Neurol.* 2012; 235: 43–52.
24. Llorens F, Gil V, del Rio JA. Emerging functions of myelin-associated proteins during development, neuronal plasticity, and neurodegeneration. *FASEB J.* 2011; 25:463–475.
25. Lee H, Raiker SJ, Venkatesh K, Geary R, Robak LA, Zhang Y, Yeh HH, Shrager P, Giger RJ. Synaptic function for the Nogo-66 receptor NgR1: regulation of dendritic spine morphology and activity-dependent synaptic strength. *J. Neurosci.* 2008;28:2753–2765.
26. Zagrebelsky M, Schweigreiter R, Bandtlow CE, Schwab ME, Korte M. Nogo-A stabilizes the architecture of hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2010; 30:13220–13234.
27. Delekate A, Zagrebelsky M, Kramer S, Schwab ME, Korte M. NogoA restricts synaptic plasticity in the adult hippocampus on a fast time scale. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011;108:2569–2574.
28. Shi L, Linville MC, Tucker EW, Sonntag WE, Brunso-Bechtold JK. Differential effects of aging and insulin-like growth factor-1 on synapses in CA1 of rat hippocampus. *Cereb. Cortex.* 2005;15:571–577.
29. Heather D. VanGuilder, Georgina V. Bixler, William E. Sonntag, and Willard M. Freeman. Hippocampal expression of myelin-associated inhibitors is induced with age-related cognitive decline and correlates with deficits of spatial learning and memory. *J Neurochem.* 2012; 121: 77–98.

Capítulo 7 Neuroinflamación

La inflamación es la respuesta inmune coordinada a los estímulos dañinos que aparecen durante las infecciones o después del daño tisular. Las células del sistema inmune innato son los actores centrales en la mediación de respuestas tisulares inflamatorias, equipadas con receptores de señalización que detectan sustancias moleculares extrañas o moléculas endógenas alteradas que aparecen en situaciones de estrés. En este proceso se activan complejos proteicos citoplásmicos y multimoleculares, denominados “inflammasomas”, que regulan la actividad de la caspasa-1 y la maduración y liberación de IL-1 β (1). La literatura reciente ha señalado la existencia de vías inflamatorias mediadas por inflammasoma en los trastornos del sistema nervioso central (SNC) y los cambios asociados en el comportamiento. La neuroinflamación, es una respuesta inmune innata del SNC desencadenada frente a estímulos patológicos de diversos orígenes, infecciosos, metabólicos, vasculares, físicos, autoinmunes, asociados al envejecimiento o socioculturales (2). Esta respuesta puede ser transitoria o aguda o prolongada, crónica. Está mediada por complejos proteicos conocidos como inflammasomas descritos por Martinon y col que activan las caspasas proinflamatorias 1 y 5, que a su vez segmentan las formas precursoras de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-18 e IL-33 en sus formas activas (3). Ellas participan en procesos inmunes innatos asociados con infección, inflamación y autoinmunidad, participando en el desarrollo de neuroinflamación en la vejez y la posterior aparición de enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo y demencia (4). Así, el inflammasoma que en un primer momento participan en la respuesta beneficiosa frente a noxas, se transforman en un proceso patológico en sí mismo asociado al desarrollo de enfermedades como: depresión, la enfermedad de Alzheimer (EA), trastornos metabólicos, como la diabetes 2 (DM2), la obesidad y enfermedades cardiovasculares. Estos cuadros se suelen asociarse con trastornos del SNC (5,6).

7.1 Aspectos moleculares

7.1.1 Inflammasoma

El inflammasoma es un complejo proteico compuesto por diversas median la activación de la caspasa-1 que promueve la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18, así como la piroptosis, una forma de muerte celular inducida por patógenos bacterianos. Se ubican dentro de la familia de receptores tipo NOD conformada por 3 subfamilias:

- nucleotide-binding oligomerization domain (NOD),
- NLRC (NOD-like receptor CARD domain containing (NLC) y
- NOD-like receptor Pyrin domain containing (NLRP), asociada con la formación del inflammasoma incluyen NLRP1, NLRP3 y NLRC4 y el adaptador ASC (7).

Los miembros de la familia NLRP responden a señales exógenas en asociación con los receptores Toll-Like (TLR) mediadas por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que se encuentran en una variedad de microorganismos e ingresan a célula por fagocitosis (estímulos infecciosos) o endógenas mediadas por patrones moleculares asociados al peligro (DAMPs), tales como proteínas nucleares y citosólicas características de daño tisular/estrés (estímulos no infecciosos), lo cual activa la respuesta inmune innata y adquirida (8)

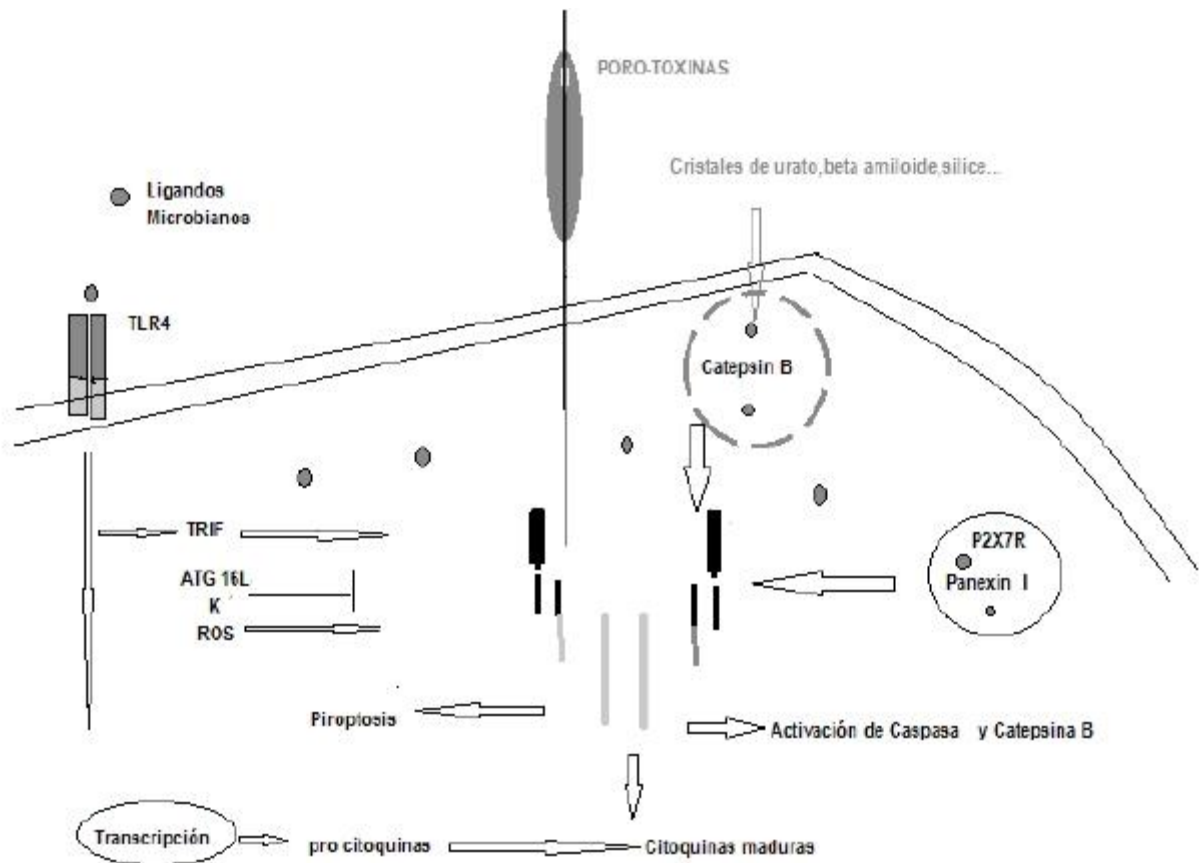


Fig. 1 Esquema del inflamasoma NLRP3. La activación de caspasa-1 a NLRP3 se induce por coestimulación con moléculas infecciosas como LPS y P2X7R, moléculas formadoras de poros o material particulado (por ejemplo, sílice, amianto, cristales de urato y β -amiloide fibrilar). La estimulación del P2X7R por ATP extracelular induce la activación de un canal de cationes que media el eflujo de K^+ , un evento que se ha relacionado con la activación del inflamasoma. Además, la activación de P2X7R promueve la apertura del poro pannexin-1 que puede mediar el suministro citosólico de moléculas microbianas tales como MDP. El mecanismo de activación de NLRP3 implicaría, la desestabilización de la membrana lisosomal y la activación de la cathepsina B (en el caso de la sílice, cristales de urato y β -amiloide fibrilar). La estimulación de los receptores TLR también induce la activación del inflamasoma NLRP3 a través de TRIF cuando la maquinaria de autofagia está comprometida (por ejemplo, deficiencia de Atg16L o Atg7). ROS también estarían implicados en la activación del inflamasoma NLRP3 adaptado de (7).

Una parte clave de este proceso es el ensamblaje de complejos de inflamasoma que suele tener tres componentes: un receptor de reconocimiento de patrones citosólico (PRR) (de la familia NLR o del dominio pirin y HIN que contiene la familia PYHIN), caspasa-1 y una proteína adaptadora ASC (apoptosis). La familia NLR contiene un dominio de repetición rico en leucina (LRR), un dominio NACHT central y un dominio amino terminal variable, que en la subfamilia NLRP es un dominio pirin N-terminal (PYD) (8). En la figura 1 se observa la cascada de citoquinas en el encéfalo luego de la estimulación de un agente infeccioso, desechos metabólicos o material extraño. Lo cual genera aumento en los niveles de IL-1 β que solo se activa a partir de su precursor en presencia de la enzima caspasa 1, mostrando la participación del inflamasoma durante el proceso (7, 9).

7.1.2 Consecuencias biológicas de la activación de la IL-1. Inflamación, procesos mórbidos y cerebro. De la molécula a la clínica

La familia de citocinas IL-1 está formada por numerosos factores los más conocidos incluyen: IL-1 α , IL-1 β , IL-18 e IL-33, participan en la regulación del sistema inmune en estados de normalidad y enfermedad (9, 10) y en el inicio, la regulación y el mantenimiento de la inflamación (11). Los procesos mediados por las IL-1 y la familia de citocinas TNF se asocian en el estado de normalidad y a concentraciones fisiológicas con: el aprendizaje, la memoria y la cognición (12). Participan en la homeostasis y el metabolismo de las monoaminas, la génesis y supervivencia neuronal, la sensibilidad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) al cortisol y algunas funciones neuroinmunes celulares (13). Y en el estado patológico con trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo, como: la depresión mayor, la demencia y EA en donde se ha demostrado en líquido cefalorraquídeo y plasma la presencia de IL-1 β (14, 15).

Así las citocinas inflamatorias liberadas en la periferia atraen leucocitos, incrementan su proliferación, estimulan la citotoxicidad mediante: la liberación de enzimas proteolíticas, la síntesis de prostaglandinas y citocinas secundarias a nivel central. La activación de la microglía y los astrocitos generan citocinas en el cerebro (16), promueven inflamación afectando la termorregulación manifestada clínicamente, por fiebre, destrucción tisular, shock e incluso la muerte (17).

En la Fig 2 se observa la cascada de citocinas en el encéfalo luego de la estimulación de un agente infeccioso, desechos metabólicos o material extraño. Lo cual genera aumento en los niveles de IL-1 β que solo se activa a partir de su precursor en presencia de la enzima caspasa 1, mostrando la participación del inflamasoma durante el proceso (9).

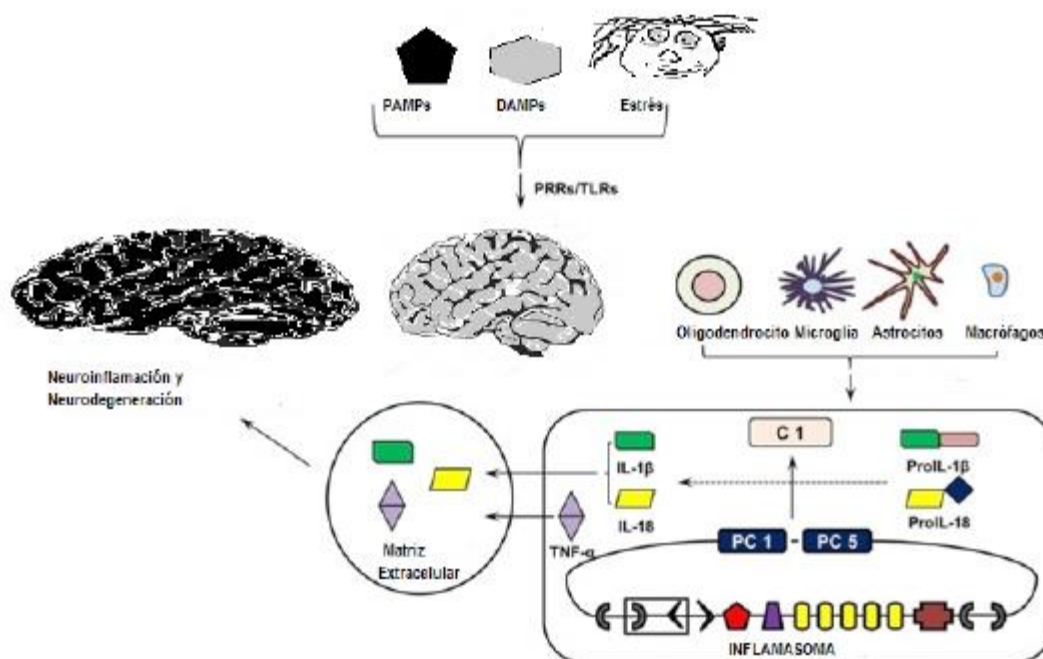


Fig. 2 Inflamasoma y su participación en el proceso neuroinflamatorio. Al reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), en microorganismos fagocitados y patrones moleculares asociados al daño (DAMP) en proteínas nucleares y citosólicas, los receptores de reconocimiento de patógenos citosólicos (PRR) y Toll-Like Receptors (TLR) inician el ensamblaje del inflamasoma citosólico. Esto activa las respuestas inmunes innatas y adquiridas que implican las citocinas interleuquina (IL) -1, el factor de necrosis tumoral (TNF) - α e inician la reacción inflamatoria en el espacio extracelular. PC1 y PC5, Procaspasas 1 y 5; C1, caspasa 1. (9).

7.1.3 Inflamasoma y envejecimiento cerebral

El envejecimiento que puede ser dividido en un proceso normal del desarrollo en el cual no debería haber cuadros mórbidos. Pero la mayoría de los gerontes presentan cambios patológicos asociados a la inflamación por eso si bien ubicamos esta discusión fuera de los cuadros patológicos. Los cambios poblacionales en su aspecto epidemiológico y los cambios individuales de los adultos mayores son un desafío crítico para los sistemas de atención médica, por una parte se puede considerar un logro de los sistemas sanitarios al mejorar las condiciones de salubridad de la población, disminuir la mortalidad materna especialmente durante el embarazo y parto, prevenir las enfermedades infectocontagiosas de la niñez, disminuir la mortalidad por la tuberculosis. Este significativo avance en el control de los procesos infecciosos inflamatorios que afectaron durante cientos de años a la población llevó a una mayor sobrevivencia del ser humano y conseguir uno de los mayores avances epidemiológicos (18). La contraparte de este avance es el deterioro físico y deterioro cognitivo, la reducción de la función puede ser incapacitante y afecta las interacciones sociales, la independencia y la salud. En la actualidad, un gran porcentaje de la población, por lo demás sana, mayor de 60 años se ve afectada por problemas de aprendizaje y de memoria. Es importante destacar que muchas enfermedades relacionadas con la edad, como la obesidad, la hipertensión y la diabetes, interactúan con la edad para exacerbar las deficiencias en el aprendizaje y la memoria. El envejecimiento de las poblaciones humanas es un desafío crítico para los sistemas de atención médica y los cambios relacionados con la edad en la capacidad cognitiva son de particular importancia. Para los sujetos mayores que experimentan deterioro cognitivo, la reducción de la función puede ser incapacitante y afecta las interacciones sociales, la independencia y la salud. En la actualidad, un gran porcentaje de la población, por lo demás sana, mayor de 60 años se ve afectada por problemas de aprendizaje y de memoria (19). Es importante destacar que muchas enfermedades relacionadas con la edad, como la obesidad, la hipertensión y la diabetes, interactúan con la edad para exacerbar las deficiencias en el aprendizaje y la memoria (20). El inflamasoma participa de la neuroinflamación durante el envejecimiento neuronal y los problemas neurodegenerativos asociados (21, 22). Existe una regulación positiva en la expresión de genes asociados al ensamblaje y la activación de la caspasa 1 como: la proteína interactiva con tiorredoxina, P2X7 y pannexinas), así como la señalización de los TLR como: CD14, TLR2, TLR4, TLR7, TOLLIP y MYD88 en el hipocampo, la circunvolución central posterior y la circunvolución frontal superior durante el envejecimiento (23). Los TLR son motivos estructurales relacionados con el sistema inmune y el reconocimiento microbiano, como los PAMP y moléculas endógenas tipo DAMP. La interacción entre los TLR y los receptores semejantes a nódulos (NLR) citosólicos desencadena el ensamblaje y la activación de los inflamasomas que culminan con la activación de la caspasa 1 que cataliza las citoquinas pro-IL-1 en sus formas activas, el aumento de la actividad TLR y NLR, actuarían como un elemento de disuasión a la regulación negativa de su expresión y una expresión sostenida llevaría a la neuroinflamación crónica y enfermedades neurodegenerativas asociadas (24). También, la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS) en mitocondrias disfuncionales y el aumento de la señalización de NF- κ B en el envejecimiento, potenciaría la formación de inflamasomas NLRP3 (25). El inflamasoma puede asociarse a complejos proteicos como los de la α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson y el oligómero A β en la EA (26, 27).

7.2 Neuroinflamación y patologías neurodegenerativas

Se consideró al SNC un sitio de privilegio inmune debido a la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), que restringe y controla, el acceso de sustancias proinflamatorias es capaz de inmunidad dinámica y respuestas inflamatorias a una variedad de insultos muchos de ellos de origen periférico (28). Las infecciones, los traumatismos, los accidentes cerebrovasculares, las toxinas, los trastornos metabólicos y otros estímulos producen una activación inmediata y de corta duración del

sistema inmune innato dentro del SNC (29, 30). Esta respuesta neuroinflamatoria aguda incluye la activación de las células inmunes residentes (microglía) que da como resultado un fenotipo fagocítico y la liberación de mediadores inflamatorios como las citoquinas y las quimiocinas (31). El insulto agudo desencadena un estrés oxidativo y nitrosativo, generalmente de corta duración beneficiosa para la solución del daño reciente (2).

Si la inflamación persiste después de una lesión o insulto inicial, transformándose en una respuesta prolongada frecuentemente autoperpetuante con activación de la microglía, liberación de mediadores inflamatorios y un aumento del estrés oxidativo y nitrosativo convirtiéndose en un cuadro patológico en sí mismo (31). La liberación sostenida de mediadores inflamatorios perpetua el ciclo inflamatorio, activa la microglía, promueve su proliferación y generará más factores inflamatorios. Suele haber compromiso de la BHE que aumenta la infiltración de macrófagos periféricos en el parénquima cerebral perpetuando el daño (32). Así trastornos neurodegenerativos como: la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (HD), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), las taupatías y la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) se asocian con neuroinflamación crónica y niveles elevados de citocinas (33-36). Estudios anatómopatológicos y de imágenes indican que las respuestas neuroinflamatorias pueden comenzar antes de una pérdida significativa de poblaciones neuronales en la progresión de estas enfermedades. Si bien no existe evidencia que respalde el papel de una citoquina en particular en el desencadenamiento directo de cualquiera de estas afecciones neurodegenerativas, la neuroinflamación y neurotoxicidad impulsadas por citoquinas pueden modificar la progresión de la enfermedad en varios de estos trastornos.

7.2.1 Neuroinflamación y Depresión

Después de que la enfermedad ha disminuido, ciertos cambios de humor patológicos, cognitivos y conductuales de la respuesta a la enfermedad permanecen y se asocian con criterios de depresión, de esta manera, podemos observar pacientes con enfermedades “orgánicas” (a pesar del anacronismo, utilizamos esta división de enfermedades orgánicas y mentales en este caso del ánimo por su practicidad) que han pasado a la depresión (37). Maes y col relacionaron al sistema inmune con la depresión mostraron correlaciones positivas entre biomarcadores inflamatorios periféricos e índices de depresión en ausencia de enfermedad “orgánica” (38). Existe una asociación fisopatogénica entre la cascada de citoquinas que sigue al cuadro inflamatorio inicial y la depresión en pacientes con una afección “orgánica preexistente” (39). Dos líneas de evidencias han sido fundamentales para validar la hipótesis de transición entre la enfermedad y la depresión. La primera apunta al hecho de que los grupos de síntomas asociados con la enfermedad, como la anorexia, la fatiga y el dolor, comienzan a los pocos días de la terapia con interferón alfa (IFN- α), mientras que el inicio de los cambios depresivos y cognitivos aparece sustancialmente más tarde (40). Lo cual sugiere la necesidad de una activación inmune persistente (común en estos pacientes) para que tenga lugar la transición de la enfermedad a la depresión. La segunda evidencia apunta al hecho de que los tratamientos antidepresivos profilácticos han sido eficaces para reducir los síntomas depresivos en estas poblaciones (41) demostraron que la paroxetina si bien no ayudó a los síntomas neurovegetativos de la depresión (similar al comportamiento de la enfermedad), alivió los síntomas cognitivos y afectivos de la depresión (42). Un estudio metaanalítico analizó los efectos de los antidepresivos de la clase IRS antidepresivos sobre las concentraciones de citocina observando reducciones en la IL-1 β pero no de TNF- α o IL-6 (43).

Los cambios inducidos por la inflamación en el estado de ánimo se han observado en voluntarios sanos que recibieron estímulos inflamatorios en bajas dosis de vacuna en los que se detectaron cambios transitorios en el estado de ánimo y la cognición ya que la vacuna antitifoidea tifoidea anula la respuesta circadiana que se produce a medida que avanza el día, induce un estado de ánimo negativo postvacunación (44), aumenta la actividad cerebral en regiones relacionadas con la depresión como la corteza cingulada subgenual disminuyendo su conectividad con la amígdala, la corteza prefrontal medial y el núcleo accumbens (45,46).

7.2.3 Enfermedad de Alzheimer (EA)

En la enfermedad de Alzheimer (EA) se produce una acumulación patológica del péptido β amiloide, el cual tendría un papel en la defensa del cerebro contra las infecciones en estado agudo pero su acumulación crónica y excesiva generaría un cuadro patológico que lleva a la demencia (47). Por otra parte, se han identificado genes de la vía inmune innata como factores de riesgo de EA demostrándose que varias proteínas microgliales se activan crónicamente en los cerebros con EA (48). Los estudios experimentales han mostrado utilidad de los antiinflamatorios derivados de la COX2 en el tratamiento de la EA (49), si bien no se ha podido demostrar la utilidad de los antiinflamatorios en pacientes para prevenir la EA (50).

Es así que la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria participan en la fisiopatogenia de la EA ya que, las células microgliales al examinar e interactuar con el microambiente, se activa su inflammasoma NLRP3 y reclutadas por las placas seniles, luego fagocitan el amiloide- β ($A\beta$) de las placas, secretan citoquinas proinflamatorias que generan más inflamación y lesión (51).

7.2.4 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e inflamación

En la DM2, se reconoció la importancia de la activación aberrante de las células inmunitarias como uno de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina, en el cual la interleucina-1 β (IL-1 β) desempeñaría un papel en el inicio y el mantenimiento de la disfunción orgánica (52). La identificación “inflammasomas”, fue un gran avance en la comprensión de este proceso. Ya que la secreción de IL-1 β bioactiva se controla por la activación de caspasa-1 mediante el ensamblaje de un andamio multiproteico o “inflammasoma” compuesto de dominio de unión a nucleótidos, ricos en leucina con dominio de pirina 3 (NLRP3), proteína moteada asociada a apoptosis que contiene (ASC) y procaspasa-1(53).

El inflammasoma NLRP3 sería un sensor de la desregulación metabólica y controla la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y la disfunción de las células beta pancreáticas (54).

7.2.4.1 Encefalopatía Diabética y neuroinflamación

La encefalopatía diabética (ED) se caracteriza por la presencia de personas con diabetes mellitus tipo 1 o 2 de larga evolución, atrofia cerebral, cambios electrofisiológicos, deficiencias en el aprendizaje, la memoria, la atención, así como la disfunción motora (55). Una de las características de la ED es la progresividad de la disminución de las facultades cognitivas, los modelos experimentales como la rata BB/Wor diabética espontánea tipo 1, permiten observar que este deterioro cognitivo se asocia con la pérdida neuronal apoptótica del hipocampo (56). Los mecanismos subyacentes de ED incluyen: actividad elevada de aldosa reductasa, niveles de estrés oxidativo y nitrativo, inflamación, pérdida neuronal y deterioro neurotrópico (57). La hiperglucemia intracelular crónica afecta la función de las mitocondrias generando estrés oxidativo, que tiene un papel central en el daño tisular diabético. Asociado con niveles elevados de óxido nítrico (NO) y óxido nítrico mitocondrial sintasa en las mitocondrias, mientras que la glutatión (GSH) peroxidasa y el contenido de proteína de superóxido dismutasa de manganeso se reducen lo cual puede causar una lesión directa de las células neuronales y contribuir a la inflamación crónica de la diabetes (58).

7.2.5 Referencias

1. Stutz A, Golenbock DT, and Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest.* 2009; 119 : 3502–3511.
2. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, and Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases?. *Mol Neurodegener.* 2009 ; 4: 47.
3. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL-beta. *Mol Cell.* 2002 ; 10:417-26.
4. Masters S. L., O'Neill L. A..Disease-associated amyloid and misfolded protein aggregates ac-

tivate the inflammasome. *Trends Mol. Med.* 2011;17, 276–282

5. Mawhinney LJ, Keane RW, Bramlett HM. Heightened inflammasome activation is linked to age-related cognitive impairment in Fischer 344 rats. *BMC Neurosci.* 2011;12:123.
6. McAfoose J., Baune B. T. . Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33, 355–366.
7. Stutz A, Golenbock DT, and Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest.* 2009; 119: 3502–3511.
8. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, and Nuñez G. The Inflammasome: A Caspase-1 Activation Platform Regulating Immune Responses and Disease Pathogenesis. *Nat Immunol.* 2009; 10: 241.
9. Gaurav Singhal, Emily J. Jaehne, Frances Corrigan, Catherine Toben, and Bernhard T. Baune Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci.* 2014; 8: 315.
10. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 149, 217–225.
11. Dinarello C. A. Proinflammatory cytokines. *CHEST J.* 200; 118: 503–508.
12. McAfoose J., Baune B. T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 355–366.
13. Eyre H., Baune B. T. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26: 251–266.
14. McAfoose J., Baune B. T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 355–366.
15. Licastro F., Pedrini S., Caputo L., Annoni G., Davis L. J., Ferri C., et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and α -1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J. Neuroimmunol.* 200; 103: 97–102.
16. Hanisch U. K. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia.* 2002; 40: 140–155.
17. Cannon J. G. Inflammatory cytokines in nonpathological states. *Physiology.* 2000; 15: 298–303.
18. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388: 1459–1544.
19. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, Rubin MS, and Hofer SM. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 33–50.
20. Samaras K, Lutgers HL, Kochan NA, Crawford JD, Campbell LV, Wen W, Slavin MJ, Baune BT, Lipnicki DM, Brodaty H, Trollor JN, and Sachdev PS. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study. *Age (Dordr).* 2014; 36: 977–993.
21. Simi A., Lerouet D., Pinteaux E., Brough D. Mechanisms of regulation for interleukin-1 β in neurodegenerative disease. *Neuropharmacology.* 2007; 52, 1563–1569.
22. Guo H, Callaway JB, and Ting JP-Y. Inflammasomes: Mechanism of Action, Role in Disease, and Therapeutics. *Nat Med.* 2015; 21: 677–687.
23. Cribbs D. H., Berchtold N. C., Perreau V., Coleman P. D., Rogers J., Tenner A. J., et al. Extensive innate immune gene activation accompanies brain aging, increasing vulnerability to cognitive

decline and neurodegeneration: a microarray study. *J. Neuroinflammation*.2012; 9:179

24. Richa Hanamsagar R, Mark L. Hanke ML, and Tammy KielianT. Toll-like receptor (TLR) and Inflammasome Actions in the Central Nervous System: New and Emerging Concepts. *Trends Immunol*. 2012; 33: 333–342.
25. Salminen A., Ojala J., Kaarniranta K., Kauppinen A. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress activate inflammasomes: impact on the aging process and age-related diseases. *Cell. Mol. Life Sci*.2012;69, 2999–3013
26. Zhou Y, Lu M, Du RH, Qiao C, Jiang CY, Zhang K-Z, DingJ-H, and HuG. MicroRNA-7 targets Nod-like receptor protein 3 inflammasome to modulate neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2016; 11: 28.
27. Liu L., Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev*. 2014;15, 6–15
28. Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9:429–39.
29. Crutcher KA, Gendelman HE, Kipnis J, Perez-Polo JR, Perry VH, Popovich PG, Weaver LC. Debate: “is increasing neuroinflammation beneficial for neural repair?”. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006 ; 1:195–211.
30. Popovich PG, Longbrake EE. Can the immune system be harnessed to repair the CNS? *Nat Rev Neurosci*.2008; 9:481–93.
31. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol*. 2007;208:1–25.
32. Chapouly C, Argaw AT, Horng S, Castro K, Zhang J, Asp L, Loo H, Laitman BM, MarianiJN, Farber RS, Zaslavsky E, Nudelman G, Raine CS, Gareth R. J. Astrocytic TYMP and VEGFA drive blood–brain barrier opening in inflammatory central nervous system lesions. *Brain*. 2015;138: 1548–1567.
33. Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol*. 2005; 76:77–98.
34. McGeer EG, McGeer PL. The role of anti-inflammatory agents in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2007; 21:789–97.
35. Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2005 ; 26:349–54.
36. Nagatsu T, Sawada M. Cellular and molecular mechanisms of Parkinson's disease: neurotoxins, causative genes, and inflammatory cytokines. *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26:781–802.
37. Walker AK , A. Kavelaars A, C. J. Heijnen CJ, and R. Dantzer R. Neuroinflammation and Comorbidity of Pain and Depression. *Pharmacol Rev*.2014; 66: 80–101.
38. Maes M, Stevens W, DeClerck L, Bridts C, Peeters D, Schotte C, Cosyns P. Immune disorders in depression: higher T helper/T suppressor-cytotoxic cell ratio. *Acta Psychiatr Scand*.1992 ; 86:423–31.
39. Felger JC and Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience* ; 246: 199–229.
40. W-C Chiu, Y-P Su, K-P Su, and P-C Chen. Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression. *Transl Psychiatry*. 2017; 7: e1026.
41. Capuron L., Miller A. H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol. Ther*. 2011; 130, 226–238.

42. Schalet BD, TangTZ, DeRubeisRJ, Hollon SD, Amsterdam JD, SheltonRC. Specific Pharmacological Effects of Paroxetine Comprise Psychological but Not Somatic Symptoms of Depression. *PLoS One*. 2016; 11: e0159647.
43. Jonas Hannestad, Nicole DellaGioia, and Michael Bloch. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36: 2452–2459.
44. Strike PC, Wardle J, Steptoe A. Mild acute inflammatory stimulation induces transient negative mood. *J Psychosom Res*. 2004 57:189–194.
45. Wright CE, Strike PC, Brydon L, Steptoe A. Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. *Brain Behav Immun*. 2005; 19:345–350.
46. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry*. 2009; 66:407–414.
47. Le Page A, Dupuis G, Frost EH, Larbi A, Pawelec G, Witkowski JM, Fulop T. Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2017. pii: S0531-556530541-7.
48. Pimplikar S. W. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to a therapeutic target. *J. Clin. Immunol*. 2014; 34, S64–S69 10.
49. Bitto A, Giuliani D, Pallio G, Irrera N, Vandini E, Canalini F, Zaffe D, Ottani A, Minutoli L, Rinaldi M, Guarini S, Squadrito F, Altavilla D. Effects of COX1-2/5-LOX blockade in Alzheimer transgenic 3xTg-AD mice. *Inflamm Res*. 2017 ; 66:389-398.
50. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, Ratner E, Calvert C, Barclay TR, Brasure M, Nelson VA, Kane RL. Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018; 168:39-51.
51. Tan MS, Yu JT, Jiang T, Zhu XC, Tan L. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2013; 48:875-82.
52. Van Tong H, Luu NK, Son HA, Van Hoan N, Hung TT, Velavan TP, and Toan NL. Adiponectin and pro-inflammatory cytokines are modulated in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2017; 8:295–305.
53. Grant RW and Dixit VD. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2013;4: 50.
54. Lee HM, Jwa-Jin Kim, Hyun Jin Kim, Minho Shong, Bon Jeong Ku, and Eun-Kyeong Jo. Up-regulated NLRP3 Inflammasome Activation in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2013; 62: 194–204.
55. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, Biessels GJ, Wessels AM, Simsek S, Snoek FJ, Heine RJ. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*. 2006;49:1447–1448.
56. Sima AA, Li ZG. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes*. 2005;54:1497–1505.
57. Somfai GM, Knippel B, Magyar K, Somogyi A. Soluble semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity is related to oxidative stress and sub-chronic inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurochem Int*. 2006; 48:746–752.
58. Mastrocola R, Restivo F, Vercellinatto I, Danni O, Brignardello E, Aragno M, Boccuzzi G. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats. *J Endocrinol*. 2005; 187: 37–44.

Cap 8 - Estrés oxidativo Y Excitotoxicidad

La primera parte de este capítulo se basa en la excelente revisión de Cobley JN, Fiorello MF and Damian Miles BaileyDM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. Redox Biology. 2018; 490-503, quienes hicieron ameno y trascendente el estudio del estrés oxidativo y el cerebro.

8.1 ¿Porque el cerebro es propenso al estrés oxidativo?

El cerebro humano pesa ~ 1400 g, un 2% del peso corporal y consume ~ 20% del oxígeno basal (O_2) para nutrir a sus ~ 86 billones de neuronas, ~ 250-300 billones glia, billones de sinapsis y circuitos en permanente funcionamiento (1-4). El Sistema Nervioso Central (SNC) utiliza oxígeno para realizar su función cognitiva su falla lleva a la neurodegeneración y su ausencia de tan solo 30 minutos destruye cada minuto: ~ 1,9 millones de neuronas y ~ 14 millones de sinapsis (5). La falla en su metabolismo genera un proceso de deterioro lento y persistente donde la muerte de la población celular y sus interacciones se producen porque sin O_2 , las mitocondrias no reducen O_2 a H_2O y generan ATP (6). Para evitar estas catástrofes el SNC controla el metabolismo del oxígeno, que en el estado fundamental es un di-radical, por lo tanto, un gas potencialmente tóxico con un poder de oxidación limitado por que sus dos electrones giran en paralelo, y solo acepta un electrón al instante limitando su oxidación (7). El oxígeno por su capacidad de generar anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e hidroxilo ($\cdot OH$), puede originar radicales libres (8). Estas moléculas constituyen residuos tóxicos asociados a la capacidad de generar ATP pero también son señales mitocondriales que avisan de posibles daños celulares (9-11).

8.1.1 Participación de señales redox en el SNC

Mencionamos algunos ejemplos de señales relacionadas con las especies reactivas de oxígeno (12). Chang y col estudiaron este concepto en el crecimiento celular en el hipocampo donde observaron como la NADPH y el H_2O_2 regulan su crecimiento a través de la señalización PI3K/Akt (13) señal fundamental para los diabetólogos ya que es la de la insulina. Vríz y col enfatizaron el papel del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la modulación de las vías de señalización y revelaron que el H_2O_2 juega un papel en la remodelación celular en adultos al observar que los nervios seccionados responden a la amputación del apéndice mediante la inducción de la señalización de Hedgehog y que esta señalización es responsable de la producción de H_2O_2 en la epidermis herida (14).

8.1.1.1 Algunas moléculas implicadas en el estrés oxidativo: calcio, glucosa, neurotransmisores, Fe y Cu

8.1.1.1.1 El calcio

Los potenciales de acción del calcio causan flujos de Ca^{2+} en los terminales pre-sinápticos, aumentando su concentración en ~ cuatro órdenes de magnitud (de 0.01 a ~ 100 μM), generando exocitosis de los neurotransmisores a nivel de la sinapsis (15). Así, el SNC depende de la señalización de Ca^{2+} para el funcionamiento de sus circuitos (16) pero su disfunción puede causar estrés oxidativo según su concentración varíe en el Medio Extracelular (MEC) e intercelular por la compleja relación entre Ca^{2+} y entorno redox intracelular (17). Mencionaremos alguno de los mecanismos moleculares asociados al Ca^{2+} . Los cambios transitorios de Ca^{2+} estimulan la síntesis de óxido nítrico por la sintetasa neuronal (nNOS) mediada por óxido nítrico (NO) (18). Residualmente, el aumento del Ca^{2+} intracelular puede, aumentar el óxido nítrico (ON), que inhibiría la respiración mitocondrial uniéndose a citocromo c oxidasa (COX) (19). No reacciona a una tasa de dispersión controlada con O_2 y generar peroxinitrito ($ONOO^-$) (20) el cual generaría radicales carbonato (CO_3^-) y di-óxido de nitrógeno (NO_2^-) secundarios a la reacción con di-óxido de carbono (CO_2) produciendo peroxomonocarbonato (21). Así, CO_3^- y NO_2^- contribuirían a la neurodegeneración, por la nitración de la proteína de choque térmico 90 induciendo apoptosis como se observó en la

esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (22). Hajnoczky y col mostraron que los dominios de H₂O₂ mitocondriales regulan el paso de Ca²⁺ + cuyos aumentos transitorios inducen contactos mitocondriales con el retículo endoplasmático (ER), denominados membranas mitocondriales asociadas al retículo endoplasmático (23,24), lleva a la captación mitocondrial de Ca²⁺ + que amplifica la liberación de Ca²⁺ por el retículo endoplasmático por la captación de potasio, que afectara la matriz mitocondrial pudiendo inducir apoptosis (25). Para más detalles de los mecanismo ligados al calcio referimos a los lectores al artículo (1).

8.1.1.1.2 Glucosa

El SNC consume ~ 25% de la glucemia para realizar sus funciones (26) para lo cual necesita de la integridad de la unidad neurovascular revisada en otro capítulo de esta obra. La glía metaboliza la glucosa en lactato que será, convertida en piruvato y oxidada por mitocondrias neuronales para generar ATP (4). Desde una perspectiva redox, el acoplamiento metabólico transcelular compensaría la capacidad limitada de las neuronas para metabolizar dicarbonilos debido a la baja expresión de glioxilasa 1 (GLO1) y glioxilasa 2 (GLO2) (27). Las isoformas GLO metabolizan metilglioxal (MG) (28), una triosa fosfato isomerasa potencialmente tóxica (29) -de forma dependiente de GSH. GLO1 metaboliza el MG conjugado con GSH (es decir, hemitioacetal) a S-D-lactoilglutathión antes de que GLO2 convierta S-D-lactoilglutathión en D-lactato y GSH (1). El bajo contenido de isoforma de GLO acoplado a GSH sensibiliza a las neuronas a la toxicidad de MG: 250 µM de MG es suficiente para saturar el metabolismo de la MG neuronal, mientras que el metabolismo astrocítico permanece intacto a 2 mM (27). Con el agravante de que el MG es 50,000 veces más reactivo que la glucosa, forma fácilmente bases Schiff glicosilando proteínas, ARN y ADN (30). Así, la glicación de proteínas subyace a la formación de productos de glicación avanzada (AGE), que causaría estrés oxidativo y estimular la inflamación por su receptor, alterando la función mitocondrial y proteica (30, 31). Los AGEs pueden surgir en ausencia de altas tasas glucolíticas porque la peroxidación lipídica puede producir MG (31). En resumen, el SNC es susceptible al estrés oxidativo inducido por la glucosa (28) como también podremos observar en el capítulo experimental (nota de los autores).

8.1.1.1.3 Neurotransmisores

El metabolismo de los neurotransmisores a base de aminos endógenas como, dopamina genera H₂O₂ mitocondrial por la enzima monoamina oxidasa. Tanto la monoaminoxidasa A (MAO-A) como B (MAO-B) catalizan una reacción de desaminación: amina + O₂ + H₂O → aldehído + H₂O₂ + NH₃. Ambas metabolizan: dopamina, tiramina, triptamina y noradrenalina. MAO-A metaboliza preferentemente 5-hidroxitriptamina, y MAO-B 2-feniletilamina (32). En el ciclo catalítico, la oxidación de amina a imina reduce un resto de flavina protésico, que reacciona con O₂ produciendo H₂O₂ (33,34). Al reducirse la flavina, la tasa de unión de O₂ controla la generación de H₂O₂, así el O₂ influye en la actividad enzimática. La presencia de una enzima generadora de H₂O₂ más el flujo de sustrato inducido por la actividad neuronal causaría estrés oxidativo (25). Especialmente, si se considera que la MAO-B se localiza en la membrana interna mitocondrial (35) porque existe poca capacidad endógena para metabolizar H₂O₂ en el espacio intramembrana mitocondrial (MIS). La glutatión peroxidasa 4 (GPX4), la única peroxidasa en el MIS [36], reduce los hidroperóxidos lipídicos (ROOH) sobre H₂O₂ (37). La actividad de MAO-A / B puede desencadenar apoptosis sensible al Ca²⁺ + (38), que vincularía el H₂O₂ derivado de MAO A / B y muerte neuronal. Así la actividad aberrante de MOA-A / B se ha relacionado con el envejecimiento (39) y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson dos cuadros prototípicos de neurodegeneración (40).

8.1.1.1.4 Metales: Fe y Cu

Los metales como el Fe²⁺ + (41) y Cu⁺ + (42) han sido implicados en la afectación del SNC asociada al estrés oxidativo ligado a su reactividad bioquímica y su abundancia relacionada por su participación con los neurotransmisores (43). El Fe²⁺ + quelado alcanza niveles de mM, tiene la capacidad de unirse al oxígeno y al nitrógeno participando de forma catalítica con: aconitasa, fumarasa y citocromo P450 [44]. El Fe²⁺ + es esencial para la síntesis de mielina y la formación de

circuitos neuronales como los asociados con la memoria [45], trabajos recientes indican que su acumulación lleva a una degeneración de las vainas de mielina en los ancianos, al combinar test de la memoria [test de memoria de aprendizaje verbal (VLMT)] con técnicas de imagenología de resonancia magnética se cuantificó el grado de mielinización y la acumulación de hierro a través de marcadores de microestructura tisular en un grupo de humanos mayores (18-32 años) y sanos (55-79 años) observándose una disminución en el volumen de materia gris y mielina asociado al aumento de hierro en los ancianos comparado con los jóvenes de forma generalizada en el SNC, incluidos los ganglios basales lo cual se asoció con pérdida de la memoria (46). Las neuronas albergan Fe débilmente quelado el, grupo de hierro lábil (LIP), dependiente de la ingesta, su concentración es de $\approx 20 \mu\text{M}$ en la mayoría de los tejidos (47). La presencia de Fe implica que las neuronas deben controlar su asociación con: $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ para evitar la meta-metalización -un corolario del desplazamiento del FeS (48) -y la química de Fenton, que produce el OH indiscriminadamente reactivo ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$) llevando al daño tisular ,incluso con enzimas superoxidodismutasas abundantes (1).también, la pérdida de Fe^{2+} inactiva la enzima PPP ribulosa-5-fosfato 3-epimerasa (49),la cual puede ser transitoria ya que existen mecanismos compensadores (por ejemplo, la inserción de Mg^{2+} , o la re-metalización mediada por LIP (49). No obstante, la actividad de PPP ablacionada por la inactividad de ribulosa-5-fosfato-3-epimerasa podría comprometer la función neuronal al restringir la síntesis de nucleótidos (50). El Fe^{2+} regula la ferroptosis, una forma de muerte celular programada asociada a peroxidación lipídica que depende del hierro y se caracteriza por la acumulación de peróxidos lipídicos. Hong y col investigaron la interacción entre la ferroptosis y la apoptosis en cáncer de páncreas humano PANC-1 y BxPC-3 y cáncer colorrectal humano observando una interacción sinérgica de erastina o ART con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) estos resultados sugieren la participación del eje CHOP/PUMA independiente de p53 en respuesta a inductores de ferroptosis, que pueden jugar un papel clave en la sensibilización mediada por agente ferroptótico a la apoptosis inducida por TRAIL (51).

8.1.2 Glutamato y Excitotoxicidad

La absorción excesiva de glutamato por los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) causa excitotoxicidad (52) secundaria a una señalización patológica de Ca^{2+} (53), llevándolo a la muerte celular por la liberación mitocondrial $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ y apoptosis y a veces necrosis (54-56). La muerte celular necrótica amplifica la excitotoxicidad al elevar el [glutamato] extracelular (57), que al ser captado por los receptores NMDAR extra-sinápticos causa excitotoxicidad mientras que la captación sináptica inicia respuestas adaptativas (1,58).Hardingham y col observaron que la neurotransmisión glutamérgica mediada por NMDAR sináptico, regula el sistema de la enzima peroxiredoxina-tiorredoxina (PRDX-TRDX) regulando negativamente la apoptosis (58). El glutamato también puede causar excitotoxicidad al inhibir el intercambio intracelular de glutamato por cisteína extracelular mediante el sistema transportador Xc (59). La cual se reduce a cisteína, por la glutamato cisteína ligasa generando glutatión (GSH) (69), su inhibición causa estrés oxidativo al agotar el GSH intracelular (70) y desencadenar la ferroptosis-hierro y la muerte celular por peroxidación lipídica (71) fenómeno que fue observado en los animales con encefalopatía diabética que se presenta en el capítulo experimental de este libro.

8.1.3 Metabolismo lipídico y estrés oxidativo

El SNC necesita ácidos grasos poliinsaturados n-3 especialmente ácido docohexaenoico (DHA) (72,73) Si bien el cerebro tiene altas demandas de ATP y los lípidos tienen un rendimiento calórico mayor que los hidratos de carbono: 106 ATP por mol de ácido palmítico frente a 32 ATP por mol de glucosa (74) la beta oxidación es menor que el músculo esquelético (75).Quizás, para conservar O_2 por una modesta actividad de catalasa (76) y disminuir la generación de H_2O_2 (77). O bien para utilizarlos como mediadores tal es el caso de la metabolización del DHA a resolvinas antiinflamatorias (78).También el SNC tiene un gran gasto de ácidos grasos y colesterol en la síntesis de mielina (1). Un alto contenido de lípidos insaturados se asocia con estrés oxidativo por su susceptibilidad a la peroxidación lipídica y posiblemente esa sea una de sus funciones (79).

La peroxidación lipídica implica la generación inicial de un radical de carbono después de una reacción de adición o abstracción por una especie reactiva como, OH en un grupo metileno, así los radicales de carbono reaccionan con O₂ produciendo ROO., que puede abstraer un H + bis-alílico de otro grupo metileno propagando la cadena de radicales al producir ROOH y un radical de carbono (80). El α tocoferol termina la propagación de la cadena produciendo ROOH +, un radical α -tocoferol estabilizado (81).

8.1.4 Afectación de organelas-Mitocondrias-Estrés oxidativo

La absorción aumentada de O₂ incrementa la fosforilación oxidativa ayudando al cerebro a producir más ATP (4). Las neuronas gastan ATP para mantener los gradientes iónicos, sintetizar la quinaria celular, neurotransmisores y generar calor (82). Este costo energético se objetiva en la liberación de vesículas con neurotransmisores que consumen 1,64×10⁵ ATP por segundo por vesícula (83) generados por mitocondrias del botón sináptico (84). Las neuronas tienen una tasa glucolítica menor que los astrocitos y cuando están estresadas son incapaces de regular positivamente la glucólisis debido a la baja actividad de Pfkfb3 (6-fosfofructo-2-quinasa / fructosa-2, 6-bisfosfatasa-3). (85). Las mitocondrias tienen la capacidad de generar señales que regulan procesos esenciales: homeostasis del Ca²⁺, la síntesis del clúster Fe-S, el destino celular (86), si bien son susceptibles a la disfunción y neurodegeneración (87).

Se podría interpretar la susceptibilidad al estrés oxidativo mitocondrial desde la perspectiva de señalización (88): las mitocondrias producen O₂ ./H₂O₂ (89), ligado a la señalización redox adaptativa (90). Lo cual se observa en la hipoxia donde las mitocondrias la detectan al generar O₂/H₂O₂ derivado del complejo I y del complejo III para activar el factor alfa uno inducible por hipoxia (HIF1- α) mediante la degradación de la propil hidroxilasa, entonces, HIF1- α inicia respuestas transcripcionales adaptativas (91). La señalización redox aberrante puede ser neurodegenerativa al fallar en la terminación de la generación de O₂ mitocondrial y las cadenas respiratorias mal ensambladas por desacoplamiento mito-nuclear inducirían la señal O₂ ./H₂O₂ dando lugar a respuestas mal adaptativas que iniciarían la vía intrínseca de la apoptosis (92, 93).

En el síndrome metabólico con hiperinsulinemia, patología asociada con deterioro cognitivo, la inhibición mitocondrial facilita la acumulación de grasa muscular y glucógeno acelerando su progresión. En la última década, el óxido nítrico (ON) surgió como un modulador mitocondrial típico mediante la inhibición reversible de la citocromo oxidasa y la utilización de oxígeno. Finocchietto y col observaron que después de la reposición de energía, la insulina deprime la respiración mitocondrial en el músculo esquelético a través del NO, lo que permite que los sustratos se depositen como macromoléculas; a hiperinsulinemia discreta, la activación persistente de mtNOS podría contribuir a la disfunción mitocondrial con resistencia a la insulina y la obesidad y, por lo tanto, a la progresión del síndrome metabólico (94). Estos hallazgos muestran la estrecha relación entre el metabolismo de los hidratos de Carbono-lípidos-insulina-diabetes-daño mitocondrial que dan fundamento al daño neuronal y a la encefalopatía diabética.

8.1.5 Actividad endógena antioxidante

El SNC posee una menor capacidad antioxidante en relación con otros tejidos como el hígado, lo cual lo hace susceptible al estrés oxidativo (9) debido al menor contenido de catalasas (95). Las que se restringe en gran medida a los peroxisomas, su mecanismo de acción que requiere dos moléculas de H₂O₂ restringirían su actividad antioxidante (96). El glutatión (GSH) citosólico es ~ 50% menor en las neuronas que en otras células, ~ 5 mM en neuronas y 10-11 mM en los hepatocitos, por, una capacidad reducida de síntesis y por el bajo contenido de γ -GCL (97). La sensibilidad neuronal a la ferroptosis se explicaría porque un GSH bajo restringiría la actividad de GPX4 (98), también limitaría la capacidad para metabolizar electrófilos, particularmente aldehídos electrofílicos. Lo cual se relaciona con el metabolismo de H₂O₂ (1) y la isoforma de SOD es esencial porque las neuronas no pueden sobrevivir a la eliminación genética de MnSOD (99), la isoforma mitocondrial (100).

8.1.6 Afectación Celular - Microglia

La microglia son células inmunes especializadas (101) que controlan permanente el MEC (102) mediante sus procesos celulares extendidos (102) que le otorgan un papel en la eliminación de células dañadas, moléculas aberrantes, la génesis de circuitos durante la etapa pre y postnatal y la plasticidad sináptica asociada al aprendizaje (103,104). Babior y col, mostraron que las células inmunes activas producen O_2^- por isoformas de NOX, principalmente NOX2 que participa en la muerte y fagocitosis microbiana (105). Niethammer y col demostraron que la microglia puede “detectar” al H_2O_2 que actúa como quimioatrayente en la curación de heridas y la proliferación de tejido de novo (106). Lyn y col estudiaron, una tirosina quinasa, que detecta el H_2O_2 derivada del nervio estimulando la quimiotaxis de la microglia por la F-actina (107).

La peroxidación lipídica, un hallazgo frecuente en lesiones metabólicas y estrés oxidativo se asocia con la presencia de citoquinas inflamatorias inducidas por radicales libres los cuales peroxidan los lípidos y estos atraen a las células de la microglia (108, 109) generando neurodegeneración, EA y encefalopatía diabética (110, 111).

8.1.7 Estrés oxidativo y funciones celulares

El SNC mediante las isoformas de nNOS y NOX genera señales, primero, nNOS usa O_2 , NADPH y L-arginina para sintetizar ON (112). La afinidad de nNOS por O_2 es de $300\ \mu M$, y el O_2 cerebral es $\sim 20\ \mu M$, lo que limitaría la síntesis de ON [113]. El cual participa en la regulación de la potenciación sináptica a largo plazo (LTP) (114, 115), el crecimiento y poda de axones (116). ON podría ser la base del estrés oxidativo, especialmente cuando se co-genera O_2^- . nNOS significa que O_2^- y NO. pueden ser co-generado espacialmente generando [ONOO-] altamente tóxico y reactivo (117). Los co-flujos ocurren cuando nNOS está desacoplado y los cofactores esenciales, como, tetra-hidrobiopterina, se oxidan o no se unen. En segundo lugar, las isoformas de NOX usan grupos redox protésicos para oxidar el NADPH y reducir el O_2 a O_2^- (1). Las cuales son fundamentales para la función de la microglia y la LTP (118), la disminución de su actividad tiene resultados gravísimos.

8.1.8 Transcripción génica: Oxidación de ARN

El SNC para mantener el proceso de síntesis proteica depende del ARN mensajero, el ARN no codificante y los microARN (119, 120). El ARN es tan susceptible a la oxidación como ADN (121), la 8-oxo-guanina es un resultado de la oxidación de ADN y ARN (122). Y al carecer de histonas es vulnerable tanto a la oxidación como y a la alquilación (123), originando errores de codificación que frenan y alteran la síntesis ribosomal, producen proteínas truncadas, mutadas, mal plegadas y sin reparar (124, 125).

8.1.9 Estrés de vida

El estrés de vida severo (SLS), en oposición al estrés cotidiano trivial, es un evento psicosocial serio con el potencial de causar un trauma psicológico impactante. El SNC responde con una variedad de modificaciones morfológicas y neuroquímicas; entre ellos, el estrés oxidativo se observa casi invariablemente. Los modelos animales de SLS como la privación del sueño, la separación materna, el aislamiento social en roedores y el establecimiento de una jerarquía en primates no humanos. En los humanos, SLS, que es causado por eventos traumáticos como el abuso infantil, la guerra y el divorcio, también están acompañados de estrés oxidativo en el SNC. El resultado de SLS en humanos varía desde la resiliencia, sobre el trastorno de estrés postraumático, hasta el desarrollo de trastornos metabólicos y mentales crónicos (126). Hoy más que nunca en la historia de la humanidad nos vemos frente a una sociedad cambiante a la cual no estamos preparados como sociedad. Donde las patologías inflamatorias sistémicas de bajo grado como hipertensión arterial, obesidad, diabetes y cáncer cobran un nuevo auge. Comprender el estrés oxidativo es comprender los cambios moleculares pero también tener presente como los cambios culturales afectan a la sociedad.

8.1.10 Referencias

1. Cogley JN, Fiorello MF and Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biology*. 2018; 490-503.
2. Mink J, Blumenshine J, Adams D. Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: its constancy and functional basis. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1981; 241: R203-R212
3. Goyal MS, Hawrylycz M, Miller JA, Snyder AZ, Raichle ME. Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neonatal gene expression. *Cell Metab.* 2014;19: 49-57.
4. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015; 86 : 883-901.
5. Saver JL. Time is brain – quantified. *Stroke*. 2006; 37:263-266.
6. Bailey DM, Bärtsch P, Knauth M, Baumgartner RW. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66: 3583-3594.
7. Fukuto JM, Carrington SJ, Tantillo DJ, Harrison JG, Ignarro LJ, Freeman BA, Chen A, Wink DA. Small molecule signaling agents: the integrated chemistry and biochemistry of nitrogen oxides, oxides of carbon, dioxygen, hydrogen sulfide, and their derived species. *Chem. Res. Toxicol.* 2012; 25: 769-793.
8. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat. Chem. Biol.* 2008; 4: 278-286.
9. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* 2007; 35:1147-1151.
10. Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:411-21.
11. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?. *J. Neurochem.* 2006; 97:1634-1658.
12. Murphy MP, Holmgren A, Larsson N, Halliwell C, Chang JC, Kalyanaraman B, Rhee SG, Thornalley PJ, Gems PD, Nyström Y, Belousov V, Schumacker PT, Winterbourn CC. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab.* 2011; 3:361-366.
13. Dickinson BC, Peltier J, Store D, Schaffer DV, Chang CJ. Nox2 redox signaling maintains essential cell populations in the brain. *Nat. Chem. Biol.* 2011; 7: 106-112.
14. Meda F, Gauron C, Rampon C, Teillon J, Volovitch M and Vriza S. Nerves control redox levels in mature tissues through Schwann cells and Hedgehog signaling. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2016; 24: 299-311.
15. Zucker RS. Calcium- and activity-dependent synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999;9:305-313.
16. Ganguly K, Poo MM. Activity-dependent neural plasticity from bench to bedside. *Neuron*. 2013; 80:729-741.
17. Görlach A, Bertram K, Hudecova S, Krizanová O. Calcium and ROS: a mutual interplay. *Redox Biol.* 2015; 6:260-271.
18. Stamler JS. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*. 1993;364:626-632.

19. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenerg.* 1999;1411:351-369.
20. Carballal, S. Bartesaghi, R. Radi. R. Kinetic and mechanistic considerations to assess the biological fate of peroxynitrite. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 2014; 1840:768-780.
21. Augusto O, Bonini MG, Amanso AM, Linares E, Santos CCX, De Menezes SL. Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 32:841-859.
22. Franco MC, Ye Y, Refakis CA, Feldman JL, Stokes AL, Basso M, Calingasan K, Rhoads TW, Ma TC, Grumet M, Barnes S, Beal MF, Beckman JS, Mehl R, Estevez AG. Nitration of Hsp90 induces cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013; 110: E1102-E1111.
23. Booth DM, Enyedi B, Geiszt M, Varnai P, Hajnoczky G. Redox nanodomains are induced by and control calcium signaling at the ER-mitochondrial interface. *Mol. Cell.* 2016; 63: 240-248.
24. Rowland AA, Voeltz GK. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012; 13: 607-625.
25. Marchi S, Bittremieux M, Missiroli S, Morganti C, Patergnani S, Sbano L, Rimessi A1, Kerkhofs M, Parys JB, Bultynck G, Giorgi C, Pinton P. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Communication Through Ca²⁺ Signaling: The Importance of Mitochondria-Associated Membranes (MAMs). *Adv Exp Med Biol.* 2017; 997:49-67.
26. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on Astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab.* 2011; 14: 724-738.
27. Belanger M, Yang J, Petit J, Laroche T, Magistretti PJ, Allaman I. Role of the glyoxalase system in astrocyte-mediated neuroprotection. *J. Neurosci.* 2011; 31:18338-18352.
28. Allaman I, Belanger M, Magistretti PJ. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Front. Neurosci.* 2015; 9:1-12.
29. Queisser MA, Yao D, Geisler S, Hammes HP, Lochnit G, Schleicher ED, Brownlee M, and Preissner KT. Hyperglycemia Impairs Proteasome Function by Methylglyoxal. *Diabetes.* 2010; 59: 670-678.
30. Rabbani N, Thornalley PJ. Dicarbonyls linked to damage in the powerhouse: glycation of mitochondrial proteins and oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36:1045-1050.
31. Pun PBL, Murphy MP. Pathological significance of mitochondrial glycation. *Int. J. Cell Biol. Int J Cell Biol.* 2012; 2012: 843505.
32. Mousseau D, Baker G B. Recent developments in the regulation of monoamine oxidase form and function: is the current model restricting our understanding of the breadth of contribution of monoamine oxidase to brain [dys]function?. *Curr. Top. Med. Chem.* 2012; 12: 2163-2176.
33. Edmondson DE, Binda C, Wang J, Upadhyay AK. Molecular and mechanistic properties of the membrane-bound mitochondrial monoamine oxidases. *Biochemistry.* 2009; 48: 4220-4230.
34. Edmondson D. Hydrogen peroxide produced by mitochondrial monoamine oxidase catalysis: biological implications. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20:155-160.
35. Binda C, Newton-Vinson P, Hubálek F, Edmondson D, Mattevi A. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat. Struct. Biol.* 2002; 9: 22-26
36. Murphy MP. Mitochondrial Thiols in antioxidant protection and redox signaling: distinct

- roles for glutathionylation and other thiol modifications. *Antioxid. Redox Signal.* 2012;16: 476-495.
37. Brigelius-Flohé R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic. Biol. Med.*1999; 27: 951-965.
 38. Yi H, Akao Y, Maruyama W, Chen K, Shih J, Naoi M. Type A monoamine oxidase is the target of an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R) salsolinol, leading to apoptosis in SH-SY5Y cells. *J. Neurochem.*2006; 96: 541-549.
 39. Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Neuroprotective effects of multifaceted hybrid agents targeting MAO, cholinesterase, iron and β -amyloid in ageing and Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol.* 2016 ;173:2080-94.
 40. Cohen G, Farooqui R, Kesler N. Parkinson disease: a new link between monoamine oxidase and mitochondrial electron flow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*1997; 94: 4890-4894.
 41. Medeiros MS, Schumacher-Schuh A, Cardoso AM, Bochi GV, Baldissarelli J, Kegler A, Santana D, Chaves CM, Schetinger MR, Moresco RN, Rieder CR, Figuera MR. Iron and Oxidative Stress in Parkinson's Disease: An Observational Study of Injury Biomarkers. *PLoS One.* 2016;11:e0146129.
 42. Hu HL, Ni XS, Duff-Canning S, Wang XP. Oxidative damage of copper chloride overload to the cultured rat astrocytes. *Am J Transl Res.* 2016 ;8:1273-80.
 43. Que EL, Domaille DW, Chang CJ. Metals in neurobiology: probing their chemistry and biology with molecular imaging. *Chem. Rev.*2008; 39:1517-1549.
 44. Imlay JA. Iron-sulphur clusters and the problem with oxygen. *Mol. Microbiol.*2006; 59: 1073-1082.
 45. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia.*2009; 57: 467-478.
 46. Steiger TK, Weiskopf N, Bunzeck N. Iron Level and Myelin Content in the Ventral Striatum Predict Memory Performance in the Aging Brain. *J Neurosci.* 2016 ;36:3552-8.
 47. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat. Chem. Biol.*2014; 10: 9-17.
 48. Imlay JA. The mismetallation of enzymes during oxidative stress. *J. Biol. Chem.*2014; 289: 28121-28128.
 49. Sobota JM, Imlay JA. Iron enzyme ribulose-5-phosphate 3-epimerase in *Escherichia coli* is rapidly damaged by hydrogen peroxide but can be protected by manganese. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*2011; 108:. 5402-5407.
 50. Stincone A, Prigione A, Cramer T, Wamelink M, Campbell K, Cheung E, Sandoval V, Grüning NM, Krüger A, Tauqeer MA, Breitenbach M, M, Brindle KM, J.D. Rabinowitz JD, Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol. Rev.*2015; 90: 927-963.
 51. Hong SH, Lee DH, Lee YS, Jo MJ, Jeong YA, Kwon WT, Choudry HA, Bartlett DL, Lee YJ. Molecular crosstalk between ferroptosis and apoptosis: emerging role of ER stress-induced p53-independent PUMA expression. *Oncotarget.* 2017; 8:115164-115178.

52. Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence?. *Front Neurosci.* 2015;9:469.
53. Rueda CB, Llorente-Folch I, Traba J, Amigo I, Gonzalez-Sanchez P, Contreras L, Juaristi I, Martinez-Valero P, Pardo B, Del Arco A, Satrustegui J. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs). *Biochim Biophys Acta.* 2016 ;1857:1158-1166.
54. Reynolds IJ, Hastings TG. Glutamate induces the production of reactive oxygen species in cultured forebrain neurons following NMDA receptor activation .*J. Neurosci.* 1995; 15: 3318-3327.
55. Clark IA, Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents. *J Neuroinflammation.* 2016 ;13: 236.
56. Prentice H, Modi JP, Wu JY. Mechanisms of Neuronal Protection against Excitotoxicity, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Dysfunction in Stroke and Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:964518.
57. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain.*Front. Aging Neurosci.* 2010; 2:1-13.
58. Papadia S, Soriano FX, Léveillé F, Martel MA, Dakin M, Hansen HH, Kaindl A, Sifringer M, Fowler J, Stefovská V, McKenzie G, Craighero M, Corriveau R, Ghazal P, Horsburgh K, Yankner B, Wyllie DJ, Ikonomidou C, Hardingham GE. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses.*Nat. Neurosci.*2008; 11: 476-487.
59. Bridges RJ, Natale NR, Patel SA. System x c- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS.*Br. J. Pharmacol.*2012; 165: 20-34,
60. Zhang H, Forman HJ. Glutathione synthesis and its role in redox signaling. *Semin. Cell Dev. Biol.*2012; 23: 722-728.
61. Shih AY, Erb H, Sun X, Toda S, Kalivas PW, Murphy TH. Cystine/glutamate exchange modulates glutathione supply for neuroprotection from oxidative stress and cell proliferation. *J. Neurosci.*2006; 26: 10514-10523.
62. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death.*Cell.*2012; 149:1060-1072.
63. Díaz Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Das UN, Eynard AR. Cognitive and motor perturbations in elderly longstanding subjects with diabetes mellitus. *Nutrition.* 2014 ; 30:628-35.
64. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease.*Nat. Rev. Neurosci.*2014;15: 771-785.
65. Schönfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? - Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*2013; 33:1493-1499.

66. Cobley JN, Sakellariou GK, Owens DJ, Murray S, Waldron S, Gregson W, Fraser WD, Burniston JG, Iwanejko LA, McArdle A, Morton JP, Jackson MJ, Close GL. Lifelong training preserves some redox-regulated adaptive responses after an acute exercise stimulus in aged human skeletal muscle. *Free Radic. Biol. Med.*2014; 70: 23-32.
67. Sinet P, Heikkila RE, Cohen G. Hydrogen peroxide production by rat brain in vivo. *J. Neurochem.*1980; 34: 1421-1428.
68. Trompier D, Vejux A, Zarrouk A, Gondcaille C, Geillon F, Nury T, Savary S, Lizard G. Brain peroxisomes. *Biochimie.*2014; 98:102-110.
69. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J. Neurochem.*2007; 101: 577-599.
70. Angeli PF, Stockwell BR, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gasco S, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC. Primer Ferroptosis A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*2017; 171: 273-285.
71. Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochim. Biophys. Acta - Bio-membr.*2012; 1818: 2374-2387.
72. Niki E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radic. Biol. Med.*2014; 66: 3-12.
73. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. *Neuron.*2012; 75: 762-777.
74. Attwell D, Laughlin S. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*2001; 21:1133-1145.
75. Vos M, Lauwers E, Verstreken P. Synaptic mitochondria in synaptic transmission and organization of vesicle pools in health and disease. *Front. Synaptic Neurosci.*2010; 2:1-10.
76. Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, Maestre C, Moncada S, Bolaños JP. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat. Cell Biol.*2009;11: 747-752.
77. Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*2012;13: 566-578.
78. Schon EA, Przedborski S. Mitochondria: the next neurodegeneration. *Neuron.*2011; 70:1033-1053.
79. Lane N. Mitonuclear match: optimizing fitness and fertility over generations drives ageing within generations. *Bio Essays.*2011; 33: 860-869,
80. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.*2009; 417: pp. 1-13.
81. Collins Y, Chouchani ET, James AM, AM, K.E. Menger KE, Cocheme HM, Murphy MP. Mitochondrial redox signalling at a glance. *J Cell Sci.* 2012;125:801-6.
82. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol. Cell.*2012; 48:158-166.
83. Lane N. Mitonuclear match: optimizing fitness and fertility over generations drives ageing within generations. *BioEssays.*2011; 33: 860-869.
84. Ricci JE, Muñoz-Pinedo C, Fitzgerald P, Bailly-Maitre B, Perkins GA, Yadava N, Scheffler IE, Ellisman MH, Green DR. Disruption of mitochondrial function during apoptosis is mediated by caspase cleavage of the p75 subunit of complex I of the electron transport chain. *Cell.*2004; 117:773-786.

85. Finocchietto P, Barreyro F, Holod S, Peralta J, Franco MC, Méndez C, Converso DP, Estévez A, Carreras MC, and Poderoso JJ. Control of Muscle Mitochondria by Insulin Entails Activation of Akt2-mtNOS Pathway: Implications for the Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2008; 3: e1749.
86. Ren X, Zou L, Zhang X, Branco V, Wang J, Carvalho C, Holmgren A, Lu J. Redox signaling mediated by thioredoxin and glutathione systems in the central nervous system *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 27: 989-1010.
87. Kirkman HN, Gaetani GF. Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends Biochem. Sci.* 2007; 32: 44-50.
88. Baxter PS, Hardingham GE. Adaptive regulation of the brain's antioxidant defences by neurons and astrocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 100:147-152.
89. Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 2013;1830: 3289-3303.
90. Flynn JM, Melov N. SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 62: 4-12.
91. Keele B, McCord J, Fridovich I. Superoxide dismutase from *Escherichia coli* B: a new manganese-containing enzyme. *J. Biol. Chem.* 1970; 245:6175-6181.
92. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010;328: 1533-1537.
93. Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S, Nabekura J. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J. Neurosci.* 2009; 29: 3974-3980.
94. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, Barres JB. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*. 2007; 131:1164-1178.
95. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012; 74: 691-705.
96. Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2002; 397: 342-344.
97. Niethammer P, Grabher C, Look TJ. A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature*. 2009; 459: 996-999.
98. Wang S, Chu C, Stewart T, Ghingina C, Wang Y, Nie H, Guo M, Wilson B, Hong JS, Zhang J. α -Synuclein, a chemoattractant, directs microglial migration via H₂O₂-dependent Lyn phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015; 112: E1926-E1935.
99. Brown GC, Vilalta A. How microglia kill neurons. *Brain Res.* 2015; 2015: 288-297.
100. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140: 918-934.
101. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, Merry KM, Shi Q, Rosenthal A, Barres B, Lemere CA, Selkoe DJ, Stevens B. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*. 2016; 352: 712-716.

102. Díaz-Gerevini GT. “Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados PUFASs en la evolución de la diabetes espontánea en un modelo animal con énfasis en la encefalopatía diabética (ED)”. Tesis Doctoral.2015.UNC.
103. Thomas DD. Breathing new life into nitric oxide signaling: a brief overview of the interplay between oxygen and nitric oxide. *Redox Biol.*2015; 5:225-233.
104. Toledo J, Augusto O. Connecting the Chemical and Biological Properties of Nitric Oxide. *Chem. Res. Toxicol.*2012; 25: 975-989.
105. Schuman E, Madison D. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science*, 1991; 254:1503-1506.
106. Izumi Y, Clifford D, Zorumski C. Inhibition of long-term potentiation by NMDA-mediated nitric oxide release. *Science*1992; 257:1273-1276.
107. Rabinovich D, Yaniv SP, Alyagor I, Schuldiner O, Rabinovich DD, Yaniv SP, Alyagor I, Schuldiner O. Nitric oxide as a switching mechanism between axon degeneration and regrowth during developmental remodeling article nitric oxide as a switching mechanism between axon degeneration and regrowth during developmental remodeling.*Cell.*2016; 164: 170-182.
108. Ferrer-Sueta G, Radi R. Chemical biology of peroxynitrite: kinetics, diffusion, and radicals. *ACS Chem. Biol.*2009; 4:161-177.
109. Nayernia Z, Jaquet V , Krause KH. New insights on NOX enzymes in the central nervous system. *Antioxid. Redox Signal.*2014; 20: 2815-2837.
110. Briggs JA, Wolvetang EJ, Mattick JS, Rinn JL, Barry G. Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution. *Neuron.*2015; 88: 861-877.
111. Salta E, De Strooper B. Noncoding RNAs in neurodegeneration.*Nat. Rev. Neurosci.*2017;18: 627-640.
112. Simms CL, Zaher HS. Quality control of chemically damaged RNA. *Cell. Mol. Life Sci.*2016; 73:3639-3653.
113. T. Hofer, C. Badouard, E. Bajak, J.L. Ravanat, Å. Mattsson, Cotgreave IA. Hydrogen peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA.*Biol. Chem.*2005; 386: 333-337.
114. Aas PA, Otterlei M, Falnes P, P, Vågbø CB, Skorpen F, Akbari M, Sundheim O, Bjørås M, Slupphaug G, Seeberg E, H.E. Krokan HE. Human and bacterial oxidative demethylases repair alkylation damage in both RNA and DNA.*Nature.*2003; 421: 859-863.
115. Tanaka M, Chock PB, Stadtman ER. Oxidized messenger RNA induces translation errors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*2006; 104: 66-71.
116. Shan X, Chang Y, Lin C. Messenger RNA oxidation is an early event preceding cell death and causes reduced protein expression. *FASEB J.*2007; 21: 2753-2764.
117. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L, and Krause KH. Severe Life Stress and Oxidative Stress in the Brain: From Animal Models to Human Pathology. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18: 1475–1490.

8.2.1 Diabetes - Estrés oxidativo- Neurodegeneración

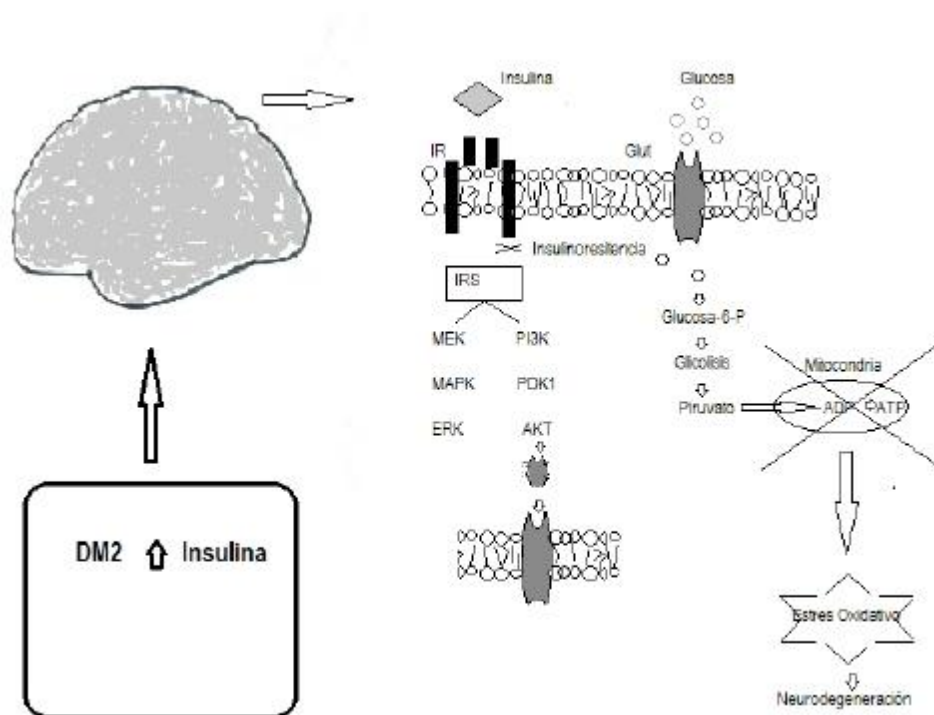
La encefalopatía diabética (ED) es una disfunción neurológica causada por la diabetes asociada a su duración. Miles y Root en el año 1922 describieron que la diabetes puede causar lesiones en el SNC y que ocasionarán una disfunción cognitiva. De Jong en el año 1950 propuso el concepto “encefalopatía diabética (ED)” (1). Wisse y col en un estudio clínico de cohortes sugirió que la atrofia cerebral se correlaciona de forma significativa y positiva con la diabetes tipo 2 (2). El deterioro cognitivo es una característica central de la ED, un metanálisis de 1,148,041 casos encontró que la diabetes duplicaba el riesgo de deterioro cognitivo (3).

En el estudio longitudinal de perfiles cognitivos en diabetes tipo 2 (DM2) se observó en los ancianos que la diabetes puede estar asociada con un menor rendimiento cognitivo (4). Lo cual también fue descrito en otros estudios señalándose una asociación entre DM2 y deterioro cognitivo con disminución de la memoria ya sea considerados como parte de la EA o como una forma clínica especial la ED (5-7). Morris y col señalaron que personas con deterioro cognitivo leve y normoglucemia tuvieron una mejor evolución en el tiempo que personas con hiperglucemia quienes presentaron signos de neurodegeneración progresiva durante los dos años de observación lo cual muestra la importancia del tratamiento precoz de la DM2 (8).

Repasando capítulos anteriores. Se observó en el SNC, que la insulina y el factor de crecimiento insulinosimil (IGF-1) regulan la homeostasis energética, la supervivencia neuronal, la longevidad, el aprendizaje y la memoria (9). Lo cual realizan mediante la unión a los receptores tirosina quinasa, el receptor a insulina (IR) y el receptor al factor de crecimiento insulinosimil (IGF-1R), que comparten funciones y un alto grado de identidad estructural (10). IR e IGF-1R tienen una amplia distribución cerebral con una mayor densidad en el bulbo olfatorio, hipocampo, hipotálamo y corteza, áreas cerebrales afectadas frecuentemente por neurodegeneración (11, 12). Al unirse al receptor generan cambios conformacionales llevándolo a la autofosforilación en residuos de tirosina en la subunidad β reclutando al sustrato-1 (IRS-1), que activa la vía fosfoinositol 3 quinasa (PI3K), involucrada en el mantenimiento de la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria además de sus efectos metabólicos (13) y la vía MAPK, responsable de la inducción de genes necesarios para el crecimiento neuronal, sinapsis, procesos de reparación y modulador de la plasticidad sináptica del hipocampo que subyace en el aprendizaje y la memoria (14).

En la DM2 el principal hecho fisiopatológico es la insulinoresistencia que se puede entender bioquímicamente como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina exógena o endógena para aumentar la captación y utilización de la glucosa en una persona o población normal (15). Constituye un trastorno periférico (16) y central (17) de la DM2 con posterioridad aparecerá la falla de la célula beta y la disminución en la producción o ausencia de insulina.

Así, la hiperinsulinemia crónica que ocurre en la primera fase de la enfermedad por la insulinoresistencia periférica ejercerían una influencia negativa sobre la cognición especialmente la memoria y la velocidad del procesamiento, asociado a una regulación negativa de los receptores de insulina (IR) en la barrera hematoencefálica y el consiguiente transporte de insulina reducido al cerebro. La falta de interacción entre insulina y su receptor lleva a un aumento de la fosforilación inhibidora sobre el sustrato del receptor de insulina 1/2 (IRS1/2) en Ser312, 616 y 636 que cual impacta negativamente en la activación de la vía fosfoinositol tres quinasa (PI3K) y map quinasa (MAPK), ambas vías relacionadas con la plasticidad sináptica y la respuesta al estrés celular. La desactivación de la señalización de la insulina lleva a un transporte de glucosa alterado por la translocación reducida del transportador de glucosa en la membrana plasmática, promoviendo una alteración de los procesos mitocondriales asociados a la producción de ATP generando especies reactivas de oxígeno. Este deterioro mitocondrial lleva a un círculo vicioso donde se reduce aún más la producción de energía incrementándose las sustancias reactivas de oxígeno y el daño tisular (14).



Esquema que muestra la relación entre Diabetes-Cerebro- insulinoresistencia-estrés oxidativo y neurodegeneración (14).

Las especies reactivas de oxígeno/especies reactivas de nitrógeno (ROS/RNS) son el hecho fisiopatológico clave en la DM2 y están involucradas en el desarrollo y la progresión de la neurodegeneración (18). Debido a que el cerebro presenta niveles elevados de ácidos grasos peroxidables, una alta necesidad de oxígeno, escasez relativa de sistemas antioxidantes y riqueza en contenido de hierro, es muy sensible a ROS y RNS (19). De las poblaciones celulares del SNC las neuronas son las más susceptibles al daño oxidativo, el envejecimiento, las enfermedades relacionadas con la edad, lo cual contribuye a la alteración del equilibrio entre la generación de ROS/ defensa antioxidante, originando daño molecular y tisular con el consiguiente deterioro cognitivo (20).

8.2.2 Posibilidades Terapéuticas

Con una población mundial que envejece, la incidencia de la diabetes aumenta; por lo que el daño atribuido a la diabetes en la función cognitiva es una amenaza a la independencia funcional y la calidad de vida. Esto determina que sea necesario un reconocimiento y tratamiento oportuno. Es fundamental la prevención de la obesidad y la disglucemia mediante una adecuada nutrición y actividad física. Cuando aparece la elevación de la glucemia y los ácidos grasos es menester el control metabólico precoz y adecuado.

8.2.2.1 Antioxidantes el Resveratrol

El resveratrol es un flavonoide que modula el factor de transcripción NF- κ B, inhibe la isoenzima CYP1 A1 del citocromo P450; suprime la expresión y la actividad de las enzimas ciclooxigenasas y modula la apoptosis mediada por Fas/Fas- p53. El resveratrol desencadena la apoptosis de las células T activadas y suprime el factor de necrosis tumoral α , interleucina 17 (IL-17) y otras moléculas proinflamatorias, y por lo tanto es beneficioso en las enfermedades autoinmunes. Además, el resveratrol inhibe la expresión del factor-1 α inducible por hipoxia y el factor de crecimiento endotelial vascular, lo que explica su acción eficaz contra el cáncer. Estimula liberación y producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que está involucrado en la patogénesis de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, en la cual se encuentran bajos niveles de este factor neurotrófico. BDNF protege contra las acciones citotóxicas de alloxan, streptozotocin y benzo (a) pireno, aumenta la

producción de lípidos antiinflamatorios, lipoxina A4, cuyos niveles son bajos en diabetes mellitus. Por lo tanto, el resveratrol puede aumentar la producción de lipoxina A4. El resveratrol modula la microbiota intestinal e influye en la proliferación y diferenciación de las células madre. Estas acciones pleiotrópicas del resveratrol pueden explicar la multitud de sus acciones y beneficios a nivel cerebral y especialmente en la encefalopatía diabética (21, 22).

8.2.2.2 Fármacos antidiabéticos y Estrés oxidativo

Lamentablemente los fármacos antidiabéticos como la metformina, las sulfonilureas, las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) no lograron reducir el riesgo de desarrollar EA o restablecer el deterioro observado en el aprendizaje y la cognición.

Dentro de las opciones terapéuticas aún todavía a modo experimental, la administración intranasal de insulina es un método no invasivo y conveniente que dirige rápidamente la terapéutica al SNC, eludiendo la barrera hematoencefálica minimizando la exposición sistémica, cuando se administra por esta vía no tiene efectos sobre la glucemia (23). La administración de insulina intranasal fue capaz de mejorar el recuerdo de la memoria de retraso asociado con los niveles cambiados de CSF A β 42 y la relación de proteína tau a A β 42 (24). Las experiencias con personas diabéticas son prometedoras como lo demuestran los trabajos de: Zang y col quienes evaluaron los efectos agudos de la insulina intranasal en la conectividad funcional cerebral en estado de reposo en adultos mayores con DM2. Este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó los efectos de una sola dosis de 40 UI de insulina o solución salina en 14 sujetos diabéticos y 14 controles. La conectividad funcional en estado de reposo entre la región del hipocampo se cuantificó mediante una resonancia magnética funcional (fMRI) en 3Tesla. Después de la administración de insulina, los pacientes diabéticos demostraron una conectividad en estado de reposo aumentada entre las regiones del hipocampo y la corteza frontal medial (CFM) en comparación con el placebo (tamaño del grupo: derecha, $P = 0.03$) y otras regiones. En el grupo placebo, el grupo con diabetes tuvo una menor conectividad entre la región del hipocampo y la CFM comparado con los sujetos control (tamaño del grupo: derecha, $P=0.02$), pero en grupo con insulina, la conectividad con CFM fue similar a la de los sujetos no diabéticos. La conectividad en estado de reposo se correlaciona con el rendimiento cognitivo. Así, la administración intranasal de insulina puede modificar la conectividad funcional entre las regiones cerebrales que regulan la memoria y los comportamientos cognitivos complejos (25). En el trabajo de Novak y col se observó que la administración de insulina intranasal parece segura, no afecta el control sistémico de la glucosa y puede proporcionar mejoras agudas de la función cognitiva en pacientes con DM2. Los cambios inducidos por la insulina intranasal en la función cognitiva pueden estar relacionados con la vasodilatación en las regiones cerebrales anteriores, como la corteza insular que regula el rendimiento de la tarea relacionada con la atención (26). Se necesitan estudios más amplios para identificar los efectos a largo plazo y los predictores de la respuesta cognitiva positiva al tratamiento con insulina intranasal. Hay una serie de trabajos experimentales que proporciona datos fundamentales sobre el efecto antiestres de la insulina intranasal. Moreira y col. observaron en el cerebro de ratas tratadas con estreptozotocina (STZ), que el aporte de la insulina (5-20 UN/kg, durante 4 semanas) evitó la disminución de la eficacia de la fosforilación oxidativa mitocondrial impidiendo el aumento de las especies reactivas de oxígeno, preservó la función neuronal, evitó la disminución de la viabilidad neuronal mediada por ROS y disminuyó la muerte celular por necrosis o apoptosis (27). La insulina inhibió la oxidación lipídica y proteica por ascorbato/Fe $^{2+}$ y la disminución de los niveles de GSH/GSSG (28). En otro trabajo se vio que las neuronas corticales de rata tuvieron un efecto neuroprotector de la insulina contra el daño mediado por ROS asociado al aumento en la captación y metabolismo de la glucosa, el aumento de los niveles de energía y adenosina intracelular, la formación de ácido úrico y una disminución en la adenosina extracelular, que reducirían la actividad facilitadora de los receptores de adenosina (29). Se determinó que la insulina prevenía la glicoperoxidación por la ROS y RNS disminuyendo la expresión de hexoquinasa-II en las neuronas corticales de rata, e impidió la expresión disminuida de Bcl-2, la expresión aumentada de caspasa-3 y la fragmentación del ADN causada por estrés oxidativo (30). Así se obtuvieron datos firmes de que la activación de IR/IGF-1R estimula la vía PI3K / Akt e inhibe las vías de señalización de GSK-3 β , modificando: la defensa antioxidante neuronal,

el metabolismo de la glucosa, la síntesis proteica y que se puede disminuir la apoptosis (31,32).

8.2.2.3 Agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP-4

El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) es una incretina secretada por las células L del intestino delgado distal estimulada por el alimento que llega a esta porción del intestino. A nivel del aparato digestivo estimula la producción de insulina, inhibe la génesis de glucagón, promoviendo fundamentalmente la absorción de la glucosa y lípidos y a nivel central participa en la regulación del metabolismo y tiene efectos neuroprotectores (33).

Los pacientes con DM2 tienen un riesgo de deterioro cognitivo acelerado y demencia. Además, su riesgo de accidente cerebrovascular aumenta y su resultado después del accidente cerebrovascular es peor que en aquellos sin diabetes. Las terapias basadas en incretinas son una clase de agentes antidiabéticos que son de interés en relación con estas complicaciones cerebrales de la diabetes. Se disponen dos clases: los agonistas del péptido similar al glucagón-1 (sintéticos) y los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4. Independientemente de sus efectos hipoglucemiantes, las incretinas también tienen efectos beneficiosos directos o indirectos en el cerebro. En relación con la demencia, en particular la enfermedad de Alzheimer, y el accidente cerebrovascular en pacientes con DM2. Estudios experimentales sobre la EA encontraron efectos beneficiosos en incretina sobre la cognición, la plasticidad sináptica, el metabolismo de amiloide- β y la proteína tau asociada a microtúbulos. Los estudios preclínicos en el accidente cerebrovascular demostraron una mejoría funcional, una reducción del volumen del infarto, propiedades neuroprotectoras y neurotróficas (34).

Los efectos neuroprotectores de exendina-4 también se demostraron en las neuronas corticales y en las células SH-SY5Y en las que disminuyó la muerte celular inducida por A β y peróxido de hidrógeno, observaron que, tanto GLP-1 como exendin-4 aumentaron la viabilidad de las neuronas en condiciones de alto nivel de glucosa o estrés oxidativo in vitro e in vivo en modelo de ratas con STZ lograron una mejoría de la memoria y rendimiento cognitivo en ratas tratadas (35).

Kimura y col observaron que, GLP-1 promovió la fosforilación de PI3K, Akt y mTOR, así como la regulación al alza de GCLc y la restauración del desequilibrio redox (36). Los inhibidores de PI3K (LY294002), Akt (Akt-I) y mTOR (rapamicina) redujeron la regulación positiva de GCLc inducida por GLP-1 y su protección contra la apoptosis de PC12 inducida por MG (36).

Liraglutide, en un estudio clínico prospectivo de dos meses de duración llevado adelante en pacientes con DM2, sumado a metformina mejoró el estrés oxidativo así como las concentraciones de grelina plasmática y HO-1(37). También se encontró que liraglutida, tiene acción neuroprotectora en varios modelos experimentales. Zhu y col demostraron que liraglutida en un modelo de rata de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO) disminuyó el volumen del infarto, mejoró los déficits neurológicos, disminuyó la hiperglucemia relacionada con el estrés sin causar hipoglucemia, inhibió la apoptosis celular al reducir el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mejoró la función mitocondrial en neuronas bajo la privación de glucosa de oxígeno (DAG) in vitro y MCAO in vivo. Reguló positivamente la fosforilación de la proteína quinasa B (AKT) y las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) e inhibió la fosforilación de la quinasa c-jun-NH2-terminal (JNK) y p38. Así, liraglutida ejerce una acción neuroprotectora contra la apoptosis inducida por la isquemia a través de la reducción de las ROS y la activación de las rutas PI3K / AKT y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), tiene potencial terapéutico para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, especialmente aquellos con DM2 o hiperglucemia por estrés (38).

Lixisenatide, un agonista efectivo del receptor GLP-1 (GLP-1R) con una vida media mayor, fue autorizado en la UE como tratamiento para la DM2. Cai y col. estudiaron el efecto en las alteraciones inducidas por A β en el aprendizaje espacial y la memoria de ratas, descubrieron que el tratamiento con lixisenatida : (a) previno eficazmente alteraciones cognitivas inducidas por A β ; y (b) inhibió la activación de GSK3 β inducida por inyección de A β , aumento la fosforilación de Ser9 y disminuyó la fosforilación de Tyr216 (39).

Los fármacos que inhiben la DPP-4, como: la sitagliptina, la saxagliptina y la vildagliptina, poseen efectos neuroprotectores. D'Amico y col observaron que sitagliptina: (i) contrarrestaron la alteración de la memoria en una prueba contextual de condicionamiento al miedo; (ii) aumentó los niveles cerebrales de GLP-1; (iii) produjo reducciones significativas del estrés nitrosativo y la inflamación

cerebral; y (iv) redujo el número final y área de depósitos de β APP y A β en ratones APP/PS1 (40).

Saxagliptina produjo una reversión completa de los déficits cognitivos atribuidos a la disminución de la carga amiloide, fosforilación de tau e inflamación en el cerebro de las ratas con ED inducidas por STZ, resultados consistentes con la noción de que la saxagliptina tiene propiedades neuroprotectoras (41). En el mismo modelo animal, vildagliptina (2.5, 5 y 10 mg/kg, para 30d) promovió una mejoría dependiente del tiempo en la retención de memoria y una atenuación dependiente de la dosis de A β , fosforilación de tau y marcadores inflamatorios y niveles de GLP-1 incrementados (42).

8.2.3 Referencias

1. De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1950; 111:181–206.
2. Wisse L. E., de Bresser J., Geerlings M. I., Reijmer Y. D., Portegies M. L., and Brundel M. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. *J. Neurol. Sci.* 2014; 344:32–36.
3. Gudala K., Bansal D., Schifano F., Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J. Diabetes Investig.* 2013; 4: 640–650.
4. Sano M, Zhu CW, Grossman H, Schimming C. Longitudinal Cognitive Profiles in Diabetes: Results From the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data. *J Am Geriatr Soc.* 2017 ;65:2198-2204.
5. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996; 39:1392–1397.
6. Ronnema E, Zethelius B, Sundelof J, Sundstrom J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008; 71:1065–1071.
7. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P and Hill-Briggs F. Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests Within Domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014 ; 20: 278–291.
8. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2014; 35:585–589.
9. Banks WA, Owen JB, and Erickson MA. Insulin in the Brain: There and Back Again. *Pharmacol Ther.* 2012 ; 136: 82–93.
10. Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, Yamanaka D, Shibano T, Yonezawa MS, Yu B, Chida K, Takahashi S. The Novel Functions of High-Molecular-Mass Complexes Containing Insulin Receptor Substrates in Mediation and Modulation of Insulin-Like Activities: Emerging Concept of Diverse Functions by IRS-Associated Proteins. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 73.
11. Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. *Current Alzheimer research*. 2009; 6:213–223.
12. Plum L, Schubert M, Bruning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16:59–65.
13. Horwood JM, Dufour F, Laroche S, Davis S. Signalling mechanisms mediated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt cascade in synaptic plasticity and memory in the rat. *Eur J Neu-*

roschi. 2006; 23:3375–3384.

14. Butterfield DA, Di Domenico F, and Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842: 1693–1706.
15. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition, consequences, Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal. German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2001;109(Suppl 2): S135–148.
16. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *European journal of pharmacology*. 2013; 719:170–179.
17. Ewan C. McNay, Ph. D. and Andrew K. Recknagel. Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol Learn Mem*. 2011; 96: 432–442.
18. Dominguez RO, Marschoff ER, Gonzalez SE, Repetto MG, Serra JA. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2012; 98:68–74.
19. Schiavone S, Jaque V, Trabace L, and Heinz K. Severe Life Stress and Oxidative Stress in the Brain: From Animal Models to Human Pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18: 1475–1490.
20. Butterfield DA, Sultana R. Redox proteomics: understanding oxidative stress in the progression of age-related neurodegenerative disorders. *Expert review of proteomics*. 2008; 5:157–160.
21. Diaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR. Beneficial action of resveratrol: How and why?. *Nutrition*. 2016 ;32:174-8.
22. A. Veronica Witte, Lucia Kerti, Daniel S. Margulies and Agnes Flöel. Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34: 7862-7870
23. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH., 2nd Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci*. 2010; 99:1654–1673.
24. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012; 69:29–38.
25. Zhang H, Hao Y, Mano B, Novak P, Milberg W, Zhang J, Fang J and Novak V.. Intranasal Insulin Enhanced Resting-State Functional Connectivity of Hippocampal Regions in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015; 64: 1025–1034.
26. Novak V, Milberg W, Hao Y, Munshi M, Novak P, Galica A, Manor B, Roberson P, Craft S, and Abduljalil A.. Enhancement of Vasoreactivity and Cognition by Intranasal Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37: 751–759.
27. Moreira PI, Santos MS, Sena C, Seica R, Oliveira CR. Insulin protects against amyloid beta-peptide toxicity in brain mitochondria of diabetic rats. *Neurobiology of disease*. 2005; 18:628–637.

28. Duarte AI, Santos MS, Oliveira CR, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress in cortical neurons--involvement of uric acid and glutathione antioxidant defenses. *Free radical biology & medicine*. 2005; 39:876–889.
29. Duarte AI, Proenca T, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin restores metabolic function in cultured cortical neurons subjected to oxidative stress. *Diabetes*. 2006; 55:2863–2870.
30. Duarte AI, Santos P, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3 β signaling pathways and changes in protein expression. *Biochimica et biophysica acta*. 2008; 1783:994–1002.
31. Duarte AI, Santos P, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3 β signaling pathways and changes in protein expression. *Biochimica et biophysica acta*. 2008; 1783:994–1002.
32. De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Viola KL, Zhao WQ, Ferreira ST, Klein WL. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106:1971–1976.
33. de Graaf C, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, Ahn JM, Liao J, Fletcher MM, Yang D, Brown AJH, Zhou C, Deng J, and Wang MW. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein–Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*. 2016; 68: 954–1013.
34. Groeneveld ON, Kappelle J, and Geert Jan Biessels GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016 ;7: 5–16.
35. Chen S, Liu AR, An FM, Yao WB, Gao XD. Amelioration of neurodegenerative changes in cellular and rat models of diabetes-related Alzheimer's disease by exendin-4. *Age*. 2012; 34:1211–1224.
36. Kimura R, Okouchi M, Fujioka H, Ichiyanagi A, Ryuge F, Mizuno T, Imaeda K, Okayama N, Kamiya Y, Asai K, Joh T. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects against methylglyoxal-induced PC12 cell apoptosis through the PI3K/Akt/mTOR/GCLc/redox signaling pathway. *Neuroscience*. 2009; 162:1212–1219.
37. Rizzo M, Abate N, Chandalia M, Rizvi AA, Rosaria V., Gammazza AM, Barbagallo I, Isenovic ER, Banach M, Montalto G, and Volti G. Liraglutide Reduces Oxidative Stress And Restores Heme Oxygenase-1 and Ghrelin Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 ; 100: 603–606.
38. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y, Ruan Y, and Xu A. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Sci Rep*. 2016; 6: 26859.
39. Cai HY, Holscher C, Yue XH, Zhang SX, Wang XH, Qiao F, Yang W, Qi JS. Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid beta protein-induced impairments in rats. *Neuroscience*. 2014

40. D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Abbatecola AM, Ferraraccio F, Rossi F, Paolisso G. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Experimental gerontology*. 2010; 45:202–207.
41. Kosaraju J, Gali CC, Khatwal RB, Dubala A, Chinni S, Holsinger RM, Madhunapantula VS, Muthureddy Nataraj SK, Basavan D. Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2013; 72:291–300.
42. Kosaraju J, Murthy V, Khatwal RB, Dubala A, Chinni S, Muthureddy Nataraj SK, Basavan D. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2013; 65:1773–1784.

Capítulo 9 Envejecimiento y Cerebro

9.1 Introducción

La encefalopatía diabética como la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis del hipocampo, u otras enfermedades neurodegenerativas son más frecuentes en los adultos mayores. Diferenciar los procesos normales de los patológicos constituye un auténtico desafío.

Hasta hace poco tiempo, casi todos los neurocientíficos pensaban que el cerebro inexorablemente pierde neuronas con la edad, lo que en última instancia conduce a serias dificultades cognitivas. Pero cada vez hay más pruebas de que en los cerebros normales (a diferencia de las personas con neurodegeneración), la neocorteza, el área del cerebro que rige gran parte de la cognición humana, puede no experimentar grandes pérdidas neuronales. En cambio, las disminuciones cognitivas que ocurren con el envejecimiento normal pueden deberse a cambios más sutiles, como la pérdida de mielina y la disminución de los neurotransmisores o sus receptores (1).

El envejecimiento cerebral es un proceso biológico complejo asociado con disminuciones en las funciones sensoriales, motoras y cognitivas (2). Es un proceso fisiológico normal cuando se desarrolla sin la aparición de enfermedades concurrentes hablamos de “envejecimiento exitoso”. Sin embargo, con la edad avanzada, se ha postulado la posibilidad de que las personas sufran demencia, como consecuencia de ese proceso fisiológico asociado con una pérdida de conectividad intracerebral de alrededor del 40% (3) Aunque estos datos están abiertos a discusión y también se refieren claramente a una edad muy avanzada, que de hecho está en el límite superior de la longevidad humana, sin embargo, revelan la relación íntima entre la edad y la enfermedad.

9.2 Magnitud, patrón y momento del cambio

Con el envejecimiento se observa una reducción en las habilidades cognitivas como velocidad mental (4), función ejecutiva (5) y memoria episódica (6). Otras permanecen como: las habilidades verbales y el conocimiento del mundo (7). Existe un desacuerdo sobre si los cambios longitudinales en adultos mayores reflejan procesos continuos que comienzan en la edad adulta o si los cambios comienzan en la mediana edad o más. Y si los cambios observados en estudios transversales reflejan un cambio real continuo dentro de las personas o surgen de artefactos metodológicos (8). Los estudios transversales pueden sufrir efectos de cohorte y sesgos de reclutamiento entre los grupos de edad. Por ejemplo, la mayoría de los estudios se basan en muestras de conveniencia donde puede haber diferencias sistemáticas en el reclutamiento y aceptan participar en la investigación a edades más tempranas y mayores. Así, los jóvenes participantes a menudo son estudiantes universitarios, los participantes de mediana edad tienen más probabilidades de estar desempleados o subempleados y los participantes mayores pueden ser reclutados en centros para personas mayores. El grupo de mayor edad puede estar sesgado por los participantes motivados para ser voluntarios debido a las preocupaciones sobre sus capacidades cognitivas, o, solo los adultos mayores que funcionan mejor se presentan voluntariamente o son aceptados en el estudio debido a criterios estrictos de exclusión. Por lo tanto, estos tres grupos de edad pueden diferir en características críticas, lo que puede afectar las trayectorias estimadas de edad. Esto se conoce como covarianza entre la edad y el sesgo de muestreo.

Los estudios longitudinales, no se ven afectados por este sesgo y pueden medir el cambio en el tiempo dentro del grupo. Tienen limitaciones que pueden influir en los resultados, como el desgaste selectivo y los efectos de prueba-reprueba que pueden ser mayores que el cambio a lo largo del tiempo pocos estudios longitudinales muestran la edad completa de adultos, lo que impide las estimaciones de las tasas de cambio en función de la edad (9).

Se llegó a un consenso de que la memoria episódica, disminuye a partir de la edad de 50-60 años (10). En un interesante estudio, las trayectorias longitudinales en la memoria episódica se mapearon durante 15 años en más de 1500 participantes del estudio Betula (11), utilizaron un mo-

delo que asocia patrones de efectos aleatorios, dividieron a los participantes en grupos en términos de cambio de memoria: mantenedores (18%), aquellos que mostraron una disminución típica de edad (68%) y disminuciones (13%). La actividad física, ser mujer y vivir con alguien aumentó la probabilidad de ser un mantenedor, una educación más baja, no ser empleado y ser hombre aumenta la probabilidad de ser un descendiente. Los autores corrigieron la función de reducción de memoria de edad para los efectos del desgaste selectivo, lo cual reveló un declive en la memoria episódica con el aumento de la edad (8).

9.3 Estructura cerebral, perdida neuronal más allá del mito

Según estudios realizados en los decenios de 1950 a 1980, se informó y en general se pensaba que el cerebro al envejecer normalmente pierde cantidades de neuronas cada día después de los 30 años de edad (12) así a los 60 años un adulto tendría la mitad de las neuronas con la cuales nació. Los informes de esta “caída neuronal” con envejecimiento normal proporcionaron una perspectiva deprimente para los octogenarios: se pensaba que la pérdida de neuronas era la causa de la demencia senil, y se pensaba que la demencia senil era una parte inevitable del envejecimiento. En este contexto, el trabajo cuantitativo innovador y diligente de Haug y colegas (1984) demostró que los estudios que indicaban una pérdida constante y significativa de neuronas en el cerebro con envejecimiento normal eran defectuosos (13). La contracción de los cerebros después de la fijación depende de la edad de la persona y, en consecuencia, los volúmenes de referencia de los cerebros de las personas mayores difieren de los de los cerebros más jóvenes. Cuando esto se tuvo en cuenta, hubo muy poca o ninguna pérdida normal de neuronas en la mayoría de las partes del cerebro (13-15). El nuevo punto de vista, es que el declive mental no es un destino inevitable. El concepto erróneo del grado de pérdida neuronal en cerebros con envejecimiento normal tuvo profundas implicaciones más allá de la calidad de vida para los octogenarios: complicó y retrasó la investigación de las causas del problema real: la pérdida patológica de neuronas en la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas (15, 16).

Si podemos observar una reducción en el volumen cerebral a lo largo del tiempo, con disminuciones anuales del orden de 0.2-0.5% (17). A nivel de la corteza cerebral hay un cambio longitudinal significativo pero con una heterogeneidad sustancial entre las regiones (18). Los lóbulos frontales se consideran vulnerables a los cambios de edad (19), las áreas temporales experimentan reducciones en el tiempo de similar magnitud a los frontales (20). A nivel del hipocampo se reportaron porcentajes de tasas anuales de atrofia de 0,79% a 2,0% (18,21) y de 0.3% a 2.4% para la corteza entorrinal (18, 21). Las reducciones de volumen cortical se encuentran en la mayor parte de la superficie del cerebro, con tasas de cambio anuales de alrededor del 0,5% en la mayoría de las regiones (8).

9.4 Factores asociados a los cambios estructurales del cerebro

El envejecimiento es un proceso endógeno, progresivo y nocivo que no parece estar programado genéticamente, sino ser el resultado de diversos eventos moleculares que llevan a una acumulación de proteínas, lípidos, hidratos de carbono ADN dañados y altamente tóxicos para las células (22, 23). El cual se debería a un aumento en los radicales libres de estrés oxidativo y la inestabilidad mitocondrial, que resulta en una menor producción de ATP, menos energía disponible para el mantenimiento y la reparación del organismo (24).

La longevidad, referida a cuánto tiempo continuará el proceso de envejecimiento, es parcialmente regida por genes que promueven mecanismos moleculares que controlan la actividad antioxidante y el mantenimiento y la reparación del daño inducido por los radicales libres (22). Y el aumento en la longevidad que estamos presenciando dependería de los genes que se activan durante el envejecimiento por características del estilo de vida y las proteínas codificadas por estos genes (25, 26.)

Los factores del estilo de vida serían cruciales porque pueden determinar qué tan saludable envejeceremos, manteniendo una vida independiente durante el envejecimiento. Un punto clave en nuestra sociedad, y el objetivo que estamos tratando de lograr a través del campo de la biogerontología, es cuánto tiempo podemos envejecer “con gracia” y participación emocional plena en la vida (27).

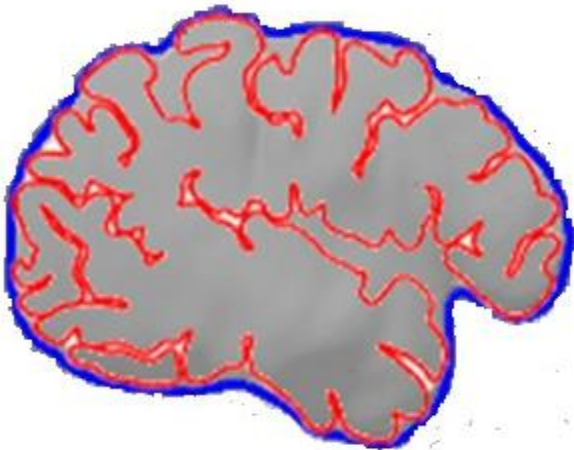
Se demostró que la restricción calórica y el ejercicio físico aeróbico no solo promueven el en-

vejecimiento saludable cerebral, sino que también ralentizan la progresión de enfermedades neurodegenerativas, como la EA y el Parkinson (28-30).

9.5 Mediciones cerebrales, girificación y envejecimiento

Las neuroimágenes especialmente la resonancia nuclear magnética y la tomografía axial computada nos han permitido observar en los adultos mayores una atrofia cerebral progresiva. Es importante comprender las relaciones entre el área de la superficie cortical, la girificación y el grosor. El área superficial mostró fuertes disminuciones relacionadas con la edad, particularmente pronunciadas en las cortezas dorsomediales prefrontal, lateral temporal y fusiforme, independientemente del volumen total de materia blanca (31). La girificación puede definirse como un proceso por el cual el cerebro sufre cambios en la morfología de la superficie para crear surcos y giros (31). Representa el plegamiento de la corteza cerebral, que aumenta el área de la superficie cortical y, por lo tanto, el número de neuronas en un volumen de cráneo limitado (33,34). Puede representarse con el índice de girificación (GI): una relación entre el área total de la superficie cortical y el área de una superficie exterior que rodea suavemente la corteza (35) (fig1). El área de superficie regional y GI se relacionan positivamente. Sin embargo, se correlacionaron negativamente con el grosor, lo que indica una creciente arealización local y girificación con un espesor cortical decreciente. Sugerimos que este patrón de “estiramiento cortical” regional refleja el principio filogenético de maximizar el área de superficie y la girificación en lugar de aumentar el grosor para facilitar la conectividad cerebral y el desarrollo funcional (31).

Fig. 1 Esquema de la Girificación (33)



Línea roja: contorno interno, azul: contorno externo

Índice de Girificación (GI) = $\frac{\text{Área del Contorno Interno}}{\text{Área del Contorno externo}}$

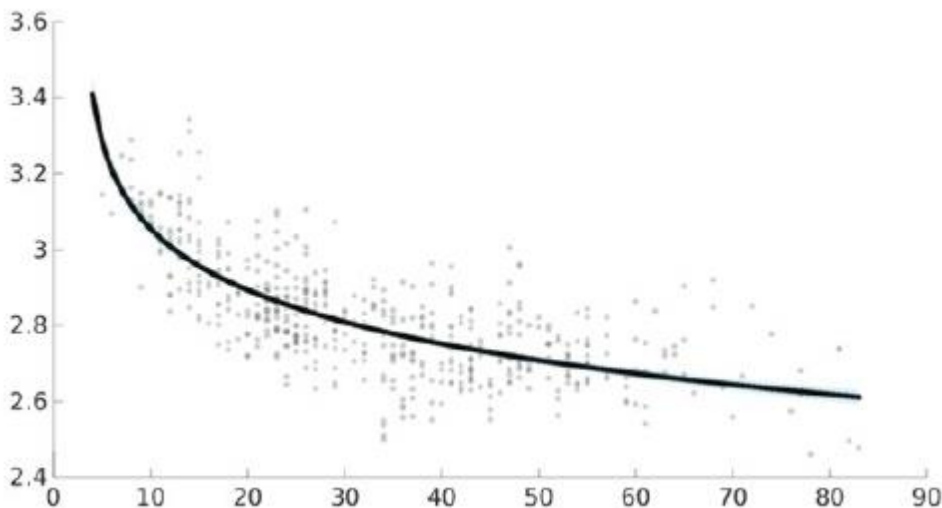


Fig. 2 Trayectoria del índice de girificación durante el desarrollo normal y el envejecimiento.
 (A) La trayectoria del índice de gyrificación no lineal para sujetos sanos. La trayectoria está ajustada con $GI = a + b * \ln(\text{edad} + c)$, donde $a = 3.4000$, $b = -0.1746$ y $c = -2.9991$. El área delgada de color gris claro a lo largo de la línea negra indica la confianza del ajuste del 95% de la trayectoria (33).

Así el GI aumenta con la masa cerebral en todas las especies (36) y disminuye durante el envejecimiento saludable en humanos (33, 37), independientemente del área de superficie regional, con los efectos más fuertes lateralmente, que se extiende desde la circunvolución angular en todas las direcciones. El área de superficie regional y el GI se relacionan positivamente, pero, ambas medidas se correlacionaron negativamente con el grosor, lo que indica una creciente arealización local y girificación con un espesor cortical decreciente. El GI Fig 2 disminuyó de forma no lineal desde la edad de 4 a 83 y este proceso podría modelarse con una función logarítmica de la edad (31,33).

9.6 Metabolismo de la Glucosa en la normalidad y la enfermedad de Alzheimer

La glucosa es el principal sustrato metabólico cerebral, su oxidación produce la cantidad de energía necesaria para el normal funcionamiento. El cual puede estudiarse in vivo mediante la tomografía de emisión de positrones (PET) utilizando el trazador 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) (FDG-PET)(38). El consumo cerebral de glucosa, y por lo tanto la captación cerebral de 18F-FDG, se correlacionan con la actividad neuronal, aumenta con la actividad y disminuye en condiciones de privación sensorial (39). Las variaciones metabólicas ocurren a nivel de las conexiones sinápticas, estimándose que la demanda energética de la neurotransmisión y eventos relacionados excede el 80% del consumo energético cerebral total (40). Las conexiones neuronales se llevan a cabo principalmente por las sinapsis glutamérgicas excitadoras, que representan la mayoría de las sinapsis corticales (39). Normalmente, los valores de la tasa metabólica cerebral para la glucosa son alrededor de 15 micromol/min/100 g para la sustancia blanca, y alrededor de 40-60 micromol/min/100 g para la sustancia gris. La captación de 18F-FDG suele ser homogénea y simétrica, pero hay áreas de actividad superior en los ganglios basales, los campos oculares frontales, la corteza cingulada posterior y la corteza visual. Y una actividad metabólica relativamente baja en la corteza temporal media. Durante el envejecimiento, la tasa metabólica cerebral global de glucosa disminuye progresivamente un 12-13% entre las edades de 20 y > 70 años. El envejecimiento saludable se asocia con un hipometabolismo cortical leve de los lóbulos frontales, en particular la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsolateral y medial, y la corteza orbitofrontal. Las reducciones metabólicas relacionadas con la edad también se observan en la ínsula, los lóbulos temporales (particularmente el polo temporal y la corteza temporal lateral) y los lóbulos parietales, zonas corticales motoras primarias, cortezas occipitales (particularmente áreas visuales y corteza cingulada posterior), precúneos, lóbulos temporales mesiales (hipocampo, amígdala y circunvolución parahipocámpica). El tálamo, putamen, pálido y cerebelo son las regiones menos afectadas por la edad (38,41)

El estudio del metabolismo de la glucosa es útil en procesos neurodegenerativos como la EA. Dukart y col observaron en base a los datos de FDG-PET y resonancia nuclear magnética estructural (sMRI) en 80 pacientes con EA y 79 gerontes sin EA los cambios relacionados con la edad y los síntomas asociados con la EA, observándose hipometabolismo de glucosa dependiente de la edad y los síntomas en regiones temporales, parietales, precuneales y una red más extensa de atrofia en regiones del hipocampo, temporal, parietal, occipital y caudado estos cambios fueron mayores en los estudios con FDG-PET en comparación con sMRI (42).

9.7 Metabolismo de la Glucosa en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 se asocia con disfunción neuronal años antes del deterioro cognitivo perceptible. Wood y col estudiaron el impacto de la DM2 en la activación cerebral durante la codificación de la memoria en 22 gemelos de 60 años discordantes para DM2 de 60 años reclutados del Australian Twin Registry (ATR), se sometieron a resonancia magnética funcional (fMRI) durante una tarea de codificación de memoria, pruebas cognitivas y estructurales observaron que la DM2 se asoció

con una activación reducida en las regiones temporoparietales del hemisferio izquierdo, incluida la circunvolución angular, la circunvolución supramarginal y la circunvolución temporal media (43).

Se observó una alteración en la red neuronal en la DM2 cuando se evaluó la red de modo predeterminado (DMN) en personas con DM2. Se compararon personas con DM2 ($n = 10$, edad = 56 ± 2.2 años, glucosa plasmática en ayunas [FPG] = 8.4 ± 1.3 mmol/L, HbA1c = $7.5 \pm 0.54\%$) con personas no diabéticas de edad ($n = 11$, edad = 54 ± 1.8 años, FPG = 4.8 ± 0.2 mmol/L) mediante la resonancia magnética funcional en reposo para evaluar la conectividad funcional entre las regiones DMN. También se evaluó el volumen, la cognición y la sensibilidad a la insulina del hipocampo mediante el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Los sujetos control mostraron correlaciones más fuertes en comparación con los pacientes con DM2 en la DMN entre el cíngulo posterior y la circunvolución temporal central bilateral ($\beta = 0,67$ frente a $0,43$), la circunvolución frontal derecha inferior e inferior izquierda ($\beta = 0,75$ frente a $0,54$) y el tálamo izquierdo ($\beta = 0.59$ vs. 0.37) sin diferencias grupales en la cognición o el tamaño del hipocampo. En pacientes con DM2, el HOMA-IR se correlacionó inversamente con la conectividad funcional en la circunvolución frontal inferior derecha y precúneo mostrando una conectividad funcional reducida en el DMN en comparación con los sujetos de control asociado con resistencia a la insulina (44).

La DM2 afecta la estructura y la función cerebral manifestándose como atrofia cerebral y deterioro cognitivo. La insulina intranasal es una intervención pensada en el tratamiento del deterioro cognitivo. Zhang y col evaluaron los efectos agudos de la insulina intranasal en la conectividad funcional cerebral en estado de reposo en adultos mayores con DM2, mediante un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la prueba de concepto evaluó los efectos de una sola dosis de 40 UI de insulina o solución salina en 14 sujetos diabéticos y 14 controles. La conectividad funcional en estado de reposo entre la región del hipocampo y la red de modo predeterminado (DMN) se cuantificó mediante una resonancia magnética funcional (fMRI) en 3Tesla. Luego de administrar insulina, los pacientes diabéticos mostraron una conectividad en estado de reposo aumentada entre las regiones del hipocampo y la corteza frontal medial (MFC) comparado con el grupo placebo (tamaño del grupo: derecha, $P = 0,03$) también el grupo con diabetes tuvo una conectividad menor entre la región del hipocampo y el MFC en comparación con los sujetos control (tamaño del grupo: derecha, $P = 0.02$), pero en los tratados con insulina, la conectividad fue similar a la de los sujetos control. Recordamos que la conectividad en estado de reposo se correlaciona con el rendimiento cognitivo. Una sola dosis de insulina intranasal aumenta la conectividad funcional en estado de reposo entre las regiones del hipocampo y las regiones múltiples de DMN en adultos mayores con DM2. Así la administración intranasal de insulina puede modificar la conectividad funcional entre las regiones cerebrales que regulan la memoria y el comportamiento (45).

Vemos como la DM2 es una patología compleja con afectación cerebral progresiva que sin tratamiento lleva a la demencia

9.8 Cambios corticales regionales con el envejecimiento: desarrollo y evolución

Las reducciones corticales son relativamente globales en el envejecimiento normal, no estando limitadas a regiones específicas. Pero, se observó heterogeneidad, identificándose las áreas fronto-temporales propensas a los efectos del envejecimiento lo cual estaría asociado a que las regiones de maduración tardía son más vulnerables a los cambios de edad (46). Varias teorías vinculan procesos de desarrollo y envejecimiento en humanos. Un modelo postula, que la degeneración cerebral saludable relacionada con la edad refleja el desarrollo, con áreas del cerebro que se desarrollarán más tarde y se degenerarán más temprano. Douaud y col en un análisis basado en la variación estructural cerebral de 484 participantes sanos (8-85 años) reveló una red transmodal en gran parte, pero no solo, cuyo patrón de vida de cambio relacionado con la edad apoya este modelo de desarrollo y duplicación envejecimiento. Esta red de regiones cerebrales, que se desarrolla relativamente tarde durante la adolescencia, muestran una degeneración acelerada en la vejez en comparación con el resto del cerebro, caracteriza áreas de mayor vulnerabilidad a procesos de desarrollo y envejecimiento poco saludables, como la esquizofrenia y la EA (47).

9.9 Cambios estructurales específicos- Las Espinas Dendríticas

Las espinas dendríticas de las neuronas piramidales son protuberancias delgadas que emergen de las dendritas, que son los sitios de la mayoría de las sinapsis excitatorias en la corteza cerebral estableciendo al menos una sinapsis glutamatérgica excitatoria (48) así los cambios en el número de espinas dendríticas influiría en las funciones corticales celulares y del SNC. Tanto el número como su densidad en diferentes áreas corticales y presentan variaciones que pueden reflejar diferencias funcionales características de cada área cortical. De esta manera, se informó una diferencia de 2 veces en la densidad dentro de la neocorteza del ratón, mientras que entre las áreas corticales de los primates, incluidos los humanos, esta diferencia puede ser hasta 10 veces (49). Existe una correlación entre los parámetros morfológicos y funcionales de las espinas, el volumen de la columna dendrítica se asocia con el área de la densidad postsináptica, el número de receptores postsinápticos y el grupo de transmisores listos para ser liberados (50), mientras que la longitud del cuello de la columna es proporcional al grado de aislamiento bioquímico y eléctrico de la columna desde su dendrita matriz (51). También demostró que las espinas más grandes pueden generar mayores corrientes sinápticas que las espinas más pequeñas (52). Por lo cual son elementos claves en el aprendizaje, la memoria y la cognición.

Las espinas dendríticas son sensibles a la edad, mostrando cambios en la densidad de la espina durante el desarrollo y la vida (50,53). Vemos que mientras que las neuronas sobreviven y su número se conservan en gran medida en el envejecimiento normal, se producen sutiles modificaciones morfológicas en las dendritas. Kabaso y col examinaron los cambios morfológicos relacionadas con la edad en dos tipos de neuronas piramidales en la corteza prefrontal de macacos (CPF) que participan en circuitos de memoria de trabajo. Las neuronas de la corteza temporal superior forman proyecciones “largas” a la CPF y proyecciones “locales” dentro de la CPF. La homeostasis de masa dendrítica global, medida por escala tridimensional, se conservó con el envejecimiento en ambos tipos de neuronas. Las densidades de la columna dendrítica, sus diámetros, las longitudes y la ramificación se redujeron en las dendritas apicales de las neuronas de proyección larga al envejecer, pero solo los parámetros de la columna se alteraron en las neuronas de proyección local. De esta forma el voltaje se redujo significativamente con el envejecimiento en las dendritas apicales de ambas clases de neuronas, comprometiendo la actividad requerida para la memoria de trabajo llevando a una disfunción de la CPF relacionada con el envejecimiento (54). En una línea de trabajo asociada Petanjek y col estudiaron el desarrollo postnatal y las alteraciones de la duración de la vida en las dendritas basales de la capa cortical III y las neuronas piramidales de la capa V caracterizándose por un crecimiento dendrítico rápido durante los primeros meses posnatales. Así al nacer, las neuronas piramidales de la capa V tenían árboles dendríticos más grandes y más complejos que los de la capa III; pero un mes luego del nacimiento, ambas clases neuronales tuvieron un grado similar de crecimiento dendrítico. Luego de un período de más de un año de reordenamiento dendrítico fino, las neuronas piramidales de capa III desarrollaron un segundo período de crecimiento dendrítico, comenzando al final del segundo año continuado hasta el tercer. En ese período, el árbol dendrítico de las neuronas piramidales de la capa III se extendió más que el de las neuronas piramidales de la capa V. De esta forma, las neuronas piramidales de la capa IIC mostrarían un patrón bifásico de desarrollo dendrítico postnatal. Durante, el período de la infancia hubo un aumento transitorio en el tamaño de los somas de células piramidales, más pronunciado para las neuronas en la capa III. Estos cambios estructurales ocurrieron tanto durante el período de desarrollo cognitivo rápido en niños en edad preescolar como en el período de maduración cognitiva prolongada durante la infancia, la pubertad y la adolescencia (55). Lo cual también fue observado por Benavides-Piccione y col quienes analizaron más de 8900 espinas dendríticas individuales reconstruidas en 3D a lo largo de las dendritas apicales y basales de las neuronas piramidales de la capa III en la corteza cingulada de 2 humanos masculinos (de 40 y 85 años), mediante inyecciones intracelulares de Lucifer Amarillo en tejido fijo. Que reveló una importante reducción en la densidad de la columna dendrítica en el grupo de mayor edad, se perdieron espinas pequeñas y cortas de dendritas basales y largas espinas de dendritas apicales, independientemente de la distancia desde el soma (56).

Estos cambios que se producen al envejecer podrían ser irreversibles ahora bien la biología presenta proceso de plasticidad. En un experimento llevado adelante en animales de experimentación por Kougias y col mediante la administración del nutraceutico beta-hydroxy-beta-methylbutyrate

lograron disminuir los efectos del envejecimiento en las dendritas (57). Lo cual abre una puerta a que estos procesos puedan ser modulados y lograr conservar y recuperar los cambios dañinos del organismo.

9.10 Envejecimiento normal versus enfermedad de Alzheimer: ¿cómo saber la diferencia?

La demencia relacionada con la edad generalmente tiene un inicio lento y gradual, con atrofia manifiesta años antes de los síntomas clínicos (58). Las tasas de atrofia cerebral total difieren entre los individuos con envejecimiento normal y aquellos diagnosticados con deterioro cognitivo leve (DCL) y la enfermedad de Alzheimer (EA) (59). Estudios recientes han demostrado que el patrón espacial de la atrofia neocortical asociada con el envejecimiento normal vs patológico no es uniforme y puede depender del grado de gravedad de la enfermedad, el patrón de atrofia en AD no es aleatorio, sino que generalmente evoluciona lentamente, siguiendo una ruta específica que involucra primero la corteza entorrinal y el hipocampo, luego se extiende a las áreas de asociación en las regiones parietal medial, lateral temporal y frontal, afectando finalmente a todas las regiones de corteza (59,60). McDonald y col examinaron las tasas longitudinales de atrofia neocortical regional durante 1 año en 137 controles sanos y 335 pacientes con EA en diferentes etapas de deterioro clínico, las tasas de atrofia anual demostraron una alta sensibilidad a los cambios cerebrales sutiles en la EA pudiendo discriminar entre los grupos mejor que las medidas cerebrales basales (61). El cambio en las tasas de atrofia puede ser útil para evaluar la eficacia de los agentes terapéuticos modificadores de la enfermedad (62). En el envejecimiento normal, se observa atrofia leve en las regiones prefrontal y parietal con una preservación relativa de la neocorteza posterior, en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), las tasas de atrofia son mayores en las regiones del lóbulo temporal medial, diseminándose a otras regiones corticales a lo largo de un gradiente posterior a anterior con niveles crecientes de deterioro clínico. Aquellos con EA leve mostraron una tasa más rápida de atrofia en todas las regiones temporales, frontales, cinguladas y occipitales, mayores tasas de atrofia dentro de las circunvoluciones precentral y poscentral con una relativa preservación de las regiones pericalcarinas. Las tasas de atrofia aumentaron a lo largo de la neocorteza con el aumento de la gravedad de la enfermedad, el deterioro no fue constante en todas las regiones fue mayor en la región del lóbulo temporal medio ($t_{471} = 2.01$, $p < 0.05$), incluida la corteza entorrinal ($t_{471} = 4.69$, $p < 0.01$) y corteza fusiforme ($t_{471} = 2.67$, $p < 0.01$). Mientras que las regiones occipitales mostraron un cambio mínimo entre los grupos, las tasas de atrofia dentro del lóbulo temporal lateral y el hipocampo parecían constantes a través de los niveles de severidad de la enfermedad (61).

La atrofia generalizada de la sustancia gris cerebral en pacientes con EA, incluyendo ventrículos agrandados y volumen disminuido del hipocampo (63). Hace que se preste menor atención a los cambios de la sustancia blanca, la hipótesis de cascada amiloide sugería que la degeneración axonal surge como resultado de la degeneración Walleriana (64). Pero, la estrecha asociación de la afectación de la proteína tau con la integridad axonal y con los síntomas cognitivos de EA sugiere que los cambios de la sustancia blanca pueden ocurrir independientemente y tal vez antes de los cambios en la materia gris (65). Mayo y col en un estudio longitudinal utilizando técnicas de difusión de tensión de imagen de la base de datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer examinaron: los cambios microestructurales de la sustancia blanca dentro del grupo en individuos con EA y controles sanos al inicio y el primer año; y las diferencias microestructurales entre grupos en individuos con EA y controles sanos en ambos momentos revelaron que las personas con EA y controles sanos tenían una anisotropía fraccional reducida (FA) y una difusividad media (DM) ampliadas con cambios en el cíngulo hipocampal exclusivo del grupo EA y que los controles sanos y los individuos con EA tenían FA menor y DM más alta en el cíngulo hipocampal, así como el cuerpo calloso, cápsula interna y externa; corona radiata; radiación talámica posterior; fascículo longitudinal superior e inferior; fascículo fronto-occipital; giro cingulado; fornix; fascículo uncinado; y tapetum. Lo cual indica la sensibilidad de los daños de la sustancia blanca en la EA (65).

9.11 Neuroplasticidad en el cerebro envejecido

El envejecimiento se asocia con la pérdida progresiva de la función en múltiples sistemas, que

incluyen sensibilidad, cognición, memoria, control motor y afecto. Se pensó que el declive funcional es inevitable porque al ser una consecuencia directa del desgaste de la estructura cerebral con el tiempo. Surgió una perspectiva alternativa basada en trabajos experimentales la cual, sostiene que a medida que las personas envejecen, los procesos de plasticidad cerebral dominan el funcionamiento cerebral. Cuatro factores centrales (horarios reducidos de actividad cerebral, procesamiento ruidoso, control modulador debilitado y aprendizaje negativo) interactúan para crear una espiral descendente autoreforzante de la función cerebral degradada las cuales promueven cambios plásticos en el cerebro que resultan en una mejora sustancial en la función y/o recuperación de las pérdidas funcionales (66). La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso para responder a estímulos intrínsecos y extrínsecos mediante la reorganización de su estructura, función, y conexiones. Es a la vez un sustrato de aprendizaje y memoria y un mediador de respuestas a la atrición y lesión neuronal (plasticidad compensatoria). Es un proceso continuo en reacción a la actividad y la lesión neuronal implica la modulación de procesos estructurales y funcionales de dendritas, axones y sinapsis. Constituye una propiedad intrínseca del cerebro a lo largo de la vida (67,68).

Los elementos estructurales que participan en la plasticidad incluyen la eficacia y remodelación sináptica, la sinaptogénesis, la extensión y remodelación de dendritas, la germinación axonal, la neurogénesis y el reclutamiento de células progenitoras neurales.

Las estructuras celulares relacionadas con la plasticidad son: sinapsis, axones, cuerpos celulares neuronales, dendritas, astrocitos, microglia y redes neuronales (69). Incluyen señalización intraneuronal, interneuronal e intercelular a través de la glía e implican moléculas de matriz extracelular, inmunoglobulinas, inhibidores asociados a mielina, receptores de tirosina quinasa, neurotróficos y factores de crecimiento, citocinas inflamatorias y neurotransmisores (70). Estos procesos están regulados por programas celulares e intercelulares que responden a demandas del medio ambiente e internas. Las mitocondrias, generan energía, regulan el Ca^{2+} subcelular y el estado oxidoreductor participando el control de los procesos de: diferenciación neuronal y sináptica, desarrollo de neuritas, liberación de neurotransmisores, remodelación dendrítica y emiten señales moleculares, en forma de: especies reactivas del oxígeno, proteínas y mediadores lipídicos que pueden actuar localmente o viajar a objetivos distantes (71-74).

Los cambios en la estructura dendrítica y la función neuronal están asociados al estrés. Yau y col estudiaron la proliferación celular en hipocampo de animales corredores tratados con diferentes dosis (baja: 30 mg/kg, moderada: 40 mg/kg, alta: 50 mg/kg) de corticosterona (CORT) durante 14 días. Se evaluó el aprendizaje y la depresión mediante pruebas laberinto acuático de natación forzada post tratamiento. Se observó que el tratamiento repetido con CORT ocasionó un comportamiento similar a la depresión y alteró el aprendizaje espacial asociado con: disminución de la proliferación celular en hipocampo y del factor neurotrófico cerebral (BDNF). Correr revertió estos efectos en ratas tratadas con dosis bajas o moderadas, y aumento la diferenciación neuronal y la densidad de las espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la zona CA3. Estos resultados indican que la remodelación dendrítica y la neurogénesis del hipocampo se asocian con la actividad física la cual disminuye el efecto del estrés (75).

El BDNF es una neurotrofina vital para la supervivencia, el crecimiento y el mantenimiento de las neuronas y la glía en los circuitos cerebrales que participan en la función emocional y cognitiva. La evidencia indica clínica y de investigación básica indican que los mecanismos neuroplásticos asociados al BDNF se alteran deletéreamente en la depresión en humanos y en modelos animales de estrés. Por el contrario, los tratamientos que mitigan los síntomas relacionados con la depresión como, los antidepresivos y la actividad física optimizan el BDNF en regiones cerebrales clave, promueven la salud neuronal y la recuperación de la función en circuitos relacionados con depresión y potencian la respuesta farmacoterapéutica (76).

9.12 Potenciación a largo plazo (LTP) como factor de la neuroplasticidad

Uno de los mecanismos en la génesis del aprendizaje es la generación de la potenciación a largo plazo (LTP en inglés) en los circuitos del hipocampo mediante el entrenamiento en el hipocampo, este fenómeno permanece activo durante toda la vida en el cerebro (77). Si bien las experiencias en animales no siempre son trasladables al ser humano muestran aspectos, celulares y moleculares

difícilmente observables en los seres humanos así Drulis-Fajdasz y col comprendiendo la importancia del metabolismo del glucógeno en los astrocitos en la regulación de la transmisión sináptica y la neuroplasticidad, investigaron, en cortes de hipocampo de ratas jóvenes (un mes) y envejecidas (20-22 meses), el impacto de la inhibición de la degradación de glucógeno en la LTP, la expresión de ARNm para las enzimas del metabolismo de glucógeno y la morfología de las espinas dendríticas. Observaron que, mientras que en el hipocampo joven, la inhibición de la fosforólisis del glucógeno interrumpe la fase tardía de la LTP en la vía colateral CA1 de Schaffer, en ratas ancianas, el bloqueo de la fosforilasa del glucógeno tiende a potenciarlo. La expresión génica de las enzimas claves del metabolismo energético, como la glucógeno sintetasa, la fosforilasa y la glutamina sintetasa, mostraron diferencias entre los grupos jóvenes y viejos y los cambios en la expresión de estas enzimas precedieron a los fenómenos de plasticidad (78).

9.13 Medios enriquecidos y neuroplasticidad

Los estudios conductuales, celulares y moleculares revelaron efectos positivos de ambientes enriquecidos en roedores, otras especies animales y humanos que proporcionaron conocimientos sobre los mecanismos de la plasticidad dependiente de la experiencia, incluida la neurogénesis adulta y la plasticidad sináptica. La demostración de que el inicio y la progresión de la enfermedad de Huntington en ratones transgénicos se retrasa por el enriquecimiento ambiental ha enfatizado la importancia de comprender los mecanismos asociados a esta terapia y la importancia de su difusión (79).

Los investigadores del Mayo Clinic Study of Aging investigaron el efecto de la edad, el sexo, el genotipo APOE4 y el enriquecimiento del estilo de vida (educación/ocupación, actividad cognitiva de la mediana edad y actividad física de mediana edad) en los niveles de biomarcadores de la EA (carga de β -amiloide cerebral a través del compuesto de Pittsburgh B PET y neurodegeneración a través de (18) fluorodeoxiglucosa (FDG) PET y RNM estructural). Se realizó en una población de personas con 70a o más sin demencia compuesta por 393 participantes (340 clínicamente normales, 53 con deterioro cognitivo leve), que tenían medidas cognitivas y de actividad física y al menos 2 estudios con biomarcadores de imágenes. Se dividieron los participantes en niveles de educación altos (≥ 14 años) y bajos (< 14 años). Para toda la cohorte y los 2 estratos educativos. Se observó que: la edad se asoció con el depósito de amiloide y neurodegeneración, el estado de APOE4 influyó solo en el depósito de amiloide y FDG, no en el volumen del hipocampo. En el estrato de educación superior y la actividad cognitiva se asociaron con menor depósito de amiloide en los portadores de APOE4. El estado de APOE4 se asoció con una menor captación de FDG en toda la cohorte y en los participantes con una educación más baja, pero no con la cohorte de educación superior. Concluyéndose que: hubo efectos mínimos del enriquecimiento del estilo de vida en los valores de los biomarcadores de EA. El enriquecimiento intelectual de por vida (educación, actividad cognitiva) se asociaron con menor depósito de amiloide en los portadores de APOE4 y que una mayor educación es protectora del efecto APOE4 sobre el metabolismo de la FDG (80). El concepto de "reserva cognitiva" (RC) ayuda a explicar datos epidemiológicos que indican que las personas que participaban en actividades mentales y físicas mediante educación, ocupación y recreación, tenían menor riesgo del desarrollo de EA y otras formas de demencia. Estudios conductuales, celulares y moleculares en animales (predominantemente ratones y ratas) revelaron efectos dramáticos de enriquecimiento ambiental, que implica niveles mejorados de estimulación sensorial, cognitiva y motora a través de la vivienda en entornos novedosos y complejos. Así, aumentar los niveles de ejercicio físico voluntario, a través del acceso ad libitum a las ruedas que corren, puede tener efectos significativos en el cerebro y el comportamiento. Se comparó modelos animales de trastornos cerebrales bajo condiciones de vivienda ambientalmente estimulantes y estándar, y esto proporcionó nuevos conocimientos sobre los moduladores ambientales y las interacciones genético-ambientales. La evidencia sugiere que el concepto de CR es relevante para el envejecimiento cerebral, las enfermedades neurodegenerativas y la demencia (81).

El estudio en gemelos es particularmente importante para establecer la importancia del medio en los procesos que afecta la salud es por ello que se realizó un estudio prospectivo de la demencia para dilucidar los mecanismos de factores de riesgo de enfermedad susceptibles de modificación y determinar si las actividades físicas y cognitivas en la mediana edad se asocian con un inicio tardío

o un riesgo reducido de demencia en los gemelos masculinos mayores. Para lo cual se recogió información de personas residentes de casas de familia y residencias de ancianos de los Estados Unidos. Se estudiaron 147 pares de gemelos masculinos que eran discordantes por la demencia o la edad de inicio de la demencia, miembros del Registro Gemelo de veteranos de la Segunda Guerra Mundial y del Registro Nacional de Investigación de la Academia Nacional de Ciencias, participantes en el Estudio de memoria en el envejecimiento de Duke Twins. La principal medida de resultado fue la demencia diagnosticada mediante el uso de una pantalla de dos etapas y una evaluación clínica completa. Se observó que una mayor actividad cognitiva en la mediana edad se asoció con una reducción del riesgo del 26% para el inicio de la demencia. Los efectos protectores fueron mayores en los gemelos monocigóticos, donde las influencias genéticas y de la vida temprana estaban más estrechamente controladas, y para actividades que a menudo eran de naturaleza cognitiva y social. La actividad cognitiva fue protectora entre los pares de gemelos monocigóticos portadores del alelo apolipoproteína E epsilon4, con una reducción del 30% del riesgo. La actividad física de la mediana edad no modificó el riesgo de demencia. Concluyéndose que: la participación en actividades cognitivas y socialmente atractivas en la mediana edad redujo el riesgo de demencia y EA en gemelos discordantes para el inicio, particularmente entre pares de gemelos con elevado riesgo genético, y podría ser indicativo de un entorno enriquecido (82).

El enriquecimiento medioambiental permite mejorar la capacidad funcional para lo cual Kahn y col llevaron adelante el siguiente trabajo en una unidad de neurorehabilitación. Un total de 103 participantes se asignaron al azar a un grupo de intervención ($n = 52$) que realizaba un programa de actividades ambientales enriquecido o un grupo de control ($n = 51$) que recibía la actividad habitual de sala. Se evaluó: Depresión mediante la Escala de estrés de ansiedad (DASS), deterioro cognitivo con: Escala de deterioro neurológico; Locus de control de salud multidimensional, escala de autoestima de Rosenberg, evaluación cognitiva de Montreal (MoCA); Medida de Independencia Funcional (FIM) y Euro-Calidad de Vida-5D. Las evaluaciones del cuestionario se realizaron al ingreso, el alta y 3 meses después del alta. RESULTADOS: La edad promedio fue de 62.5 años, el 63% eran varones; 53 tuvieron un accidente cerebrovascular y el resto tenía otras afecciones neurológicas. En comparación con los controles, el grupo de intervención mostró una mejora significativa al alta en: DASS: subescalas “total”, “depresión” y “estrés” ($p < 0,05$ para todos, con tamaños de efecto pequeño ($\eta^2 = 0,04-0,05$); MoCA ($p = 0.048$, $\eta^2 = 0.04$) y motor FIM (subescalas total y de “auto-cuidado”, “movilidad” ($p < 0.05$ para todos, con tamaños de efectos moderados, $\eta^2 = 0.0-0.08$). A los 3 meses de seguimiento, se mantuvieron diferencias significativas en la mayoría de los resultados secundarios en el grupo de intervención. La función y las actividades cognitivas mejoraron más en los participantes con accidente cerebrovascular. Así, un programa ambiental enriquecido puede producir mejoras significativas en la capacidad funcional y cognitiva en pacientes hospitalizados en comparación con los programas de rutina de la sala (83).

9.14 Genética, epigenética y neuroplasticidad

Para quienes recibimos nuestra formación de base hace ya algunos años y tenemos el concepto de medio ambiente y genética como campos separados nos cuesta comprender la estrecha relación entre medio ambiente y genética, es por eso que deseamos introducir una serie de trabajos que establecen la estrecha asociación entre estos temas.

Las enfermedades neurodegenerativas se asocian con problemas de aprendizaje y memoria. Mediante un modelo de ratón que permite la inducción temporal y espacial de la pérdida neuronal, se observó que el enriquecimiento ambiental restableció el comportamiento de aprendizaje y restableció el acceso a los recuerdos a largo plazo después de que la atrofia cerebral y la pérdida neuronal. El enriquecimiento ambiental se correlacionó con las modificaciones de la cromatina (aumento de la acetilación de la cola de histonas). Por otra parte, el aumento de la acetilación de histonas por los inhibidores de histonas deacetilasas indujo la germinación de las dendritas, un mayor número de sinapsis, y el comportamiento de aprendizaje restituido y el acceso a recuerdos a largo plazo. Estos datos sugieren que la inhibición de las desacetilasas de histonas podría ser una vía terapéutica adecuada para las enfermedades neurodegenerativas asociadas con el deterioro del aprendizaje y la memoria, y plantea la posibilidad de recuperación de los recuerdos a largo plazo

en pacientes con demencia (84).

Uno de los mecanismos moleculares implicados en el envejecimiento cognitivo es la metilación del ADN, una modificación epigenética conocida por ser un elemento clave en la formación de la memoria, el mantenimiento y la plasticidad sináptica. Utilizando el diseño gemelo, se realizó un estudio de asociación de epigenoma completo (EWAS) en una población de 486 gemelos monogóticos de mediana edad (edad media en el seguimiento de 65.9, DE = 6.1) y correlacionamos su metilación de ADN en sangre con su nivel (cruzamiento) y cambio en las capacidades cognitivas durante 10 años (análisis longitudinal). Identificamos varios sitios CpG en los que el funcionamiento cognitivo transversal se asoció con los niveles de metilación del ADN. Los loci principales identificados se localizaron en ZBTB46 ($p = 5.84 \times 10^{-7}$) y TAF12 ($p = 4.91 \times 10^{-7}$). Los análisis de enriquecimiento de KEGG de los hallazgos más asociados identificaron la “interacción Neuroactive ligando-receptor” como la vía más enriquecida ($p = 0,0098$). El cambio en el funcionamiento cognitivo durante 10 años se asoció con niveles de metilación del ADN en AGL4 ($p = 9.01 \times 10^{-7}$) y SORBS1 ($p = 5,28 \times 10^{-6}$), con el primer gen desempeñando un papel importante en la supervivencia neuronal y el segundo gen implicado antes en la enfermedad de Alzheimer y accidente cerebrovascular isquémico. Nuestros hallazgos apuntan a una asociación entre los cambios en la metilación del ADN de los genes relacionados con la supervivencia neuronal y el cambio del funcionamiento cognitivo en individuos que envejecen (85).

El reloj circadiano controla una gran variedad de respuestas neuronales, endocrinas, conductuales y fisiológicas en los mamíferos. Se ejerce en gran parte a nivel transcripcional en genes que se expresan de forma cíclica. Así una maquinaria transcripcional especializada basada en factores reguladores del reloj se organiza en bucles autorreguladores de retroalimentación que gobiernan una porción del genoma. Las oscilaciones de la expresión génica se asocian con eventos de la remodelación de la cromatina que proporcionarán plasticidad a la regulación circadiana. Las desacetilasas dependientes de NAD + SIRT1 y SIRT6 se relacionaron con el control circadiano de la expresión génica. Lo cual muestra que el epigenoma circadiano parece compartir vínculos íntimos con los procesos metabólicos celulares y posee plasticidad, observable en respuesta a los desafíos nutricionales. Otros remodeladores de cromatina han sido implicados en el control del reloj, incluida la histona H3K4 tri-metiltransferasa MLL1. Comprender el proceso generaría una nueva visión terapéutica frente a los cuadros de neurodegeneración y enfermedades metabólicas como la DM2 (86).

La respuesta frente a estímulos externos puede generar cambios genéticos en los seres biológicos ya que presentamos plasticidad conductual en respuesta a las interacciones sociales, y las interacciones sociales breves pueden dar forma al futuro paisaje social. Pero, los mecanismos moleculares que contribuyen a la plasticidad del comportamiento no están claros. Se pudo observar que el genoma responde dinámicamente a las interacciones sociales con múltiples ondas de transcripción asociadas con distintas funciones moleculares en el cerebro de los erisos macho, una especie famosa por su repertorio conductual y evolución. Algunas funciones biológicas alcanzaron su punto máximo poco después de un breve desafío territorial y luego disminuyeron, mientras que otras como la respuesta inmune tuvieron su máximo horas después. Se identificaron factores de transcripción que coordinan las ondas de transcripción asociadas con componentes de la plasticidad conductual. Utilizando H3K27Ac como un marcador de accesibilidad a la cromatina, se demostró que una breve intrusión territorial fue suficiente para causar cambios rápidos y dramáticos en el epigenoma. Al integrar los datos de expresión génica cerebral en el curso del tiempo con una red de regulación transcripcional, se vinculó la expresión génica a los cambios en la accesibilidad de la cromatina, revelándose una plasticidad epigenómica rápida en respuesta a una interacción social breve y consecuente (87-89).

9.15 Neurogénesis y neuroplasticidad

La neurogénesis es el proceso de producción de nuevas neuronas a partir de células madre neurales (NSC) para su integración en el circuito cerebral, que ocurre a lo largo de la vida en la zona ventricular-subventricular (V-SVZ) del ventrículo lateral y la zona subgranular (SGZ) del giro dentado del hipocampo relevante para la cognición (90,91). Sigue un proceso de varios pasos probablemente, cinco etapas: fases de proliferación, diferenciación, migración, selección e integración Fig 3 que se traduce por la aparición de los marcadores gliales fibrillares ácido protein, nestin, Pax6, NeuroD,

PSA-NCAM, doublecortin, TUC-4, Tuj-1, y calretinina (91-93).

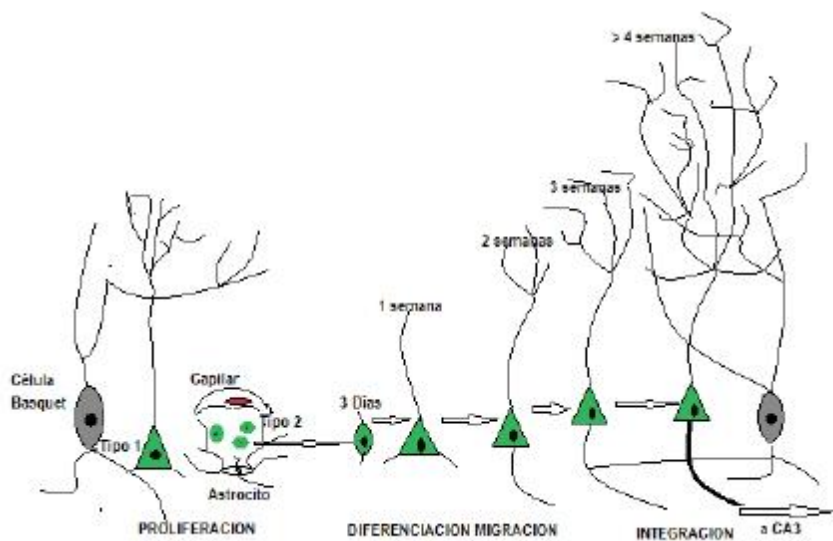


Fig 3 Esquema del desarrollo de las células granulares del giro dentado desde células madre hasta neuronas completamente maduras. Las nuevas neuronas surgen de dos poblaciones de células primitivas, las células de tipo 1 que se dividen lentamente, o células gliales radiales y las células progenitoras neurales de tipo 2 que se amplifican rápidamente. En las próximas semanas, las células se diferencian en neuronas, desarrollan arborizaciones dendríticas y proyecciones axónicas. Entre las 2 y 3 semanas de edad, las neuronas nuevas comienzan a recibir estímulos excitatorios de los axones de la vía cortical perforante, y entre 4 y 8 semanas, su fisiología y anatomía comienzan a acercarse a las de las neuronas maduras. Adaptado de Aimone y col (92).

Los estímulos que conllevan un aumento de la actividad neuronal estimulan la neurogénesis y aumentan la supervivencia de nuevas neuronas en el hipocampo adulto (93). La incorporación de las neuronas funcionales generadas en las redes neuronales existentes proporcionan una mayor capacidad para la plasticidad, favorecen la codificación y almacenamiento de los recuerdos, cuando esto falla comienzan procesos neurodegenerativos tipo EA. (94-96). Si bien la neurogénesis se produce durante toda la vida, su tasa disminuye con el envejecimiento (94). Así, las neuronas del bulbo olfatorio (otro sitio con actividad de neurogénesis), que se supone derivadas de los neuroblastos a través de la corriente migratoria rostral (RMS), al medirse los niveles de ^{14}C derivado de la prueba de la bomba nuclear en el ADN genómico, los datos sugirieron una neurogénesis postnatal limitada (97).

La disminución de la neurogénesis podría ser por la disminución intrínseca de la respuesta de las células madre neuronales a las señales ambientales estimulantes, una disminución o desaparición de estas señales ambientales o la acumulación de factores inhibidores (98). Propiedades intrínsecas de las células progenitoras neuronales, como el gen de la transcripción y la actividad de los telómeros cambian con la edad, lo que puede contribuir a la disminución de la neurogénesis. Kittappa y col (99) revisitaron los mecanismos moleculares responsables de la renovación neuronal de las células madre, presentes en nichos específicos y proporcionaron la noción novedosa de que incluso las células madre neuronales no diferenciadas desempeñan un papel en la regeneración de las neuronas y su función sináptica por mecanismos que van más allá del simple reemplazo celular (99). Estas células señalan rutas de supervivencia específicas.

Como factor estimulante se menciona la actividad física que causa un aumento en la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, un proceso que implementaría una forma de plasticidad (100,101).

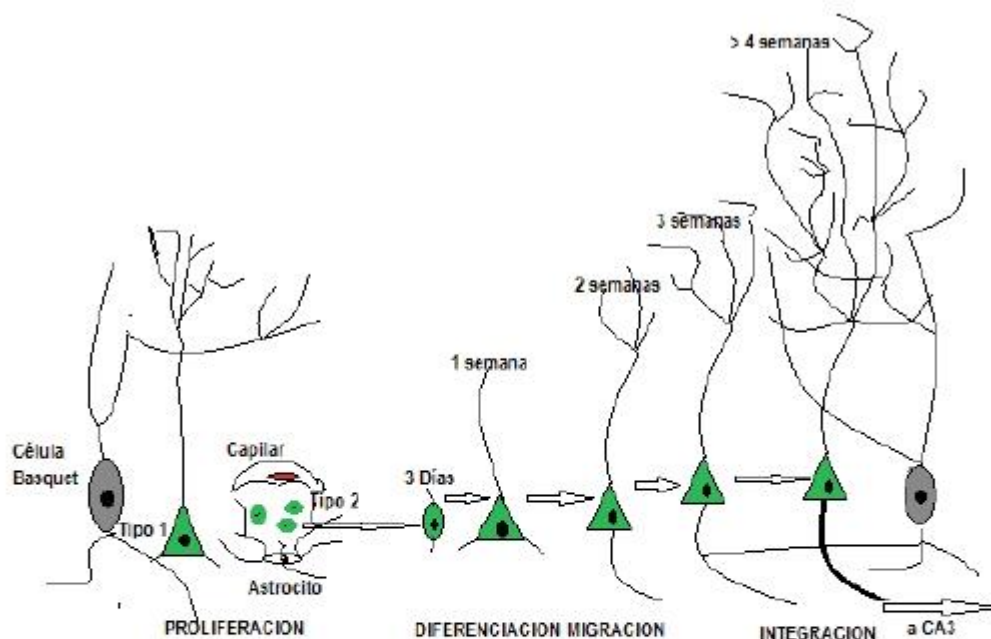
Las anomalías en la neurogénesis se han detectado en trastornos neurodegenerativos como AD. La generación de neuronas funcionales a partir de células madre neurales en el cerebro adulto es ampliamente aceptada por la comunidad de neurociencia. En mamíferos adultos, incluidos los humanos, el proceso de neurogénesis ha sido bien documentado en dos regiones del cerebro; la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subgranular en la circunvolución dentada del hipocampo. Algunas pruebas han indicado neurogénesis en otras regiones del cerebro de mamíferos adultos, como la neocorteza, el cerebelo, el cuerpo estriado, la amígdala y el hipotálamo. Estos descubrimientos cuestionan un dogma de larga data sobre la regeneración del sistema nervioso y proporcionan a la ciencia médica nuevas estrategias potenciales para aprovechar el proceso de neurogénesis para tratar discapacidades neurológicas y enfermedades neurodegenerativas. Lo que brinda un potencial

terapéutico en los dos trastornos neurodegenerativos más comunes, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer (102, 103). La afectación de la Neurogénesis se asocia con proteínas anómaleas como presenilin1, proteína precursora amiloide y sus metabolitos y las alteraciones en la fosforilación de la proteína tau que podrían interferir con la maduración y diferenciación neuronal (104).

9.16 Regulación de la Neurogénesis (visión simplificada)

La neurogénesis adulta ocurre durante toda la vida en regiones discretas del cerebro de los mamíferos y está estrechamente regulada a través de influencias ambientales extrínsecas y factores genéticos intrínsecos. Se identificaron varias vías de señalización cruciales para regular la autorenovación, la proliferación y la diferenciación de las células madre neurales, así como la migración y la integración funcional de las neuronas en desarrollo en el cerebro adulto. En los cuales participan mecanismos de señalización, incluidos Wnt, notch, y *shh*, mecanismos de crecimiento, factores neurotróficos, proteínas morfogenéticas óseas, neurotransmisores, factores de transcripción y moduladores epigenéticos. En un complejo entramado de ellos que lleva a la correcta ubicación de las células cerebrales y el cumplimiento de sus funciones (105).

EL SNC maduro tiene la capacidad de integrar poblaciones de nuevas neuronas. Este proceso recapitula características de la neurogénesis embrionaria, y varios factores intrínsecos y extracelulares, como factores tróficos y factores de transcripción, que desempeñan funciones similares en la regulación de la neurogénesis embrionaria y postnatal. La neurogénesis es un proceso secuencial en el que una célula madre neural quiescente radial (RGL) o Tipo-1 dentro de la zona subgranular del girodentado (SGZ) genera precursores proliferativos conocidos como células progenitoras intermedias de Tipo-2 (IPCs) que se comprometen con el destino neuronal como Tipo-3 neuroblastos y consecuentemente se diferencian en neuronas granulares maduras para integrarse en el circuito del hipocampo (106) (Fig. 3).



	Glia Radial Stem cell	Células progenitoras Intermedias	Neuronas Inmaduras	Neuronas Maduras Recientes
Wnt3		↑↑	↑↑	↑↑
Wnt7a	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Beta-Catenina	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
GSK3 Beta	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
sFRP3	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
DKK1	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓

Fig. 4 Papel de la vía Wnt en la neurogénesis del hipocampo adulto. (A) Un diagrama esquemático de la neurogénesis del hipocampo adulto se representa a través de la zona subgranular (SGZ) y la capa de células granulares (GCL) de la circunvolución dentada. Una célula precursora activada atraviesa distintas fases a medida que se diferencia y se integra con una morfología elaborada en el circuito; (B) El efecto de diferentes componentes de la vía de señalización Wnt canónica se muestra a través de diferentes etapas de la Neurogénesis. Adaptado de Hussaini (107).

Estas neuronas recién nacidas muestran distintas propiedades morfológicas y de excitabilidad que les permiten asumir roles en la codificación de la memoria y el comportamiento de aprendizaje (108). El microambiente circundante proporciona un nicho rico de señales reguladoras y factores de crecimiento que dirigen el desarrollo y la función de las neuronas recién nacidas tanto en condiciones normales como enfermas (109).

La señalización de Wnt en la neurogénesis adulta tiene un papel clave. Está altamente conservada en todas las especies, participa en la formación de tubo neural, el desarrollo de ganglios de la raíz dorsal y el desarrollo del cerebro medio (110). Controla la expresión génica a través de β -catenina. Activa la clase de receptores Frizzled (Fz) siete proteínas receptoras transmembrana que forman la clase primaria de receptores, mientras que la familia LRP de proteínas transmembrana actúan como correceptores (Logan y Nusse, 2004) Fig 5.

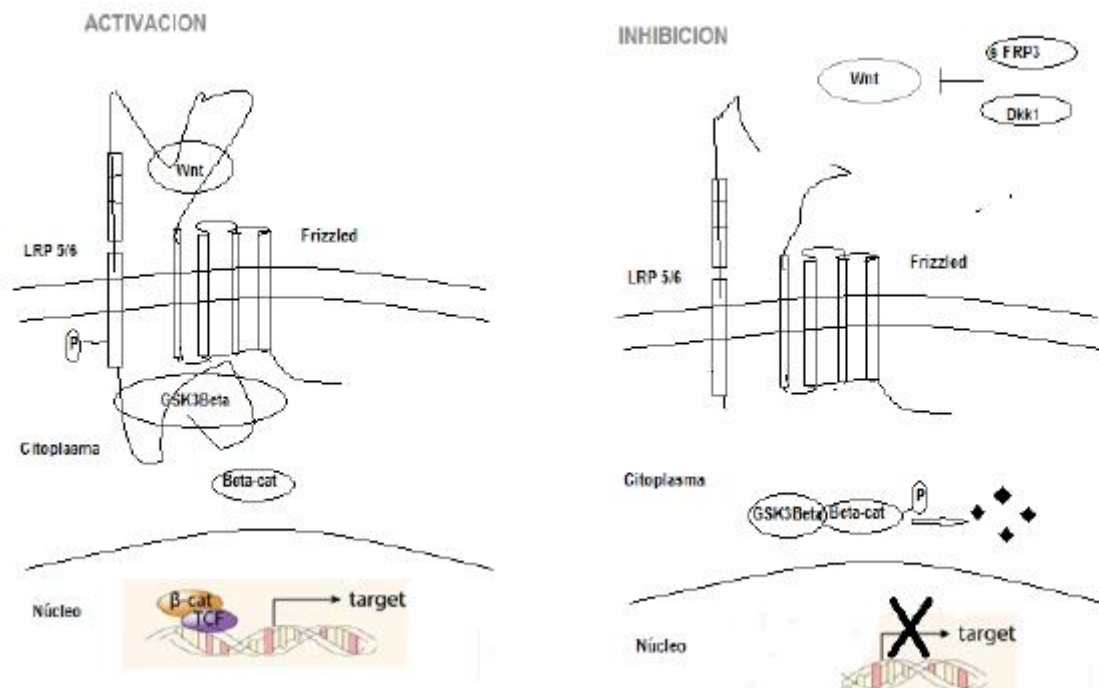


Fig. 5 Esquema de la vía canónica de Wnt/ β -catenina. El panel izquierdo muestra la ruta Wnt corriente abajo después de la estimulación por un ligando Wnt y la posterior translocación de β -catenina (β -cat) en el núcleo. El panel derecho muestra la ruta descendente después de la inhibición por antagonistas de Wnt y la posterior degradación proteasomal de la β -catenina. Adaptado de Hussaini (107).

Los receptores Fz y LRP5/6 trabajan juntos para unir el ligando y efectuar cambios cadena abajo en Dishevelled (Dvl), GSK3 β , poliposis coli adenomatosa (APC), Axin, CK1 y β -catenina (111). En ausencia del ligando Wnt, la β -catenina está fosforilada, ubiquitinilada y dirigida por los proteasomas para la degradación. Esta fosforilación es mediada por GSK3 β , un biomarcador clave en trastornos neuropsiquiátricos, el objetivo terapéutico de estabilizadores del estado de ánimo, como el litio (112). En presencia de un ligando de Wnt, la β -catenina se estabiliza posteriormente a medida que Dvl se fosforila después de la interacción con Fz y GSK3 β se recluta lejos de la β -catenina. La β -catenina estabilizada ahora puede translocarse en el núcleo y unirse a Tcf/Lef para promover la transcripción de los genes diana de Wnt. La familia de proteínas sFRP y DKK comprende antagonistas principales. Las proteínas sFRP3 median la inhibición a través de la unión a Wnt o al receptor Fz, mientras que la familia DKK se dirige a los receptores LRP5/6 (111). sFRP3 y DKK1 son factores cruciales que regulan la neurogénesis adulta, el comportamiento de ansiedad y la cognición (113) mientras que DKK3 se encuentra regulado negativamente en personas esquizofrénicas (114). Así la

activación de los genes target lleva al mantenimiento de las células madre, la maduración neuronal, la remodelación axonal, la morfogénesis dendrítica y la homeostasis del tejido adulto (115).

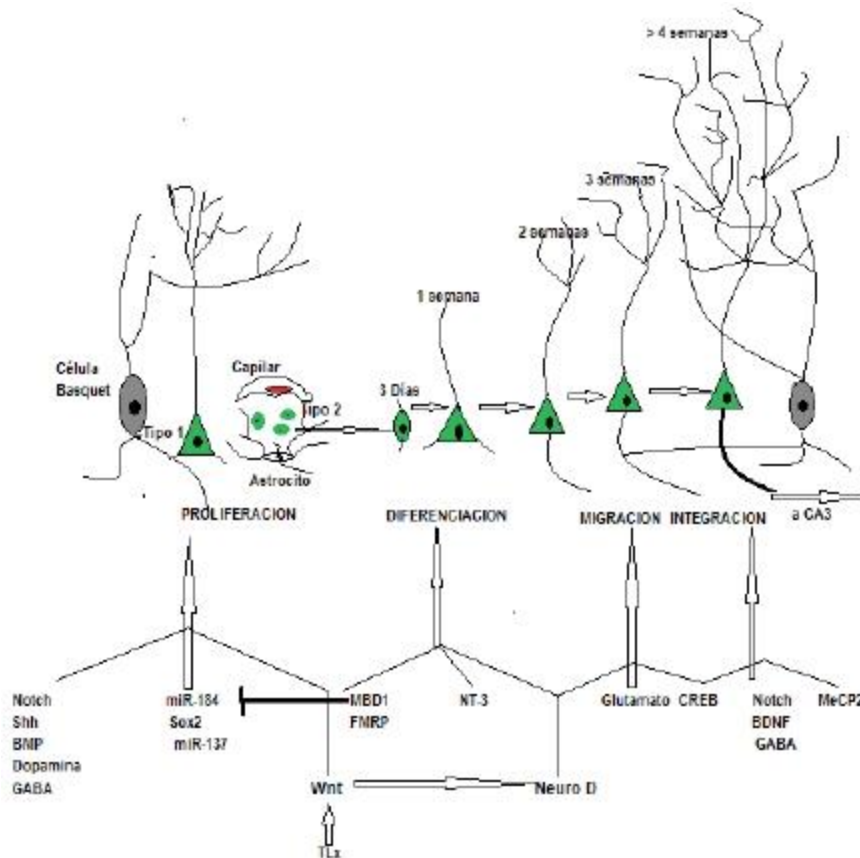


Fig. 6 Regulación de la Neurogénesis Adulta en el Giro Dentado del Hipocampo

Se muestra un diagrama esquemático que ilustra los pasos secuenciales que subyacen al proceso de neurogénesis en el hipocampo adulto. Se observa la transición de una célula de glía radial a una célula progenitora neural en la SGZ adulta, así como a etapas posteriores de diferenciación neuronal, maduración y migración. Adaptado de Faigle (105).

9.17 Estrés y neurogénesis hipocampal

La exposición al estrés es uno de los reguladores negativos más conocidos de la neurogénesis adulta (AN). Se asocia a los cambios de glucocorticoides endógenos y la inflamación. Los efectos del estrés agudo y leve sobre la AN son generalmente breves y pueden superarse rápidamente, la exposición crónica o formas más severas de estrés pueden inducir reducciones duraderas en la neurogénesis que, sin embargo, pueden ser superadas en parte por la exposición posterior al ejercicio, medicamentos dirigidos al sistema de estrés y algunos antidepresivos. La exposición al estrés, particularmente durante el período sensible de la vida temprana, puede (re) programar la plasticidad cerebral, en particular, en el hipocampo. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollar síntomas cognitivos o de ansiedad, comunes a enfermedades cerebrales como la demencia y la depresión, en las que se producen cambios de plasticidad, y puede requerirse una normalización de la neurogénesis para una respuesta y recuperación exitosa del tratamiento (116).

El estrés se define como cualquier demanda ambiental que excede la capacidad reguladora fisiológica de un organismo, en particular, durante situaciones de imprevisibilidad e incontrolabilidad (116). Hans Selye señaló que los efectos del estrés generalmente se perciben y evalúan primero a través del cerebro y luego se desarrollan de manera estereotípica. Por lo tanto, en respuesta a un factor estresante, varias señales convergen para orquestar juntas una respuesta integrada que “restablece” muchos procesos periféricos y centrales y permite que un individuo se adapte y, por lo tanto, restablezca y mantenga la homeostasis. No es una entidad única y se distinguen diferentes tipos. Los factores de estrés pueden ser de naturaleza psicológica, como en el caso de problemas interpersonales, financieros, familiares, una gran demanda psicosocial o relacionada con el trabajo, una pérdida de control o falta de información, lo que causa incertidumbre sobre el resultado futuro de una situación dada o evento (118). Los cambios físicos y más biológicos, como la pérdida severa de sangre o la deshidratación, las crisis metabólicas o la inflamación sistémica, también pueden provocar respuestas de estrés. El estrés puede estar asociado con la aparición de DM2, en la tercera edad comprenderlo tiene importantes implicancias sociales, ello llevo a Mutambudzi a realizar el siguiente estudio. Se evaluaron los efectos del estrés laboral en la salud de los adultos mayores en la fuerza laboral de EE.UU., se examinó la asociación longitudinal entre el estrés laboral medida por el desequilibrio esfuerzo-recompensa (ER) y la DM2 incidente durante un período de 7 años en adultos estadounidenses que trabajan a partir de los 50 años de edad. Se utilizaron los datos del Estudio de salud y jubilación 2006-2012 (n = 1932). La regresión de riesgos proporcionales de Cox se empleó para examinar si ER predijo la incidencia de DM2 en adultos mayores libres de diabetes al inicio del estudio. Se encontró un alto nivel de estrés en el trabajo (índice ER > 1.0) en participantes que trabajaron 55 horas o más a la semana (37.3%), no tenían cobertura de seguro (35.9%) y aquellos que trabajaban en empleos de cuello azul (34.4%). Los participantes con ER alta tuvieron un riesgo significativamente mayor de diabetes (HR = 1,33; IC del 95% = 1,04-1,69) en comparación con aquellos con ER baja, después del ajuste para predictores conocidos de diabetes de inicio en adultos. Así: El desequilibrio esfuerzo-recompensa se asoció con un mayor riesgo de incidencia de diabetes después de controlar otros factores predictivos conocidos, lo que sugiere un efecto independiente no mediado de los factores de estrés laborales (119).

De manera importante, las respuestas de estrés también ocurren después de estímulos gratificantes, “positivos” y/o apetitivos (por ejemplo, ganar una competencia, actividad sexual). Aunque a menudo no se consideran factores estresantes en términos clásicos, generalmente “negativos”, las respuestas fisiológicas que provocan pueden ser tan grandes como las observadas después de estímulos más aversivos.

9.17.1 Activación del eje Hipotálamo-Pituitario- Adrenal (HPA)

Se desencadena por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo paraventricular (PVN) que induce la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis, que a su vez libera glucocorticoides (GC) de la corteza suprarrenal. La regulación se produce por la retroalimentación negativa después de la unión de GC a mineralocorticoides de alta afinidad (AA) y receptores de glucocorticoides de baja afinidad (GRBA) (120). Los GRBA ayudan a mantener los niveles de GC dentro de los límites fisiológicos (121) y la expresión aberrante de GR se ha implicado en hipercortisolismo, resistencia al estrés, ansiedad y depresión (122). Además, los niveles plasmáticos de GC están bajo estricto control circadiano y ultradiano (123), que junto con GR y GR-AA determinan la sensibilidad al estrés (124).

Los GC afectan el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, la respuesta inflamatoria es una respuesta sistémica porque participación de muchos órganos y sistemas neuronales (120). Lo cual es relevante para el cerebro, en ya que las hormonas corticosteroides influyen en la memoria, el miedo y la atención. El estrés agudo generalmente es adaptativo, la exposición al estrés crónico puede causar un desequilibrio GRAA / GRBA o una baja regulación (125), puede alterar la retroalimentación del ejeHPA y producir una sobreexposición del cerebro y el cuerpo.

La gran cantidad de receptores de GRBA en el cerebro y particularmente en el hipocampo hacen que este participe a los cambios en las hormonas del estrés (126). El hipocampo de los roedores y humanohipocampo muestran una abundante expresión de GRBA y GRAA, en la zona CA1 y el giro dentado (DG) en neuronas y glia, aunque las MR están presentes en el hipocampo también su estimulación crónica, está implicada en trastornos relacionados con el estrés crónico, como el trastorno depresivo mayor y las reducciones asociadas en el volumen del hipocampo (127).

El estrés crónico afecta al hipocampo reduciendo su excitabilidad, la potenciación a largo plazo y la memoria (128). Y estructuralmente ocasiona reducción del volumen y cambios celulares, caracterizados por atrofia dendrítica y una tasa suprimida de neurogénesis adulta (126, 129).

9.17.2 Efecto Inhibitorio de estrés

El estrés ya sea producido por estresores psicosociales (130) o físicos (131) puede inhibir una o más etapas del proceso de neurogénesis (132). Ya sea la exposición al estrés agudo o crónico se pueden suprimir la proliferación (133). Si el estrés es de acción breve y controlada en un medio enriquecido y gratificantes puede aumentar la neurogénesis a través de la dopamina (134).

El estrés no solo reduce la proliferación y la neurogénesis en muchas especies diferentes, también puede desplazar las células madre neurales de la diferenciación neuronal y en su lugar “redirigirlas” hacia la generación de oligodendrocitos (135).

Las hormonas suprarrenales glucocorticoides (GCH, corticosterona en roedores y cortisol en el hombre) se consideran la principal vía común que es instrumental en la mediación de los efectos del estrés en la producción de nuevas neuronas, aunque sean liberadas por diferentes estímulos (136). La administración exógena de GC a animales tiene efectos similares sobre la proliferación celular, la diferenciación neuronal y la supervivencia celular, así como sobre la producción de respuestas de oligodendrocitos y microglia (137). Estas acciones se pueden prevenir bloqueando la liberación de GC de la glándula suprarrenal, o bloqueando los GR u otros parámetros de HPA usando, por ejemplo, antagonistas de CRH (138). Así tras una exposición de 3 semanas a múltiples factores de estrés impredecibles, un tratamiento breve con el antagonista de GR mifepristona normalizó la reducción de la neurogénesis hipocámpica (139).

El estrés ralentiza la diferenciación neuronal, por la regulación positiva de los marcadores que detienen el ciclo celular, la expresión de marcadores neuronales inmaduros, los cambios en los árboles dendríticos de las neuronas granulares, estaría mediado por una inhibición en la expresión de BDNF (140). La reducción en la supervivencia probablemente también involucre microglia disminuyendo su capacidad de respuesta (Sierra et al., 2010, Hinwood et al., 2012, Morris et al., 2013) y su activación produce liberación de citoquinas inflamatorias que afectan las células madres de la zona subventricular (142).

En algunos modelos de estrés psicosocial, los niveles de GC permanecen elevados a largo plazo, ocasionando estrés crónico que tiene mayores efectos inhibitorios sobre la neurogénesis (143).

El estrés afecta la función de los neurotransmisores implicados en la regulación de la neurogénesis: ácido γ -aminobutírico (GABA) (108), serotonina (145), noradrenalina (146), acetilcolina (147) y dopamina posiblemente asociado con la anhedonia (148). Los cambios que genera modifican sistemas como: el endocannabinoides (149), opioides, óxido nítrico, neuropéptidos y esteroides gonadales, que explicaría la falta del deseo sexual (153). Reduce la expresión de factores de crecimiento y neurotróficos, como BDNF, factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) (154), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y crecimiento endotelial vascular, factor (VEGF) (155).

La actividad física tiene un efecto paradójico, ya que incrementa la neurogénesis, el estado de ánimo y el nivel de GC (144). Lo cual estaría relacionado con fenómenos de estrés beneficioso en ambiente enriquecidos y agradables (134).

9.18 Depresión y Neurogénesis

De acuerdo a la hipótesis neurotrófica una disminución en la producción de células nerviosas, especialmente neuronas se relaciona con la depresión (156). Esta hipótesis se basa en pruebas pre-

clínicas de que el estrés suprime la neurogénesis del hipocampo, clínicamente, se observó que los acontecimientos vitales estresantes precipitan la depresión en individuos vulnerables (157) y aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren depresión tienen una desregulación del sistema HPA (158). En segundo lugar, la experiencia adquirida en el manejo de diferentes antidepresivos, que elevan la neurogénesis del hipocampo después de la administración crónica, lo que es paralelo al curso temporal de la aparición de efectos terapéuticos clínicos en seres humanos (todavía faltan más pruebas contundentes) y animales (159-161).

En los cuadros depresivos se observa un deterioro en el aprendizaje declarativo, la memoria y una menor flexibilidad cognitiva (162) y al ser estudiados RNM, se observó que las personas deprimidas tienen un volumen del hipocampo, la zona insular y de la amígdala reducido (163,164), asociándose la magnitud de la atrofia con la frecuencia y duración de los episodios depresivos (165). Estos cambios podrían deberse a un aumento de la apoptosis de neuronas o glía, pérdida de neuropilo y disminución de la neurogénesis y/o gliogénesis en la circunvolución dentada (166). Estudios clínicos y de laboratorio (167) y en animales sugieren que las reducciones volumétricas probablemente se deben a cambios en neuropilo, número glial y/o complejidad dendrítica, atrofia neuronal asociada a cambios en los niveles de GC (167, 168). Si bien la neurogénesis del hipocampo podría no estar involucrada en la patogénesis de la depresión, sería importante para el mecanismo de acción de los antidepresivos ya que el tiempo (semanas) necesario para que estoloren efectos terapéutico se retrasa de varias semanas en el inicio terapéutico del tratamiento antidepresivo coincide con el tiempo de maduración de las neuronas hipocámpales recién nacidas (169). Antidepresivos de distintas clases, incluidos los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina), tricíclicos, medidas físicas como el shock electroconvulsivo (ECS) e inhibidores de la fosfodiesterasa, aumentan la plasticidad sináptica en hipocampo, amígdala y corteza y la neurogénesis hipocámpal en roedores (170, 171). Otros tratamientos que tienen un efecto antidepresivo, como la actividad física controlada (172) y el enriquecimiento ambiental (173), también aumentan la neurogénesis del hipocampo. Aunque los antidepresivos no afectarían el destino de las células recién formadas, el tratamiento de 3 o 4 semanas de ratones con fluoxetina aceleró la neurogénesis, la maduración de las neuronas y su supervivencia (174, 175).

El efecto de la depresión en humanos se evaluó en estudios postmortem que mostraron una disminución del número de células progenitoras neuronales en el giro dentado de pacientes deprimidos y un efecto potenciador selectivo del tratamiento antidepresivo en la circunvolución dentada anterior y media de personas deprimidas (176-178). Estos estudios no dejan dudas de la importancia de la depresión en el cerebro y nos llaman como agentes de salud a detectar y modificar la evolución de estos cuadros.

Hemos comentado experiencias clínicas y en animales, dejando de lado lo concerniente al aspecto psicológico por el enfoque del texto pero reconocemos su importancia y trascendencia.

9.19 Diabetes y neurogenesis

La diabetes a menudo conduce a una serie de complicaciones que involucran la función cerebral, incluido el deterioro cognitivo y la depresión, la encefalopatía diabética. La depresión constituye un factor de riesgo para desarrollar diabetes. Para entender la fisiopatología de estos procesos se realizaron estudios anatómopatológicos en los cuales se observó una pérdida de neuroplasticidad del hipocampo, que afecta la capacidad del cerebro para adaptarse y reorganizar las funciones conductuales y emocionales (179).

Roy y col en un meta análisis observaron y compararon la prevalencia de la depresión en la población no diabética. Lo que presentaba DM1 fue del 12% y del 3,2% (rango 5,8-43,3% versus 2,7-11,4%) y DM2 del 19,1% y del 10,7% (rango 6,5-33% versus 3,8-19,4%) (180).

La relación entre diabetes y la afectación de estados del ánimo como la depresión se asocia a factores fisiológicos y no fisiológicos (181). Los factores no fisiológicos, como sedentarismo, la alimentación, la falta de auto-cuidado y el historial de abuso de sustancias contribuyen al desarrollo de la diabetes. Hay una carga emocional relacionada con el control de la diabetes que es estresante para muchos pacientes. La resistencia a la insulina en el cerebro, además de la periférica, constituye un vínculo fisiológico entre DM2 depresión y deterioro cognitivo (182). La falta total o parcial de

insulina constituye otro factor etiopatogénico (183). Diabetes y depresión se asocian con hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (184).

La inflamación sistémica de bajo grado se ha asociado con la patogénesis de la diabetes y la depresión (185).

A nivel cerebral las fluctuaciones en los neurotransmisores, dopamina y serotonina, BDNF y mecanismos de señalización celular, como la serina-treonina proteína quinasa (Akt), el factor-1 (IGF-1) brindan un nexo fisiopatogénico entre diabetes, depresión y alteraciones cognitivas (186,187).

Algo sorprendente es la relación entre el uso de antidepresivos y DM2. De Groot y cols estudiaron durante un año el efecto de los antidepresivos (ADM) como predictores de diabetes ya que se demostró que el uso de medicamentos antidepresivos (ADM) predice la diabetes. Evaluaron también el papel de los marcadores inflamatorios dentro del Programa de Prevención de la Diabetes (DPP). Se estudiaron participantes aleatorizados a Metformina (MET), intervención de estilo de vida (ILS) o placebo (PLB). Se evaluó depresión al inicio y al año mediante el Beck Depression Inventory (BDI); el uso de ADM semestralmente, marcadores inflamatorios séricos (PCR, IL-6) al inicio y al año; se detectó DM2 semestralmente. Se observó: el uso de ADM se asoció significativamente con CRP elevada y DM2 incidente (188) datos similares a los publicados por el grupo de Rubin y cols en los cuales se asocia el uso de ADM con DM2 (189).

La neuroplasticidad constituye un vínculo para entender la relación entre diabetes y los déficits cognitivos y los trastornos del estado de ánimo. Así, se observó que la exposición prolongada al estrés ambiental, nutricional, inmune y endocrino origina cambios neuroplásticos en el hipocampo una zona donde se produce neurogénesis cuando los cambios adaptativos se prolongan conducirían a vulnerabilidad o sobrecarga alostática (190). El estrés o estrés patológico en el SNC se manifiesta en el hipocampo por: reducción de la expresión de espinas dendríticas, proteínas sinápticas y aumenta los marcadores de apoptosis. Funcionalmente se observa: LTP reducida o ausente, al igual que el aprendizaje y plasticidad sináptica. En personas se observan asociaciones fisiopatogénicas tales como: resistencia a la insulina, activación inmunoinflamatoria, disminución del rendimiento neurocognitivo y anatómicas como una disminución del volumen del hipocampo por RMN (191).

Como vimos una función importante del giro dentado es la neurogénesis. La cual disminuye por la exposición al estrés ambiental, la hiperactividad del eje HPA y el aumento de la inflamación (192). La disminución de la neurogénesis afecta el aprendizaje, la memoria, la afectividad y la regulación del eje HPA de la cual participa el hipocampo como parte del sistema límbico, lo cual constituiría otro enlace entre diabetes, depresión y neurogénesis alterada (193, 194). Es importante destacar que si bien es difícil establecer cambios en la neurogénesis en pacientes diabéticos los datos de experiencias en animales, asociación de patologías nos ayudan de a poco a comprender el papel del hipocampo en la diabetes y sus complicaciones.

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada asociada a la afectación de la neurogénesis. El entorno del hipocampo de los animales diabéticos favorece la apoptosis, como lo demuestran las elevaciones significativas en los marcadores apoptóticos (195). La apoptosis del hipocampo tanto en la DM1 como en la DM2 se asoció con deterioro cognitivo y déficit en el aprendizaje, proceso que se correlaciona con la neurogénesis (196).

9.20.1 Modelos animales de diabetes-neurogénesis

Estos modelos muestran por un lado la afectación directa de la neurogénesis pero por otra parte muestran como la neurogénesis está estrechamente asociada al aprendizaje y la cognición. Lo que nos muestra la utilidad de estos modelos ya que hoy, no podemos estudiar Neurogénesis en personas vivas, pero si el aprendizaje y los fenómenos cognitivos que indirectamente nos hablan de Neurogénesis.

Se utilizan diferentes modelos, experimentales para evaluar la afectación cognitiva y la neurogénesis del hipocampo y DM2 ejemplificaremos solo alguno de ellos. La rata diabética Zucker (197) y el ratón db/db (198) mostraron una disminución de la proliferación y supervivencia de las células del hipocampo.

La DM2 empeora el pronóstico del accidente cerebrovascular, se observó en un modelo murino, que la diabetes inhibe la expresión del BDNF en el hipocampo afectando la supervivencia y la diferenciación de las células neurales. Así las ratas diabéticas con isquemia tienen una puntuación menor

en el aprendizaje espacial y la prueba del laberinto acuático de Morris (199). En otro experimento con ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ) muestran una pérdida de neurogénesis y el consecuente déficit en el aprendizaje espacial y memoria y la olfacción, lo cual estaría relacionado con la inhibición de la neurogénesis inducida por Wnt3 y observaron que los transportadores GABA dependientes de sodio y cloruro y los transportadores de aminoácidos excitadores glutamatérgicos disminuyeron en el bulbo olfatorio OB (200). La utilización de un modelo basado en una dieta rica en grasa es importante ya que simula la etiología de la diabetes para muchas personas, ocasiona reducciones del hipocampo y del comportamiento cognitivo (201).

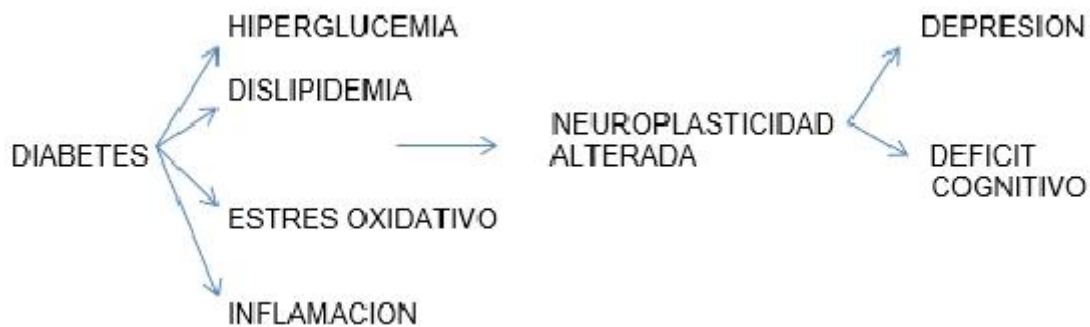


Fig 7 Esquema que sintetiza la fisiopatología de la Encefalopatía Diabética donde la Neurogénesis es uno de los mecanismos de neuroplasticidad alterados.

9.20 Referencias

1. Wickelgren I. The Aging Brain: For the Cortex, Neuron Loss May Be Less Than Thought. *Science*.1996; 5271: 48
2. Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15:45-52.
3. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging*. 2001;22:347-348.
4. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. 1996; 103:403–428.
5. Rabbitt P, Lowe C, Shilling V. Frontal tests and models for cognitive ageing. *European Journal of Cognitive Psychology*. 2001;13:5–28.
6. Nyberg L, Lovden M, Riklund K, Lindenberg U, Backman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16:292–305.
7. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology*. 2009; 60:173–196.
8. Anders M, Fjell A M , McEvoy L, Holland D, Dale AM, and Walhovd KB, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer's Disease on the Cerebral Cortex and the Hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014; 117: 20–40.
9. Salthouse TA. Robust cognitive change. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18:749–756
10. Nyberg L, Lovden M, Riklund K, Lindenberg U, Backman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012;16:292–305.

11. Josefsson M, de Luna X, Pudas S, Nilsson LG, Nyberg L. Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:2308–2312.
12. Devaney KO, Johnson HA. Neuron loss in the aging visual cortex of man. *J Gerontol.* 1980; 35:836–841.
13. Haug H, Kühl S, Mecke E, Sass NL, Wasner K. The significance of morphometric procedures in the investigation of age changes in cytoarchitectonic structures of human brain. *J Hirnforsch.* 1984; 25:353–374.
14. Fabricius K, Jacobsen JS, Pakkenberg B. Effect of age on neocortical brain cells in 90+ year old human females - a cell counting study. *Neurobiol Aging.* 2013;34:91–99.
15. von Bartheld CS, Bahney J, and Herculano-Houzel S. The Search for True Numbers of Neurons and Glial Cells in the Human Brain: A Review of 150 Years of Cell Counting. *J Comp Neurol.* 2016; 524:3865–3895.
16. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. *Science.* 1997; 278:412–419.
17. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2012;33: 1987–2002.
18. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Brewer JB, Dale AM. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci.* 2009; 29:15223–15231.
19. Rabbitt P. Frontal brain changes and cognitive performance in old age. *Cortex.* 2005;41:238–240.
20. Pfefferbaum A, Rohlfing T, Rosenbloom MJ, Chu W, Colrain IM, Sullivan EV. Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. *Neuroimage.* 2013; 65:176–193.
21. Du AT, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Jagust WJ, Kramer JH, Reed BR, Miller BL, Norman D, Chui HC, Weiner MW. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiol Aging.* 2006; 27:733–740.
22. Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age?. *Nature.* 2000;9:233-238.
23. Yeoman M, Scutt G, Faraogher K. Insights into CNS ageing from animal models of senescence. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13: 435-445.
24. Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13: 209-216.
25. Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:209-216.
26. Mora F, Segovia G, del Arco A, de Blas M. Garrido P. Stress, neuro-transmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res.* 2012; 1476:71-85.
27. Abbot A. Aging. growing old gracefully. *Nature.* 2004;428:116-118.
28. Rolland Y, van Kan GA, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9:390-405.
29. Dibble LE, Addision O, Papa E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *J Neurol Phys Ther.* 2009;33:14-26.
30. Del Arco A, Segovia G, De Blas M, et al. Prefrontal cortex, caloric restriction and stress during aging: studies on dopamine acetylcholine release, BDNF and working memory. *Behav Brain Res.* 2011; 216:136-145.

31. Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex*. 2013; 23:2521-30.
32. White T, Schmidt SM, Kao Ch-Y, and Sapiro G. The Development of Gyrification in Childhood and Adolescence. *Brain Cogn*. 2010;72:36.
33. Cao B, Mwangi B, Passos IC, Wu MJ, Keser Z, Zunta-Soares GB, Xu D, Hasan KM, and Soares JC. Lifespan Gyrification Trajectories of Human Brain in Healthy Individuals and Patients with Major Psychiatric Disorders. *Sci Rep*. 2017; 7: 511.
34. Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat. Rev. Neurosci*. 2009; 10:724–35.
35. Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann H. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat. Embryol*. 1988; 179:173–179.
36. Mota B, Herculano-Houzel S. Cortical folding scales universally with surface area and thickness, not number of neurons. *Science*. 2015; 349:74–7.
37. Jockwitz C, Caspers S, Lux S, Jütten K, Schleicher A, Eickhoff SB, Amunts K, Zilles K. Age- and function-related regional changes in cortical folding of the default mode network in older adults. *Brain Struct Funct*. 2017;222: 83-99.
38. Berti V, Mosconi L, Pupi A. Brain: normal variations and benign findings in fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography imaging. *PET Clin*. 2014; 9:129-40.
39. Sokoloff L. Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1981;1:7–36.
40. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci*. 2004; 27: 489–495.
41. Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y, Miyata Y, Uchiyama S. Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. *Psychiatry Res*. 2014; 221: 78-85.
42. Dukart J, Kherif F, Mueller K, Adaszewski S, Schroeter ML, Frackowiak RS, Draganski B. Generative FDG-PET and MRI model of aging and disease progression in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2013;9:e1002987.
43. Wood AG, J Chen J, Moran C, Phan T, Beare R, Cooper K, Litras S, and Srikanth V. Brain Activation during Memory Encoding in Type 2 Diabetes Mellitus: A Discordant Twin Pair Study. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 3978428.
44. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL, Flores VL, and Hoogenboom WS. Resting-State Brain Functional Connectivity Is Altered in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2012; 61: 2375–2379.
45. Zhang H, Hao Y, Manor B, Novak P, Milberg W, Zhang J, Fang J, and Novak V. Intranasal Insulin Enhanced Resting-State Functional Connectivity of Hippocampal Regions in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1025–1034.
46. Tamnes CK, Walhovd KB, Dale AM, Ostby Y, Grydeland H, Richardson G, Westlye LT, Roddey JC, Hagler DJ, Jr, Due-Tønnessen P, Holland D, Fjell AM. Brain development and aging: Overlapping and unique patterns of change. *Neuroimage*. 2012; 68C:63–74.
47. Douaud G, Groves AR, Tamnes CK, Westlye LT, Duff EP, Engvig A, Walhovd KB, James A, Gass A, Monsch AU, PM, Fjell AM, Smith SM, and Johansen-Berg H. A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

48. Arellano JI, Benavides-Piccione R, DeFelipe J, Rafael Yuste R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies. *Front Neurosci.* 2007;1: 31–143.
49. Elston GN, Benavides-Piccione R, Elston A, Manger PR, De Felipe J. Pyramidal cells in prefrontal cortex of primates: marked differences in neuronal structure among species. *Front Neuroanat.* 2011; 5:2.
50. Benavides-Piccione R, Ballesteros-Yáñez I, De Felipe J, Yuste R. Cortical area and species differences in dendritic spine morphology. *J Neurocytol.* 2002; 31:337–346.
51. Araya R, Jiang J, Eiselthal KB, Yuste R. The spine neck filters membrane potentials. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103:17961–17966.
52. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature.* 2004; 429:761–766.
53. Dumitriu D, Hao J, Hara Y, Kaufmann J, Janssen WG, Lou W, Rapp PR, Morrison JH. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci.* 2010;30:7507–7515.
54. Kabaso D, Coskren PJ, Henry BI, Hof PR, and Wearne SL. The Electrotonic Structure of Pyramidal Neurons Contributing to Prefrontal Cortical Circuits in Macaque Monkeys Is Significantly Altered in Aging. *Cereb Cortex.* 2009; 19: 2248–2268.
55. Petanjek Z, Judas M, Kostović I, Uylings HB. Lifespan alterations of basal dendritic trees of pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a layer-specific pattern. *Cereb Cortex.* 2008;18:915–929.
56. Ruth Benavides-Piccione, Isabel Fernaud-Espinosa, Victor Robles, Rafael Yuste, and Javier De Felipe. Age-Based Comparison of Human Dendritic Spine Structure Using Complete Three-Dimensional Reconstructions. *Cereb Cortex.* 2013 ; 23:1798–1810.
57. Kougias DG, Nolan SO, Koss WA, Kim T, Hankosky ER, Gulley JM, Juraska JM. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ameliorates aging effects in the dendritic tree of pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex of both male and female rats. *Neurobiol Aging.* 2016 ; 40:78-85.
58. Jack CR, Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer’s disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12:207–216.
59. Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, et al. Whole-brain atrophy rate and cognitive decline: longitudinal MR study of memory clinic patients. *Radiology* 2008;248:590–598.
60. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer’s disease. *J Neurosci* 2003;23:994–1005.
61. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian BS, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, D Holland D, Koyama A, Brewer JB, Dale AM, and For the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology.* 2009; 73: 457–465.

62. Dickerson BC, Sperling RA. Neuroimaging biomarkers for clinical trials of disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2005;2:348–360.
63. Hampel H., Lista S., Teipel S.J., Garaci F., Nistico R., Blennow K., Zetterberg H., Bertram L., Duyckaerts C., Bakardijan H., Drzezga A., Colliot O., Epelbaum S., Broich K., Lehericy S., Brice A., Khachaturian Z.S., Aisen P.S., Dubois P.S. Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of Alzheimer's disease: a long-range point of view beyond 2020. *Biochem. Pharmacol.* 2014;88:426–449.
64. Hardy J.A., Higgins G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992; 256: 184–185.
65. Mayo CD, Mazerolle EL, Ritchie L, Fisk JD, Gawryluk JR, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2017; 13: 330–338.
66. Jellinger KA. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013; 15: 29–43.
67. Mahncke HW., Bronstone A., Merzenich MM. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res.* 2006;157: 81–109.
68. Kramer PL., Xu H., Woltjer RL., et al Alzheimer disease pathology in cognitively healthy elderly: a genome-wide study. *Neurobiol Aging.* 2011; 32:2113–2122.
69. Doehner J., Genoud C., Imhof C., Krstic D., Knuesel I. Extrusion of misfolded and aggregated proteins - a protective strategy of aging neurons? *Eur J Neurosci.* 2012; 35:1938–1950.
70. Kim MJ., Lee KM., Son YD., Jeon HA., Kim YB., Cho ZH. Increased basal forebrain metabolism in mild cognitive impairment: an evidence for brain reserve in incipient dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012; 32:927–938.
71. Puzzo D., Privitera L., Fa M., et al Endogenous amyloid-beta is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann Neurol.* 2011; 69:819–830.
72. Horn KE., Xu B., Gobert D., et al Receptor protein tyrosine phosphatase sigma regulates synapse structure, function and plasticity. *J Neurochem.* 2012; 122:147–161.
73. Bloss EB, Janssen WG, Ohm DT, Yuk FJ, Wadsworth SW, Saardi KM, Bruce S. McEwen BS, and Morrison JH. Evidence for reduced experience-dependent dendritic spine plasticity in the aging prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2011; 31: 7831–7839.
74. Mattson MP., Gleichmann M., Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron.* 2008; 60:748–766.
75. Yau SY, Wui-Man Lau B, Tong JB, Wong R, Ching YP, Qiu G, Tang SW, Lee TMC, and So KF. Thomas Burne, Editor. Hippocampal Neurogenesis and Dendritic Plasticity Support Running-Improved Spatial Learning and Depression-Like Behaviour in Stressed Rats. *PLoS One.* 2011; 6:e24263.
76. Cristy Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast.* 2017; 2017: 7260130.
77. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science.* 2006; 313: 1093–7.
78. Drulis-Fajdasz D, Wójtowicz T, Wawrzyniak M, Włodarczyk J, Mozrzymas JW, and Dariusz Rakus. Involvement of cellular metabolism in age-related LTP modifications in rat hippocampal slices. *Oncotarget.* 6: 14065–14081.

79. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006 ;7:697-709.
80. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Machulda M, Lowe VJ, Mielke MM, Roberts RO, Gunter JL, Senjem ML, Geda YE, Rocca WA, Petersen RC, Jack CR Jr. Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories: Longitudinal imaging study. *Neurology.* 2016; 86:1128-35.
81. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2009 ;89:369-82.
82. Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC, Burke JR, Potter GG, Plassman BL. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement.* 2008;4:324-31.
83. Khan F, Amatya B, Elmalik A, Lowe M, Ng L, Reid I, Galea MP. An enriched environmental programme during inpatient neuro-rehabilitation: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2016; 48:417-25.
84. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai LH. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature.* 2007; 447:178-82.
85. Starnawska A, Tan Q, McGue M, Mors O, Børghlum AD, Christensen K, Nyegaard M, Christiansen L. Epigenome-Wide Association Study of Cognitive Functioning in Middle-Aged Monozygotic Twins. *Front Aging Neurosci.* 2017;12; 9:413.
86. Sassone-Corsi P. The Epigenetic and Metabolic Language of the Circadian Clock. A Time for Metabolism and Hormones [Internet]. Cham (CH): Springer; 2016.
87. Bukhari SA, Saul MC, Seward CH, Zhang H, Bensky M, James N, Zhao SD, Chandrasekaran S, Stubbs L, Bell AM. Temporal dynamics of neurogenomic plasticity in response to social interactions in male threespined sticklebacks. *PLoS Genet.* 2017; 13:e1006840.
88. Verkhatsky A, Mattson MP, Toescu EC. Aging in the mind. *Trends Neurosci.* 2004; 27: 577-8.
89. Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates. Peters, A. *Prog. Brain Res.* 2002; 136: 455–465.
90. Apple DM, Solano-Fonseca R, Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain. *Biochem Pharmacol.* 2017; 141:77-85.
91. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med* 4: 1313–1317, 1998.
92. James B. Aimone, Yan Li, Star W. Lee, Gregory D. Clemenson, Wei Deng, and Fred H. Gage. Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. *Physiol Rev.* 2014; 94: 991–1026.
93. Leuner B., Mendolia-Loffredo S., Kozorovitskiy Y., Samburg D., Gould E., Shors TJ. Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory. *J Neurosci.* 2004;24:7477–7481.
94. Lee SW., Clemenson GD., Gage FH. New neurons in an aged brain. *Behav Brain Res.* 2012; 227:497–507.
95. Mongiat LA., Schinder AF. Adult neurogenesis and the plasticity of the dentate gyrus network. *Eur J Neurosci.* 2011;33:1055–1061.
96. Mu Y., Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2011;6:85.

97. Bergmann O, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung MS, Steier P, Kutschera W, Johnson L, Landén M, Druid H, Spalding KL, Frisén J. The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron*. 2012; 74:634–9.
98. Lazarov O., Marr RA. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Exp Neurol*. 2010; 223:267–281.
99. Kittappa R., Chang WW., Awatramani RB., McKay RD. The *foxa2* gene controls the birth and spontaneous degeneration of dopamine neurons in old age. *PLoS Biol*. 2007; 5:e325.
100. van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med*. 2008; 10:128–140.
101. Deisseroth K., Singla S., Toda H., Monje M., Palmer TD., Malenka RC. Excitation-neurogenesis coupling in adult neural stem/progenitor cells. *Neuron*. 2004; 42:535–552.
102. Winner B., Kohl Z., Gage FH. Neurodegenerative disease and adult neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2011; 33:1139–1151.
103. Radad K, Moldzio R, Al-Shraim M, Kranner B, Krewenka C, Rausch WD. Recent Advances on the Role of Neurogenesis in the Adult Brain: Therapeutic Potential in Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017; 16:740–748.
104. Hollands C, Bartolotti N, and Lazarov O. Alzheimer's Disease and Hippocampal Adult Neurogenesis; Exploring Shared Mechanisms. *Front Neurosci*. 2016; 10:178.
105. Faigle R and Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830: 2435–2448.
106. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011; 70: 687–702.
107. Syed Mohammed Qasim Hussaini, Chan-Il Choi, Chang Hoon Cho, Hyo Jin Kim, Heechul Jun, and Mi-Hyeon Jang. Wnt signaling in neuropsychiatric disorders: ties with adult hippocampal neurogenesis and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 0: 369–383.
108. Ge S, Sailor KA, Ming GL, Song H. Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *The Journal of physiology*. 2007; 586: 3759–3765.
109. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*. 2008; 132:645–660.
110. Hari L, Brault V, Kleber M, Lee HY, Ille F, Leimeroth R, Paratore C, Suter U, Kemler R, Sommer L. Lineage-specific requirements of beta-catenin in neural crest development. *J. Cell Biol*. 2002; 159:867–880.
111. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental cell*. 2009; 17:9–26.
112. Contestabile A, Greco B, Ghezzi D, Tucci V, Benfenati F, Gasparini L. Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice. *J Clin Invest*. 2013; 123:348–361.
113. Jang MH, Kitabatake Y, Kang E, Jun H, Pletnikov MV, Christian KM, Hen R, Lucae S, Binder EB, Song H, Ming GL. Secreted frizzled-related protein 3 (sFRP3) regulates antidepressant responses in mice and humans. *Molecular psychiatry*. 2012 doi: 10.1038/mp.2012.158.
114. Ftouh S, Akbar MT, Hirsch SR, de Belleruche JS. Down-regulation of Dickkopf 3, a regulator of the Wnt signalling pathway, in elderly schizophrenic subjects. *Journal of neurochemistry*. 2005; 94:520–530.

- 115.Ciani L, Salinas PC. WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity. *Nature reviews Neuroscience*. 2005; 6:351–362.
- 116.Lucassen PJ, Oomen CA, Naninck EFG, Fitzsimons CP, van Dam AM, Czeh B, and Korosi A.Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7: a021303.
- 117.Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology*.2004; 29: 567–592.
- 118.Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flügge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, et al. 2011. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 1291–1301.
- 119.Mutambudzi M, Siegrist J, Meyer JD, Li J.Association between effort-reward imbalance and self-reported diabetes mellitus in older U.S. workers. *J Psychosom Res*. 2018; 104:61-64.
- 120.De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*.2005; 6: 463–475.
- 121.Erdmann G, Berger S, Schütz G. 2008. Genetic dissection of glucocorticoid receptor function in the mouse brain. *J Neuroendocrinol*.2008; 20: 655–659.
- 122.Wei Q, Hebda-Bauer EK, Pletsch A, Luo J, Hoversten MT, Osetek AJ, Evans SJ, Watson SJ, Seasholtz AF, Akil H. Overexpressing the glucocorticoid receptor in forebrain causes an aging-like neuroendocrine phenotype and mild cognitive dysfunction. *J Neurosci* .2007; 27: 8836–8844.
- 123.Liston C, Cichon JM, Jeanneteau F, Jia Z, Chao MV, Gan W-B. Circadian glucocorticoid oscillations promote learning-dependent synapse formation and maintenance. *Nature*.2013; 16: 698–705.
- 124.Medina A, Seasholtz AF, Sharma V, Burke S, Bunney W, Myers RM, Schatzberg A, Akil H, Watson SJ. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*.2013; 47: 307–314.
- 125.Qi X-R, Kamphuis W, Wang S, Wang Q, Lucassen PJ, Zhou J-N, Swaab DF. Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*.2013; 38: 863–870.
- 126.DF, Czeh B. Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*.2014; 127: 109–135.
- 127.Vinkers CH, Joëls M, Milaneschi Y, Kahn RS, Penninx BW, Boks MP. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism. *Depress Anxiety*.2014; 31: 737–745.
- 128.Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: Implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol*.2007; 28: 72–96.
- 129.Rahman MM, Callaghan CK, Kerskens CM, Chattarji S, and O’Mara SM.Early hippocampal volume loss as a marker of eventual memory deficits caused by repeated stress. *Sci Rep*. 2016 ;6: 29127.
- 130.Czeh B, Welt T, Fischer AK, Erhardt A, Schmitt W, Müller MB, Toschi N, Fuchs E, Keck ME. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: Effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*.2002; 52: 1057–1065.
- 131.Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*.2003; 28: 1562–1571.

- 132.Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*.2006; 16: 233–238.
- 133.Shamy JL, Bedi G, Choi CW, Wall MM, Arango V, Boldrini M, Foltin RW, Hen R. Impact of social status and antidepressant treatment on neurogenesis in the baboon hippocampus. *Neuropsychopharmacology*.2014; 39: 1861–1871.
- 134.Parihar VK, Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, Shetty AK. Predictable chronic mild stress improves mood, hippocampal neurogenesis and memory. *Mol Psychiatry* .2011;16: 171–183.
- 135.Chetty S, Friedman AR, Taravosh-Lahn K, Kirby ED, Mirescu C, Guo F, Krupik D, Nicholas A, Geraghty AC, Krishnamurthy A, et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry* .2014; 19: 1275–1283.
- 136.Schoenfeld TJ, Gould E. Differential effects of stress and glucocorticoids on adult neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci* .2013; 15: 139–164.
- 137.Datson NA, Speksnijder N, Mayer JL, Steenbergen PJ, Korobko O, Goeman J, de Kloet ER, Joëls M, Lucassen PJ. The transcriptional response to chronic stress and glucocorticoid receptor blockade in the hippocampal dentate gyrus. *Hippocampus*.2012; 22: 359–371.
- 138.Alonso R, Griebel G, Pavone G, Stemmelin J, Le Fur G, Soubrié P. Blockade of CRF1 or V1 receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry*.2003; 9: 278–286.
- 139.Hu P, Oomen C, van Dam AM, Wester J, Zhou JN, Joëls M, Lucassen PJ. A single-day treatment with mifepristone is sufficient to normalize chronic glucocorticoid induced suppression of hippocampal cell proliferation. *PLoS ONE*.2002; 7: e46224.
- 140.Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*.2007; 18: 391–418.
- 141.Morris GP, Clark IA, Zinn R, Vissel B. Microglia: A new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research. *Neurobiol Learn Mem*.2013; 105: 40–53.
- 142.Fonseca RS, Mahesula S, Apple DM, Raghunathan R, Dugan A, Cardona A, O'Connor J, and Kokovay E.Neurogenic Niche Microglia Undergo Positional Remodeling and Progressive Activation Contributing to Age-Associated Reductions in Neurogenesis.*Stem Cells Dev*.2016; 25: 542–555.
- 143.Wong EYH, Herbert J. The corticoid environment: A determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus. *Eur J Neurosci* .2004; 20: 2491–2498.
- 144.Vivar C, Potter MC, van Praag H. All about running: Synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. *Curr Top Behav Neurosci*.2013 15: 189–210.
- 145.Djavadian RL. Serotonin and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adult mammals. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*.2004; 64: 189–200.
- 146.Joca SRL, Ferreira FR, Guimarães FS. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrergic neurotransmitter systems. *Stress*.2007;10: 227–249.
- 147.Bruehl-Jungman E, Lucassen PJ, Francis F. Cholinergic influences on cortical development and adult neurogenesis. *Behav Brain Res*.2011; 221: 379–388.
- 148.Takamura N, Nakagawa S, Masuda T, Boku S, Kato A, Song N, An Y, Kitaichi Y, Inoue T, Koyama T, et al. The effect of dopamine on adult hippocampal neurogenesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.2014; 50: 116–124.

- 149.Hill MN, Kambo JS, Sun JC, Gorzalka BB, Galea LA. Endocannabinoids modulate stress-induced suppression of hippocampal cell proliferation and activation of defensive behaviours. *Eur J Neurosci.* 2006;24:1845–1849.
- 150.Galea LAM. Gonadal hormone modulation of neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rodents. *Brain Res Rev.*2008; 57: 332–341.
- 151.Aberg MA, Aberg ND, Palmer TD, Alborn AM, Carlsson-Skwirut C, Bang P, Rosengren LE, Olsson T, Gage FH, Eriksson PS. IGF-I has a direct proliferative effect in adult hippocampal progenitor cells. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24:23–40.
- 152.Balu DT and Lucki I. Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation, Functional Implications, And Contribution to Disease Pathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33: 232–252.
- 153.Duman RS1, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders.*Biol Psychiatry.* 2006;59:1116-27.
- 154.Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002; 7: 254–275.
- 155.Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S levels in severe depressive illness. *Br Med J.* 1968; 3:285–287.
- 156.Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience.* 2000; 20:9104–9110.
- 157.Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Molecular Psychiatry.* 2011; 16:738–750.
- 158.Mori M, Murata Y, Matsuo A, Tomoyo T, Mine K. Chronic treatment with the 5-HT_{1A} receptor partial agonist tandospirone increases hippocampal neurogenesis. *Neurol Ther.* 2014; 3:67–77.
- 159.Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord.* 2002; 68:261–271.
- 160.Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157:115–118.
- 161.Stratmann M, Konrad C, Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, Uhlmann C, Postert C, Suslow T, Heindel W, Arolt V, Kircher T, and Dannlowski U.Draganski B, Editor. Insular and Hippocampal Gray Matter Volume Reductions in Patients with Major Depressive Disorder. *PLoS One.* 2014; 9: e102692.
- 162.Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93:3908–3913.
- 163.Sahay A, Drew MR, Hen R. Dentate gyrus neurogenesis and depression. *Prog Brain Res.* 2007; 163: 697–822.
- 164.Czeh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257:250–260.
- 165.McEwen BS.Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism.* 2005; 54:20-3.
- 166.Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci.* 2007; 10:1110–1115.
- 167.Popova D, Castrén E, Taira T.Chronic fluoxetine administration enhances synaptic plasticity

- and increases functional dynamics in hippocampal CA3-CA1 synapses. *Neuropharmacology*. 2017;126:250-256.
- 168.Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000; 47: 1043–1049.
 - 169.Mastrorilli V, Scopa C, Saraulli D, Costanzi M, Scardigli R, Rouault JP, Farioli-Vecchioli S, Tirone F.Physical exercise rescues defective neural stem cells and neurogenesis in the adult subventricular zone of Btg1 knockout mice. *Brain Struct Funct*. 2017;222: 2855-2876.
 - 170.Gualtieri F, Brégère C, Laws GC, Armstrong EA, Wylie NJ, Moxham TT, Guzman R, Boswell T, Smulders TV.Effects of Environmental Enrichment on Doublecortin and BDNF Expression along the Dorso-Ventral Axis of the Dentate Gyrus. *Front Neurosci*. 2017; 11:488.
 - 171.Wang JW, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci*. 2008; 28:1374–1384.
 - 172.Khodanovich M, Kisel A, Kudabaeva M, Chernysheva G, Smolyakova V, Krutenkova E, Wasserlauf I, Plotnikov M, Yarnykh V.Effects of Fluoxetine on Hippocampal Neurogenesis and Neuroprotection in the Model of Global Cerebral Ischemia in Rats.*Int J Mol Sci*. 2018; 19 (1).
 - 173.Boldrini M, Underwood MD, Hen R, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:2376–2389.
 - 174.Boldrini M, Hen R, Underwood MD, et al. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biological Psychiatry*. 2012;72:562–571.
 - 175.Boldrini M, Santiago AN, Hen R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38:1068–1077.
 - 176.Ho N, Sommers MS, and Lucki I.Effects of Diabetes on Hippocampal Neurogenesis: Links to Cognition and Depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37: 1346–1362.
 - 177.Roy T, Lloyd CE.Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012; 142 Suppl:S8-21.
 - 178.Hunter JC, DeVellis BM, Jordan JM, Kirkman S, Linnan LA, Rini C,and Fisher EB.The association of depression and diabetes across methods, measures, and study contexts. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:1.
 - 179.Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14:8–14.
 - 180.Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia*. 2011; 54:2483–2493.
 - 181.Gragnoli C.Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Appl Clin Genet*. 2014;7: 43-53.
 - 182.Herder C, Fürstos JF, Nowotny B, Begun A, Strassburger K, Müssig K, Szendroedi J, Icks A, Roden M; GDS Group. Associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes.*Brain Behav Immun*. 2017;61:137-145.
 - 183.Lambert GW, Schlaich MP, Esler MD.Brain derived neurotrophic factor (BDNF) release

from the human brain in patients with type 2 diabetes--possible influence of venous anatomy and comorbid major depressive disorder. *Diabetologia*. 2007;50: 2027-2028.

- 184.Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*. 2006; 59:1116–1127.
- 185.de Groot M, Marrero D, Mele L, Doyle T, Schwartz F, Mather KJ, Goldberg R, Price DW, Ma Y, Knowler WC; Diabetes Prevention Program Research Group. Depressive Symptoms, Antidepressant Medication Use, and Inflammatory Markers in the Diabetes Prevention Program. *Psychosom Med*. 2017. doi: 10.1097/PSY.0000000000000535.
- 186.Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barrett-Connor EL, Kahn SE, Haffner SM, Price DW, Knowler WC; Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2008 ; 31:420-6.
- 187.McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8:367–381.
- 188.McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, Law CW, Sultan F, Woldeyohannes HO, Adams AK, Cheng JS, Lourenco M, Kennedy SH, Rasgon NL. Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Adv Ther*. 2010; 27:63–80.
- 189.Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol*. 2012; 233:12–21.
- 190.Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia*. 2011; 54:2483–2493.
- 191.Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2011; 33:1101–1114.
- 192.Marunaka Y. Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: Glycolysis and mitochondrial function. *World J Diabetes*. 2015; 6: 125–135.
- 193.Jafari Anarkooli I, Sankian M, Ahmadpour S, Varasteh AR, Haghir H. Evaluation of Bcl-2 family gene expression and Caspase-3 activity in hippocampus STZ-induced diabetic rats. *Exp Diabetes Res*. 2008; 2008:638467.
- 194.Yi SS, Hwang IK, Yoo KY, Park OK, Yu J, Yan B, Kim IY, Kim YN, Pai T, Song W, Lee IS, Won MH, Seong JK, Yoon YS. Effects of treadmill exercise on cell proliferation and differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in a rat model of type II diabetes. *Neurochem Res*. 2009; 34:1039–1046.
- 195.Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM, Mattson MP. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci*. 2008;11: 309–317.
- 196.Han H, Wu LM, Han MX, Yang WM, Wang YX, Fang ZH. Diabetes impairs spatial learning and memory and hippocampal neurogenesis via BDNF in rats with transient global ischemia. *Brain Res Bull*. 2016;124: 269-77.
- 197.Wakabayashi T, Hidaka R, Fujimaki S, Asashima M, Kuwabara T. Diabetes Impairs Wnt3 Protein-induced Neurogenesis in Olfactory Bulbs via Glutamate Transporter 1 Inhibition. *J Biol Chem*. 2016; 291:15196-211.
- 198.Vinuesa A, Pomilio C, Menafrá M, Bonaventura MM, Garay L, Mercogliano MF, Schillaci R, Lux Lantos V, Brites F, Beauquis J, Saravia F. Juvenile exposure to a high fat diet promotes behavioral and limbic alterations in the absence of obesity. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 72: 22-33.

Capítulo 10 Supervivencia y muerte neuronal

10.1 Introducción

En este capítulo veremos algunos aspectos referidos a la muerte neuronal un hecho fisiológico cuando el exceso de neuronas que se producen en las regiones neurogénicas deben adecuarse a las necesidades del organismo y patológico cuando actúan diferentes noxas. Este proceso afecta tanto a las neuronas inmaduras producidas embrionariamente como a las neuronas inmaduras que se generan en regiones de neurogénesis adulta. La muerte de neuronas que no se integraron en los circuitos neuronales asegura que la maduración y la función homeostática de las redes neuronales en el cerebro se desarrollen correctamente. Las señales externas del microambiente cerebral junto con las vías de señalización intrínseca determinan si una neurona particular morirá. Así, las neuronas inmaduras expresan una serie de factores de membrana, así como moléculas de señalización intracelular que regularán la decisión de supervivencia / muerte celular. Muchos de estos factores dejan de expresarse tras la maduración neuronal. Los factores pro-supervivencia y las respuestas intracelulares dependen del tipo de neurona y región del cerebro.

10.2 Muerte neuronal durante la neurogénesis embrionaria y adulta.

Mencionamos algunos hechos comprobados que nos ayudaran a entender los procesos de supervivencia y muerte neuronal, somos conscientes que a la realización de la presente revisión falta mucho por comprender acabadamente todos los procesos.

Durante el desarrollo, las neuronas expresan un conjunto de moléculas pro-supervivencia / muerte que no están presentes en el cerebro adulto. La supervivencia neuronal en el sistema nervioso central (SNC) menudo se basa en diferentes factores externos en comparación con la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP). Diferentes tipos neuronales poseen componentes comunes, pero también distintos, asociados con la señalización pro-supervivencia y las neuronas inmaduras son más vulnerables a los factores de estrés que desencadenan la muerte neuronal que las neuronas maduras (1).

Los principios de la supervivencia neuronal a menudo se generalizan y los datos de diferentes áreas del SNC se extrapolan al SNC como un todo. De hecho, la señalización pro-supervivencia converge en algunos componentes centrales comunes (Figura 2). Sin embargo, los datos acumulados en los últimos años muestran que los diferentes tipos de neuronas en el cerebro pueden usar diferentes mecanismos pro-supervivencia ya que hay una variedad de rutas por las cuales los componentes centrales de supervivencia podrían ser activados. Por lo tanto, proponemos mecanismos de supervivencia pro-supervivencia ‘específicos de tipo de neurona que dependerán en gran medida de (1) la composición de factores de supervivencia procelular extracelulares que están disponibles en cierta área del cerebro en un cierto período de tiempo, (2) composición de moléculas transmembrana (por ejemplo, receptores o canales iónicos) que se expresan en distintos tipos de neuronas y (3) composición de moléculas citosólicas que podrían propagar la señalización pro-supervivencia desde la membrana celular hacia componentes centrales comunes (Figura 2).

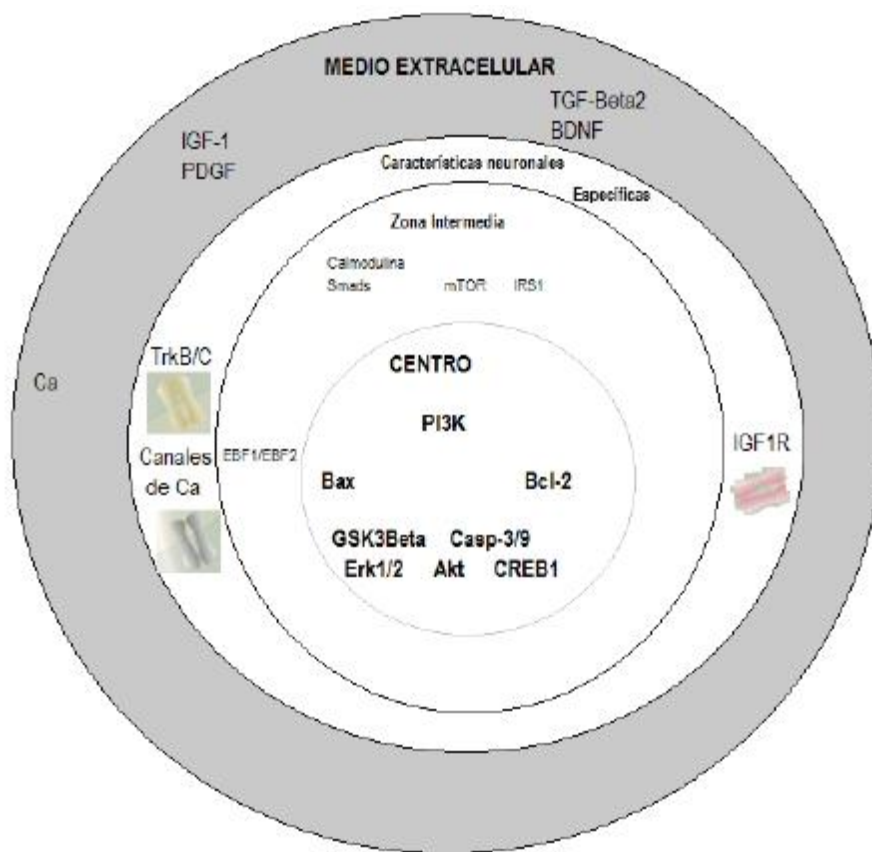


Fig. 1 Esquema didáctico de componentes de la señalización de supervivencia/muerte en neuronas inmaduras. Los factores de supervivencia procelular extracelulares que están en un área determinada del cerebro estimulan una variedad de receptores y canales de iones en las neuronas ubicadas en el área. Los factores de transcripción implicados en la diferenciación neuronal determinan qué combinación de receptores y canales iónicos se expresará en una neurona particular. Dicha combinación de receptores y canales de tipo neuronal propaga la señalización pro-supervivencia a los componentes intermedios, algunos se expresan ampliamente, otros tienen expresión restringida en uno o pocos tipos de neuronas. Finalmente, todas las señales de pro-supervivencia convergen en los componentes centrales que inhiben la muerte neuronal (1).

Cabe señalar que no solo las rutas pro-supervivencia, sino también pro-muerte podrían ser específicas del tipo de neurona. Así, es la señalización pro-supervivencia la que bloquea la señalización intrínseca a favor de la muerte, y cuando hay una falta de señalización pro-supervivencia, se activan las vías a favor de la muerte. Se demostró que la supervivencia de las neuronas del SNC durante el desarrollo está regulada por “receptores de dependencia” que activan la señalización a favor de la muerte cuando no se unen a sus ligandos (2). Aunque la extensión de la expresión y el número de receptores de dependencia aún no se han determinado en el cerebro en desarrollo, la presencia de tal mecanismo indica que existen vías pro-muerte específicas del tipo de neuronas (3).

10.3 Mecanismos neuronales específicos de supervivencia

La existencia de diferentes funciones cerebrales se asocia a diferentes estructuras celulares, a diferentes mecanismos de supervivencia y a diferentes factores de transcripción que dirigen la expresión de moléculas transmembrana e intracelulares necesarios para reconocer y responder al entorno.

El período de muerte celular embrionario difiere según los tipos de neuronas / áreas del cerebro,

de esta forma, las interneuronas GABAérgicas de la corteza y las neuronas medianas espinosas del

estriado presentan un pico de muerte celular en P7-P11 y P2-P7 (4). En el cerebelo se observaron dos picos de muerte celular en el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas, en P0-P6 y ~ P14 y

para las células de Purkinje, en ~ E15 y ~ P3 (5).

La diferencia en los mecanismos de supervivencia entre embriones y neuronas adultas muestra la importancia del período de supervivencia neuronal con respecto a la maduración cerebral, las neuronas inmaduras nacidas de embriones deben sobrevivir en el cerebro inmaduro, mientras que las neuronas inmaduras nacidas de adultos deben sobrevivir en el cerebro maduro (1).

El efecto del desarrollo cerebral sobre la supervivencia neuronal puede ilustrarse por una disminución en la supervivencia de neuronas pequeñas sin axones, un tipo de neuronas que se genera tanto durante la neurogénesis embrionaria como en la adulta (6). La mayoría de estas neuronas sobreviven en las capas corticales profundas cuando los circuitos todavía son inmaduros y la maduración gradual del cerebro se correlaciona con un número reducido de neuronas recién agregadas, aunque el número de estas neuronas podría aumentar en el período post natal por afecciones patológicas como el accidente cerebrovascular (7).

Así la participación del entorno local depende de si un factor específico en sí mismo y su receptor se expresan en la región (8). El principal neurotransmisor excitador glutamato participa en la promoción y / o inhibición de la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación de las células progenitoras neurales multipotentes (NPC) actúa a través de receptores ionotrópicos o metabotrópicos. Tendría un papel similar en el hipocampo, el estriado y los progenitores neuronales adultos. Los receptores Ionotrópicos α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) / kainato (KA) y el receptor metabotrópicos de glutamato 5 (mGluR5) se expresan temprano durante el desarrollo embrionario, así como en las zonas neurógenas del cerebro adulto. Los receptores Ca (2+) permeables de AMPA / KA son inicialmente importantes para la proliferación celular y la motilidad neuronal. En etapas posteriores del desarrollo, los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) tienen un papel más prominente, mGluR5, el principal receptor de glutamato metabotrópicos durante el desarrollo temprano, se expresa en progenitores tempranos y células gliales radiales. La activación de este receptor promueve la proliferación y supervivencia de NPC. mGluR5 está involucrado en la extensión de los procesos gliales radiales y en la regulación de la migración de las primeras neuronas corticales (9). El papel del glutamato como neurotransmisor en las sinapsis se conoce desde hace 40 años, pero desde entonces se ha demostrado que el glutamato regula la neurogénesis, el crecimiento de neuritas, la sinaptogénesis y la supervivencia de las neuronas en el sistema nervioso en desarrollo y en los mamíferos adultos. El glutamato se acopla a receptores de superficie celular liberando Ca (2+) de las reservas del retículo endoplasmático, lo que provoca respuestas rápidas (mediadas por cinasas y proteasas) y tardías (dependientes de la transcripción) que modifican la estructura y función de las neuronas. Los factores neurotróficos y el glutamato interactúan para regular la neuroplasticidad en etapas embrionarias y el adulto. Por ejemplo, el glutamato estimula la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que, a su vez, modifica la sensibilidad del glutamato neuronal, la homeostasis del Ca (2+) y la plasticidad. Los factores neurotróficos pueden modificar la señalización del glutamato directamente, cambiando la expresión de las subunidades del receptor de glutamato y las proteínas reguladoras del Ca (2+), e indirectamente induciendo la producción de enzimas antioxidantes, proteínas reguladoras de la energía y miembros de la familia Bcl-2 antiapoptóticos. Esto explica los mecanismos de excitotoxicidad del glutamato observados en la EA y el ACV donde la activación excesiva de los receptores de glutamato, en condiciones de estrés oxidativo y metabólico, puede contribuir a la disfunción y degeneración neuronal (10).

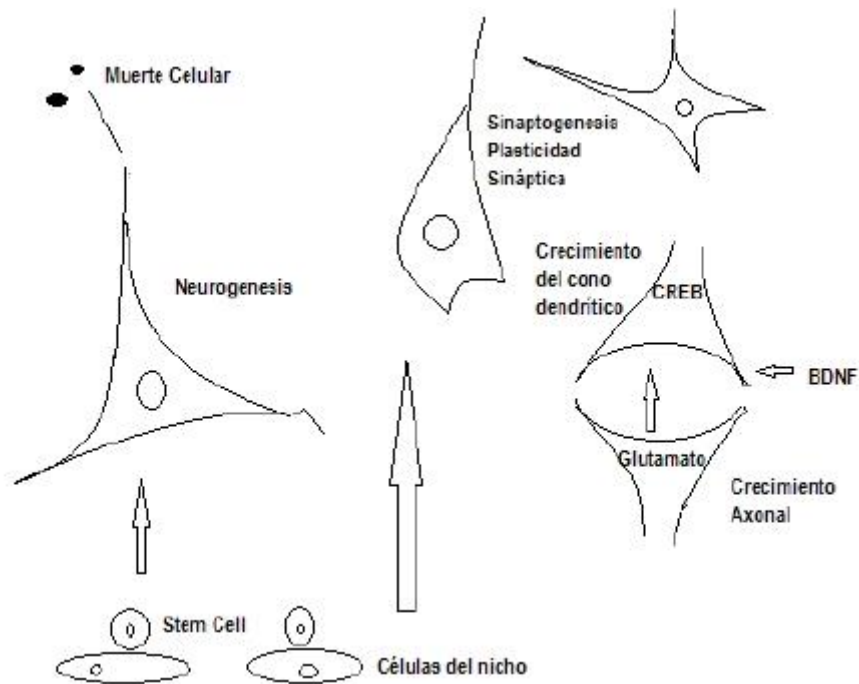


Fig. 2 Interacciones entre glutamato y BDNF en la regulación del desarrollo y crecimiento de las sinapsis (Neuroplasticidad) (10)

La disponibilidad de factores pro-supervivencia varía dentro de las capas corticales y entre las diferentes regiones del encéfalo(10-13), pero también esta respuesta cambia con el desarrollo (maduración neuronal) (14). Como manifestación de la especificidad celular mencionamos que, ciertas moléculas de pro-supervivencia intracelular están presentes en algunos tipos de neuronas, pero no en otros como el, factor neurotrófico cerebral (BDNF) que promueve la supervivencia de neuronas dopaminérgicas, neuronas espinosas medianas y células granulares cerebelares, (35, 36, 37), pero es prescindible para la supervivencia de neuronas GABAérgicas de la corteza (8).

10.3.1 Neurogénesis embrionaria

10.3.1.1 Neuronas glutamatérgicas

Durante la etapa embrionaria el pico de muerte neuronal cortical está en P4-P8, 39, mientras que la mayoría de las células granulares inmaduras cerebelosas mueren en P5-P9 (15). La ausencia de un solo factor neurotrófico o su receptor no tiene grandes efectos sobre la supervivencia neuronal en el cerebro embrionario (16) pero la doble falta de *Ntrk2* y *Ntrk3* (genes que codifican *TrkB* y *TrkC*, respectivamente) resulta en la muerte masiva de células granulares inmaduras en el cerebelo y el giro dentado (17). Esto podría explicarse por la redundancia de las vías de supervivencia intracelular que son desencadenados por cada uno de los receptores o por efectos compensatorios en ratones knock-out.

Las células granulares del cerebelo son una población de neuronas glutamatérgicas que serían un objetivo de la acción de BDNF (factor pro supervivencia). Al eliminar los genes *Camk4* y *Camkk2* en ratones aumenta la apoptosis en células granulares inmaduras en el cerebelo, asociado con una disminución en los niveles de expresión de *CREB1* y *BDNF* (18). Se propuso que Ca^{2+} ingrese células granulares inmaduras desencadena la activación de la calmodulina/*CaMKK2*/*CaMKIV* cascada, que, a su vez, activa *CREB1* y la transcripción del gen *BDNF* (18). La supervivencia de las células granulares también es promovida por *IGF1* que potencia la expresión de *Bcl-2* y *Bcl-xL*, inhibiendo la actividad de *caspasa-3* (19). El *IGF-1* también participa en la supervivencia de las neuronas glutaminérgicas de la capa cortical V en el cual participa como soporte trófico la microglía durante el desarrollo postnatal temprano, que secreta *IGF1*, que activa al *IGF1R* promoviendo la cascada *IRS1/PI3K/Akt1* que inhibe la apoptosis dependiente de *caspasa-3* (20). Aquí vemos la importancia de los factores asociados a insulina.

10.3.1.2 Neuronas dopaminérgicas

La apoptosis de las neuronas dopaminérgicas inmaduras ocurre en dos etapas del desarrollo: en P0-P6 y ~ P14 (21). Tres factores de transcripción principales estaría involucrados: Nurr1, Pitx3 y Nurr1 (22). Se observó que la activación de BDNF estaría relacionados con Nurr1 y Pitx3 (23,24) promoviendo la supervivencia de neuronas dopaminérgicas desde E16 hacia E36 al activar los receptores TrkB (25).

El receptor p75NTR de baja afinidad a BDNF, promueve la muerte celular de neuronas dopaminérgicas inmaduras, su activación es reprimida por En1 y Pitx3 que tendrán un papel destacado en la enfermedad de Parkinson (26). La señalización pro muerte de p75NTR suprime la actividad ERK1/2 y probablemente inhibe la actividad antiapoptótica de los miembros de la familia Bcl-2 (26), activando una vía de apoptosis clásica a través de Bax, caspasa-3 y caspasa-9 (27). Este intrincado proceso parcialmente comprendido permite el control de la supervivencia, y la formación de las estructuras cerebrales.

10.3.2.1 Zona subventricular (SVZ)

La zona subventricular (SVZ) es el principal nicho neurogénico en el cerebro adulto, las células madre neurales (NSC) de la SVZ derivan de células de la glía radial embrionarias (28, 29). En las etapas finales de la vida embrionaria, las células de la glía radial retraen sus procesos apicales preservando el contacto con el ventrículo, convirtiéndose en las células endoteliales y NSCs de la futura SVZ (30). En el cerebro adulto, las células endoteliales constituyen la población posmitótica de células dentro de la SVZ (31), son células cúbicas con lípidos en su citoplasma y en su

superficie apical, cilios y microvellosidades. Forman interdigitaciones, están unidas por, uniones estrechas y uniones adherentes entre sí que separan la SVZ del líquido cefalorraquídeo. Las NSC se caracterizan como una subpoblación de astrocitos llamados astrocitos B1 que difieren de otra subpoblación de astrocitos no neurogénicos (astrocitos B2) (32). Los astrocitos B1, poseen haces de filamentos intermedios y citoplasma claro, están localizados al lado de la capa endotelial, mostrando grupos de cromatina cerca de la membrana nuclear, y un cilio primario en la superficie apical que se extiende hacia la cavidad del ventrículo, proliferan y dan lugar a células progenitoras intermedias (células tipo C), que tienen núcleos muy grandes e irregulares con invaginaciones frecuentes y muchas mitocondrias en su citoplasma (33). Fig. 3 (34) Luego, las células progenitoras intermedias se diferencian en neuroblastos (células tipo A), que son células alargadas y pequeñas con un citoplasma oscuro reducido, que contienen numerosos ribosomas y microtúbulos (35). Los neuroblastos forman grandes cadenas envueltas por gliotubos de astrocitos que emergen de la SVZ para unirse en la corriente migratoria rostral (RMS) (36)

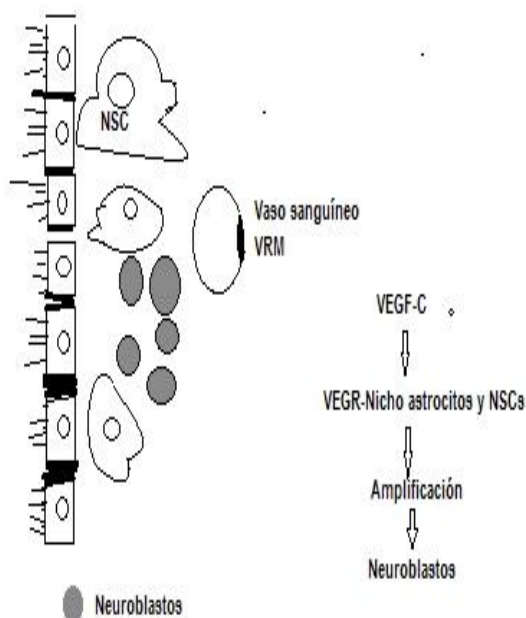


Fig. 3 Modelo propuesto para la función de VEGF-C y VEGFR-3 en la SVZ adulta. VEGFR-3 se expresa mediante una subpoblación de astrocitos (B) y casi todos los NSC (B1), pero no por la mayoría de TAP (C), neuroblastos (A) y células endoteliales (bv). VRM: vía Rostral Marginal, EGFR se expresa mediante la subpoblación de VEGFR-3 NSCs. El VEGF-C producido por los astrocitos SVZ y también otros tipos celulares promueve la activación de células que expresan VEGFR-3 (es decir, astrocitos de nicho y NSC), que aumentan en número después de la sobreexpresión de VEGF-C. Esto mejora la cantidad de TAP y neuroblastos (34).

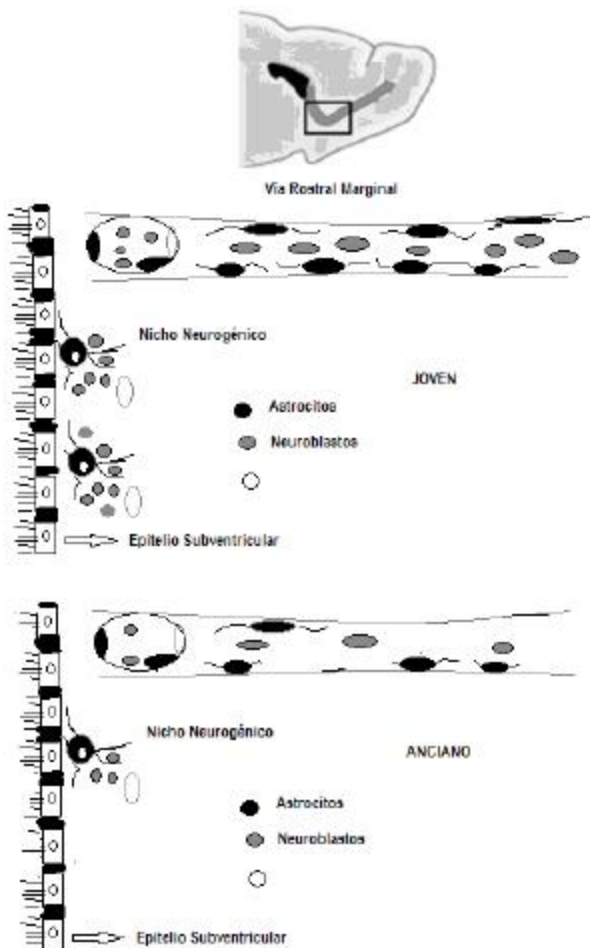


Fig. 4 Representación esquemática de la zona subventricular (SVZ) y la corriente migratoria rostral (RMS) en el cerebro de roedores jóvenes y ancianos (29).

En el cerebro joven, las células endodiales con morfología cúbica integran la barrera que separa las células neurógenas de SVZ del ventrículo lateral. Los neuroblastos forman grandes cadenas envainadas por gliotubos de astrocitos. Por lo tanto, los neuroblastos migran a través de estas estructuras migratorias, que emergen de la SVZ y se unen en el RMS que termina en el bulbo olfatorio (OB).

Durante el envejecimiento, las células endodiales se aplanan y sus cilios se dispersan (36). Tanto las células endodiales como los astrocitos acumulan cuerpos densos y filamentos intermedios en su citoplasma. Hay una disminución en el número de células madre neurales (NSC) identificadas como astrocitos que entran en contacto con el ventrículo, las células progenitoras intermedias y los neuroblastos. Como resultado, la RMS tiende a desaparecer en el cerebro envejecido (37).

10.3.2.1 Factores asociados con neurotransmisores que participan en el control de la Neurogénesis en la SVZ

La actividad del receptor de glutamato (NMDAR) es necesaria para la supervivencia de los neuroblastos durante su migración desde la zona subventricular SVZ a través de la vía rostral marginal (RMS) y madurar en el bulbo olfatorio (38,39). Este efecto pro-supervivencia dependería del

Ca²⁺ que ingresa en los neuroblastos vía NMDAR. Al llegar al bulbo olfatorio, la expresión de la subunidad $\beta 2$ del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) regula la apoptosis (40). La eliminación de esta subunidad produce un aumento del 50% en la supervivencia de neuronas inmaduras y la estimulación de nAChR podría considerarse como otro regulador negativo de la supervivencia neuronal inmadura en la neurogénesis postnatal.

La fosforilación de CREB1 demostró promover la supervivencia de los neuroblastos derivados de SVZ, (41) donde CREB1 podría activarse mediante la señalización de Ca²⁺ a través de calmodulina y CaMKIV. (42). Los receptores NMDAR participan en la supervivencia de los neuroblastos originados en la zona SVZ, (38,39) al activarse permiten la entrada de Ca²⁺ en los neuroblastos, (39) lo cual activaría la cascada pro-supervivencia dependiente de CREB1 (72, 73). Entre las neurotrofinas activadoras de p75NTR solo se ha estudiado el papel del BDNF en la neurogénesis SVN postnatal y el knock-out Ntrk2 disminuye la supervivencia de las neuronas periglomerulares dopaminérgicas, pero no de otras células. (43).

La vía (mTOR) promueve la supervivencia de los neuroblastos de la zona SVZ a través del factor 1a inducible por hipoxia (HIF1A) (44). Esta vía es inhibida por las proteínas 1 y 2 de la esclerosis tuberosa (TSC1/2) al igual que el factor HIF1A está fuertemente regulado positivamente en los neuroblastos Tsc1 - / - , lo que aumenta su supervivencia. 77 mTOR es más probable que se active por la señalización PI3K/Akt1 ya que muchos componentes de esta vía se mostraron presentes en los neuroblastos SVZ (44).

Como síntesis del complejo mecanismo de las señales de supervivencia mencionamos que ellas convergen en los miembros de la familia Bcl-2 y caspasa-3 / -9. (45).

10.3.2.1.2 Factores neurohormonales que modulan el nicho neurogénico envejecido

La gliogénesis es inducida por la expresión de la proteína morfogenética ósea (BMP) en astrocitos SVZ, mientras que la neurogénesis es promovida por Noggin, que se expresa en células endodiales equilibrando la gliogénesis y la neurogénesis (46). Las modificaciones en la población de astrocitos y células endodiales durante el envejecimiento pueden afectar la señalización de BMP-noggin, alterando la producción celular (47). La expresión de la proteína prión celular (PrPc) se reduce durante el envejecimiento (48) y su supresión aumenta la proliferación y diferenciación de oligodendrocitos (49). La proteína, N-cadherina regula la diferenciación de las células gliales en la ZSV y su bloqueo aumenta la generación de oligodendrocitos (50). Las citoquinas desempeñan un papel clave en la regulación de la función de las NSC influyen en la migración y en el destino de las células derivadas de la SVZ (51). Este efecto modulador se vería comprometido durante el envejecimiento (52). Así, los niveles aumentados del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) se correlacionan con una disminución de la neurogénesis al bloquear la proliferación de células precursoras de la SVZ en el envejecimiento (53). Este efecto sería por el hecho de que el TGF- β se regula positivamente en el cerebro durante el envejecimiento (54). Observándose que la administración de TGF- β 1 promueve la diferenciación neuronal y la supervivencia en la SVZ (55) y aumenta el número de neuronas inmaduras post accidente cerebrovascular (56).

10.3.2.2 Envejecimiento, zona SVZ humana

La organización de la zona SVZ humana adulta presenta diferencias con otras especies de mamíferos. En humanos, la SVZ está compuesta por una capa endodial (Capa I) en contacto con la luz ventricular. Luego, hay una capa hipocelular (Capa II), formada en el desarrollo posnatal poblada por expansiones de células inmunopositivas GFAP, aunque las células endodiales también envían procesos basales en esta área. Después hay una densa cinta de cuerpos celulares (Capa III) de astrocitos continuada por una región de transición (Capa IV) con pocas células y similar al parénquima cerebral subyacente (Fig. 4). Esta capa también actúa como un nicho de NSC capaz de generar nuevas neuronas (57). En las etapas fetal y pediátrica, los neuroblastos de la zona SVZ migran a través del RMS al Bulbo olfatorio (BO) (58). Existe otra vía migratoria de neuronas inmaduras destinadas a la corteza prefrontal (59), la neurogénesis del BO es menos relevante en el cerebro humano y casi se extingue en la edad adulta, como lo revela la medición de las concentraciones de 14C en el ADN

de estas células, que correspondía a los niveles de ^{14}C atmosférico en el momento del nacimiento del examinado (60). Usando el mismo enfoque de fecha de nacimiento, un estudio se observó que hay recambio celular postnatal en el cuerpo estriado de los humanos adultos de neuronas y oligodendrocitos, corroborado por la incorporación del análogo de timidina yododesoxiuridina (IdU) en células estriales de pacientes oncológicos tratados con radioterapia (61).

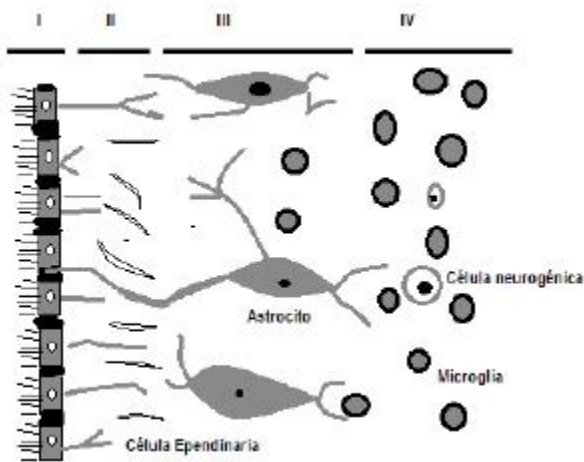


Fig. 5 Organización de la zona SVZ humana adulta.

Diagrama que representa la SVZ humana adulta. Una monocapa de células endoteliales (Capa I) separa el ventrículo lateral de la SVZ. Adyacente a él, un espacio o capa hipocelular se compone principalmente de expansiones celulares GFAP + (Capa II). Junto a la capa de separación, se representa la cinta de astrocitos (Capa III), continuada por una zona de transición al parénquima cerebral (Capa IV). (B) Imagen coronal de microscopía electrónica de la SVZ humana obtenida de una donante femenina de 53 años. Tenga en cuenta la organización típica de este nicho neurogénico humano (capas I a IV). Barra de escala: 4 µm. (29).

10.3.3 Neurogénesis del Giro Dentado (GD) (Hipocampo) y la rotación neuronal

Consideramos de vital importancia estudiar el hipocampo en especial el Giro dentado ya que la memoria, está estrechamente asociada a la neurogénesis del hipocampo y procesos mórbidos que afecta esta estructura como la EA, la esclerosis del hipocampo la ED afectan, estructura: hipocampo y función: memoria.

La velocidad de rotación neuronal es la velocidad a la que la población neuronal se renueva (62). En el hipocampo, existen dos tipos diferentes de poblaciones neuronales, una que cambia continuamente y otra no (63). El tamaño de la población celular que se renueva muestra variaciones interespecies, en el hipocampo humano, aproximadamente un tercio de las neuronas están sujetas a recambio (64). En el GD humano, la renovación de la población de células es comparativamente mayor que en roedores, la población es del 35% [95% IC (12-63%)] en contraste con 10% del GD de roedores adultos que

Al menos 700 neuronas o 0,004% de las neuronas del GD DG se agregan diariamente en cada hipocampo humano traduciéndose en la conversión neuronal de 1,75% de las neuronas en la edad adulta dentro de la fracción de renovación (63). Hay un declive dependiente de la edad paralelo al declive de los neuroblastos (65). Todas las neuronas del GD cambiarán en el hipocampo adulto con la mitad de las neuronas sometidas a apoptosis. En ratas de 3 meses de edad, el número de neuronas generadas es extenso, más de 650,000 células granulares (64). Incluso en las ratas de 2 año (límite de sobrevivencia), hay nuevas neuronas generadas, estimativamente 50,000 neuronas jóvenes (64).

Se debe ser cauteloso con estos datos. Varios estudios utilizaron marcadores inmunológicos como doblecortin (DCX) y TUC-4 para describir el declive de la neurogénesis adulta que no capturan la tasa de supervivencia de las neuronas de nueva generación, ya que muestran una reducción

drástica con la edad (64).

La comparación de la fracción renovadora con la población no renovadora muestra que la población renovada es más pequeña. La población renovable comprende una media del 51% [IC del 95% (22-88%)], y una facturación anual media del 3,5%, con un declive dependiente de la edad (63). La fracción renovable en el GD aumentaría con la edad. El número neuronal en el GD es el menos afectado, lo que indica un aumento relativo en la proporción de la fracción renovadora (66). Dentro de la fracción renovada, parece haber una pérdida preferencial de neuronas adultas. Las neuronas nacidas en adultos mueren más rápido por apoptosis en comparación con las neuronas nacidas en etapas tempranas (66,67). Estudios acumulativos de neuronas posnatales indican que hay un aumento neto de las neuronas generadas con la edad. El número total de neuronas aumenta con la edad avanzada. La población de las neuronas posnatales aumenta hasta cerca del doble del número, aproximadamente 40% del total población al final de la vida del animal (68).

La evidencia de los estudios de estereología proporcionó una comparación de las tasas de rotación de algunas especies. En humanos, aproximadamente 0,004% se intercambian por día (63), en ratones de 2 meses de edad es de 0,03% a 0,06% y el macaco de 5 a 16 años es de 0,04% por día (66). Entre las edades de 2-9 meses, los ratones experimentan una disminución de 10 veces en la neurogénesis, comparado con la disminución de 4-5 veces en los humanos (65,66). La comparación de la tasa relativa de Neurogénesis del macaco con roedores, muestra una tasa de neurogénesis adulta aproximadamente 10 veces más baja en el macaco que en los roedores (66). Sin embargo, la mayoría de las células nacidas se convirtieron en neuronas de manera similar en roedores. No se sabe si la declinación reportada en la neurogénesis se correlaciona con una función cognitiva disminuida como lo notaron (65).

Comparando la tasa de neurogénesis adulta entre jóvenes y viejos, la tasa de neurogénesis en el macaco más viejo fue menor que en el macaco joven, disminuyendo linealmente con la edad (66). La disminución ocurrió justo antes del inicio de la mediana edad y es comparable a la observada en ratas y ratones. A pesar de la declinación informada de las neuronas generadas con la edad, se dice que el ciclo celular no cambia con la edad avanzada (64).

La neurogénesis adulta disminuye con la edad, lo que se correlaciona con la falta de crecimiento medible de la DG más adelante en la vida. A partir de estudios con ratas, la evidencia sugiere que la disminución en la neurogénesis una disminución en la proliferación, una migración más lenta de las células desde SGZ a GCL y la reducción de la diferenciación celular en fenotipo neuronal (64, 69).

10.4 Envejecimiento

La edad es otro factor importante que afecta o altera la neurogénesis adulta. En humanos y otros mamíferos, los neuroblastos están disponibles durante toda la vida, pero muestran un declive dependiente de la edad (66,70), que en parte podría deberse al aumento de los niveles de glucocorticoides (71). En ratas envejecidas, el proceso de adrenalectomía revierte la disminución de NPC debido a la disminución de los niveles de glucocorticoides. En humanos, aún no está claro cuáles son las causas. Es importante comprender el alcance del proceso de neurogénesis adulta en humanos desde preadolescente hasta la etapa de adulto mayor y cómo otros factores como el sexo, experiencias de vida (alcoholismo, estilo de vida sedentario / no sedentario, etc.) alteran el proceso.

10.5 Muerte Celular

Existen diferentes mecanismos de muerte celular se describieron originalmente en función de sus características morfológicas (72, 73). Se pueden clasificar en tres formas principales:

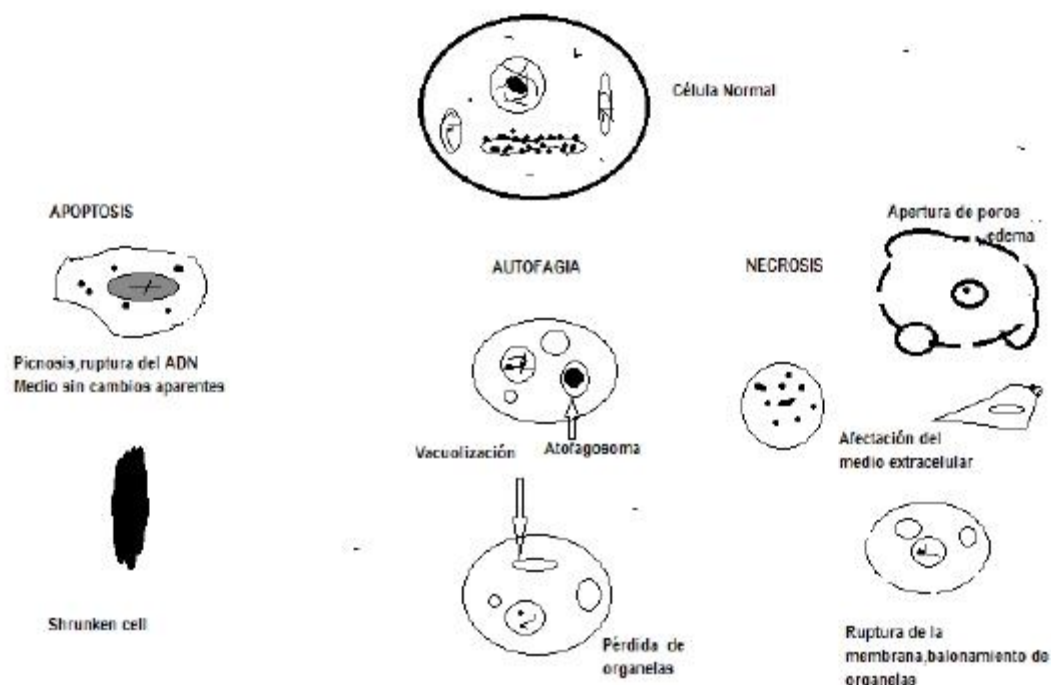


Fig. 6 Esquema simplificado que muestra 3 posibles vías de muerte celular, dependiendo de la lesión y el tipo de célula, puede predominar un modo particular de muerte celular. (74).

A.- En primer lugar, existe una forma de muerte celular, históricamente considerada pasiva y deletérea, llamada necrosis, que implica inflamación de las células, rotura de la membrana y liberación de contenido celular en el espacio extracelular. Por lo tanto, no es sorprendente que, en esta situación, las células que rodean las células necróticas se vean enormemente afectadas por sus vecinos moribundos, y pueden dar lugar a diversas respuestas tales como inflamación y muerte celular adicional (73).

B.- Muerte celular autofágica, en la que la célula digiere sus propios contenidos; esta forma de muerte celular también se llama autocanibalismo. En general, la autofagia no conduce a la eliminación celular, sino que constituye un mecanismo de supervivencia después de la inanición u otras formas de estrés celular. La forma más prominente de muerte celular programada durante el desarrollo animal y la homeostasis tisular es la apoptosis (73).

C.- La apoptosis se caracteriza por la contracción progresiva nuclear y citoplásmica, la condensación de la cromatina y el desprendimiento de cuerpos apoptóticos, que son eliminados rápidamente por los fagocitos o las células adyacentes. (72, 73). Donde la escisión de las proteínas del citoesqueleto por las proteasas (caspasas), provocan el colapso de los componentes subcelulares, se observa la cromatina condensada, fragmentación nuclear y la formación de blebs en la membrana plasmática (74).

La activación de

caspasas ocurre por dos vías apoptóticas distintas pero convergentes, la vía extrínseca (receptor de la muerte) y la vía intrínseca (Fig.6) (75). La vía del receptor de muerte se desencadena mediante la unión de miembros específicos de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) a receptores de muerte de la superficie celular, miembros de la familia de receptores del TNF (TNF-R). La ligación de estos receptores inicia la formación del complejo de señalización inducida por la multiproteína inductor de la muerte (DISC). (76,77) c-FLIP es una molécula reguladora que se parece a caspasa-8 en secuencia y estructura; dependiendo de su concentración, puede potenciar o inhibir la activación de la caspasa-8 (78). La agregación del DISC causa cambios conformacionales que desencadenan la actividad catalítica de caspasa-8, que media la destrucción celular.

La interacción entre los miembros pro y antiapoptóticos de la familia Bcl-2 controlan la vía

apoptótica mitocondrial donde la caspase-9 tiene un papel central se activa cuando los sensores intracelulares indican un daño celular severo. (76, 79). Esta vía se desencadena por: el aumento de las especies reactivas de oxígeno intracelular, el daño del ADN, la respuesta de proteína desplegada y la privación de factores de crecimiento. Quienes aumentan la permeabilidad mitocondrial, promoviendo la liberación de proteínas proapoptóticas (incluyendo citocromo C y SMAC/DIABLO), desde el espacio de la membrana intermitocondrial al citosol (Fig. 6.) (76, 80, 81). SMAC/DIABLO antagonizan los inhibidores citosólicos de la proteína de apoptosis (IAP), lo que permite la activación de las caspasas y la apoptosis. La caspasa-8 activada (vía del receptor de la muerte) y la caspasa-9 (vía mitocondrial) a su vez movilizan las caspasas-3, -6 y -7, proteasas que escinden numerosas proteínas y activan las ADNasa generándose la destrucción celular (79, 82)

Diferentes factores determinan qué vía (s) de muerte se activa (incluyendo) la etapa del ciclo celular, el tipo y la magnitud del estímulo apoptótico y, para las células inmunes, la etapa de activación celular (79, 83, 84).

La apoptosis tiene funciones esenciales durante el desarrollo animal y la homeostasis, y su función clave en la conducción de la morfogénesis y la remodelación tisular se reconoce desde hace tiempo (72). Y está asociada con numerosas patologías, en las cuales múltiples estímulos patológicos pueden ocurrir de forma concomitante desencadenando diferentes vías apoptóticas (85).

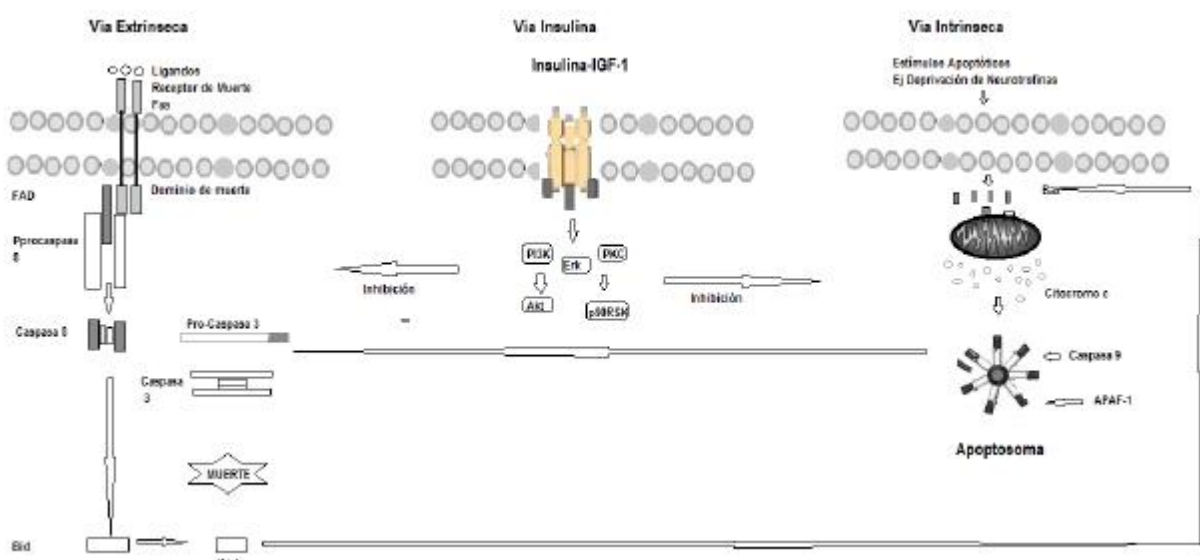


Fig. 7 Vías apoptóticas extrínsecas, intrínsecas y Vía de la Insulina. En la ruta extrínseca, un ligando de muerte FasL se une a un receptor de superficie celular que está acoplado a proteínas que activan caspasas (por ejemplo, 8 o 10). Las caspasas activadas luego rompen y activan las caspasas efectoras, como la caspasa 3 o 7. Estas caspasas escinden sustratos proteicos, causando la muerte celular. En la vía intrínseca, un estímulo apoptótico hace que un miembro proapoptótico de la familia Bcl-2, como Bax, se oligomerice y asocie con la membrana mitocondrial externa (OMM). Esta asociación permeabiliza la OMM, permitiendo que el citocromo c escape al citoplasma, donde induce la formación del apoptosoma y la posterior activación de las caspasas. ATP/dATP también se une al apoptosoma y se requieren para su actividad. La muerte necrótica predomina en las células que carecen de suficiente ATP. La ruta extrínseca puede activar la vía intrínseca a través de la escisión mediada por caspasa de Bid para producir tBid, que luego puede aumentar la permeabilización de Bax de la OMM (75). La vía de la insulina tiene funciones metabólicas pero también participa activamente en la supervivencia/muerte celular.

10.5.1 Apoptosis: una forma de dar forma a los tejidos sin afectar las células vecinas

Los embriólogos observaron que había fenómenos de muerte asociados a los procesos de transformación y crecimiento del embrión de forma normal, lo que significaba que la muerte de las células

tenía que ser un evento programado del desarrollo de organismos multicelulares (76). El propósito de la pérdida observada de grandes poblaciones de células fue reconocido como una forma de esculpir tejidos y eliminar estructuras no deseadas. La apoptosis fue reconocida como una forma “limpia y localizada” de muerte celular adecuada para la morfogénesis tisular porque permitía la eliminación de células con poca reacción tisular circundante. Ahora se acepta que la apoptosis es el método habitual para eliminar células y tejidos útiles durante etapas embrionarias o larvales o que son vestigios filogenéticos. Los ejemplos incluyen la degeneración de los pronefros en anfibios y mamíferos, la regresión de las arterias umbilicales después del nacimiento, la eliminación de las membranas interdigitales (73).

10.5.1. Características de la apoptosis

10.5.1.2 Señalización de células apoptóticas: modulando la proliferación y la supervivencia de las células circundantes

La observación de que las células apoptóticas pueden producir y secretar señales mitogénicas difusibles y por lo tanto afectar a los tejidos difusibles (77) (Fig.8). Mostró la complejidad de este tipo de proceso de muerte celular. La naturaleza de estas moléculas de señalización varía según el tejido y el organismo, aunque algunas de estas señales parecen haber mantenido su función durante toda la evolución. Del mismo modo, el efecto de la señalización apoptótica en las células vecinas varía según el contexto. Se describen dos formas en que las señales de las células apoptóticas pueden afectar a los tejidos vecinos.

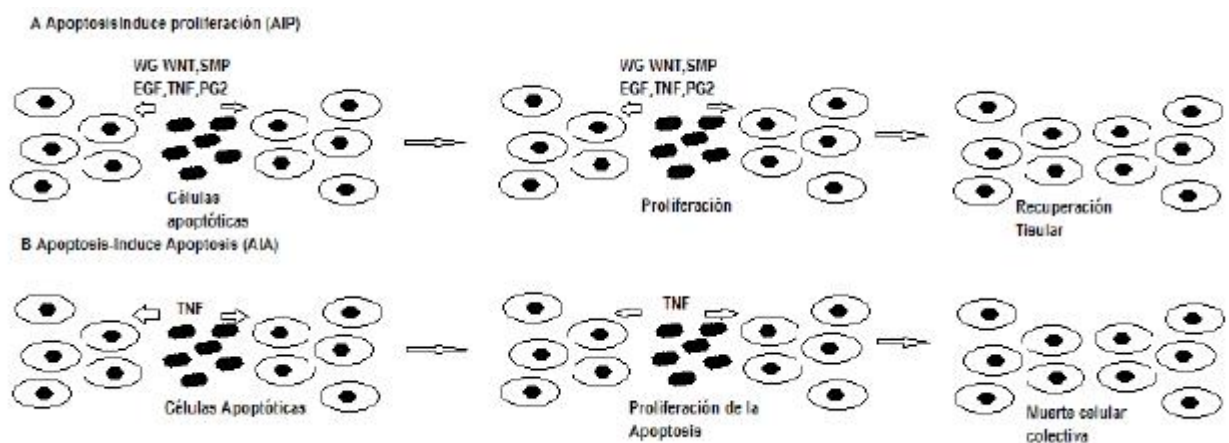


Fig. 8 Señalización por células apoptóticas.

(A) proliferación inducida por apoptosis. Las células moribundas pueden liberar señales mitogénicas (como Wnt, Dpp, Shh, EGF, TNF) e inducir la proliferación en las células vecinas. Este mecanismo promovería la homeostasis y la regeneración de tejidos. (B) apoptosis inducida por apoptosis. Las células apoptóticas también pueden producir señales pro-muerte (como Eiger / TNF) como un mecanismo para propagar la apoptosis a través de los tejidos y lograr la muerte celular colectiva. (73).

10.5.1.3 Proliferación inducida por apoptosis

Vemos como la interacción de la investigación básica con células, insectos o animales ayuda a comprender los mecanismos normales y patológicos que afectan al ser humano. Las investigaciones en el crecimiento embrionario del ala de la *Drosophila melanogaster*, mosca de la fruta, brindaron los primeros indicios de que las células apoptóticas liberan señales que afectan a sus células vecinas. La clave para hacer este descubrimiento inesperado fue el uso de un enfoque que permitió a las células apoptóticas mantenerse con vida y albergar capacidades de señalización intactas durante un tiempo prolongado. Se pudo demostrar que las células apoptóticas activan la expresión ectópica de las señales mitogénicas Wingless (Wg; el ortólogo de Wnt de mamífero) y Decapentaplegic [Dpp; el ortólogo de la proteína morfogenética ósea de los mamíferos (BMP)], que a su vez dio lugar a sobre crecimientos

en tejidos vecinos (78-80). La producción de estas señales depende de la activación de la vía JNK, que se activa luego de la activación de la caspasa apical Dronc (80, 81). Se demostró que la activación de p53 juega un papel crucial en la proliferación inducida por apoptosis pero, curiosamente, solo una de las dos isoformas de *Drosophila* p53 parece ser responsable de este efecto (83, 84).

Se pudo conocer que otras vías de señalización también están implicadas en la proliferación inducida por apoptosis. Por ejemplo, el ligando de *Drosophila* EGF Spitz se ha identificado como una señal clave que regula los sobre crecimientos producidos por las células no muertas y la recuperación de tejido después de la inducción de la muerte celular en el disco visual del ojo (85). Simon y col. descubrieron un papel para Notch como un objetivo de p53 involucrado en la proliferación inducida por apoptosis en discos de ala de *Drosophila* (86). Los genes que controlan la polaridad apicobasal y la vía del Hippo también se han visto implicados en la respuesta proliferativa desencadenada por las células moribundas (87, 88). A este respecto, se encontró que la regulación positiva de la actividad de Yorkie en las células que rodean a las células apoptóticas es importante para la regeneración después de la ablación genética del tejido del disco del ala. Se propuso que las tensiones tisulares generadas por la extrusión de células apoptóticas pueden desencadenar la activación de Ajuba, un inhibidor de la vía Hippo, sugiriendo un vínculo entre las fuerzas apoptóticas y la activación de Yorkie (89, 90). Se han identificado vías completamente distintas para la activación de la proliferación inducida por apoptosis en algunos tejidos diferenciadores, tales como la región del ojo de *Drosophila* posterior al surco morfogenético. En este tejido, el efecto proliferativo de la apoptosis depende de la activación de caspasas efectoras (en oposición a las caspasas iniciadoras, que desempeñan un papel principal en la proliferación de tejidos) y la señalización de Hedgehog (91). Finalmente, se ha descrito un papel para la proliferación inducida por apoptosis en el cerebro adulto de *Drosophila*. En este contexto, se demostró que la muerte celular neuronal desencadena la división de las células gliales vecinas, tanto en condiciones fisiológicas como después de una lesión, y este efecto está mediado por el homólogo de TNF Eiger (92).

A pesar de los esfuerzos, se sabe poco sobre el papel de la proliferación inducida por la apoptosis en condiciones fisiológicas y patológicas.

10.5.1.4 El papel de la apoptosis en la regeneración

La regeneración es el proceso por el cual algunos organismos pueden restaurar tejidos dañados o perdidos. Involucra diversos mecanismos: como remodelación, desdiferenciación, diferenciación, migración y proliferación. Dado que la muerte celular a menudo se produce en el sitio de la lesión y teniendo en cuenta las propiedades mitogénicas de las células apoptóticas, se identificó como una fuente de señales para la cicatrización y regeneración de heridas en organismos multicelulares (93).

Uno de los modelos es el pólipo de agua dulce Hydra. Tiene una capacidad regenerativa notable: al cortar al medio su cuerpo, la parte superior hace crecer un nuevo pie y la parte inferior producirá una nueva cabeza. Los mecanismos de estos dos programas regenerativos parecen diferir, y la apoptosis solo se detecta en la mitad inferior de la cual volverá a crecer una cabeza (94). La inducción ectópica de la apoptosis en la mitad regeneradora del pie desencadenó la regeneración ectópica de la cabeza, dando lugar a una Hidra de doble cabeza donde se identificó la vía Wnt3 como una señal producida por las células apoptóticas responsable de la regeneración, actuando a través de la activación de la señalización de β -catenina en las células vecinas así al inhibir la apoptosis se bloqueó la activación de Wnt3 (94).

La apoptosis también demostró parcialmente un papel en la regeneración en vertebrados; observándose como los renacuajos *Xenopus*, pueden regenerar sus colas luego de la amputación (95).

Se demostró que la apoptosis desempeña un papel en la curación de heridas y la regeneración hepática en ratones (96). Ratones deficientes en apoptosis (mutantes Casp3 y Casp7) mostraron una curación retrasada después de heridas por escisión en la piel y una alteración de la regeneración hepática post hepatectomía parcial. En base a sus hallazgos, Li y col. propusieron el modelo donde la activación de caspasas conduce a la producción de prostaglandina E2 (PGE2), que promueve la proliferación de células madre y la regeneración tisular (97). Curiosamente, PGE2 también se identificó como una señal producida por células tumorales apoptóticas y está involucrada en la repoblación de tumores después de radioterapia y quimioterapia (98). Otra señal que estaría involucrada

en la regeneración inducida por apoptosis es Hedgehog, identificada como la señal producida por hepatocitos moribundos, responsable del crecimiento compensatorio hepático, también está implicada en la proliferación inducida por apoptosis en *Drosophila* (91, 96).

10.5.1.5 Apoptosis inducida por apoptosis

Las células apoptóticas pueden inducir la muerte celular no autónoma en células y tejidos vecinos (79). Este proceso, que se ha denominado apoptosis inducida por apoptosis, se observó al activar la apoptosis en un compartimento de disco marginal de *Drosophila*, que, condujo a la inducción de la muerte celular en el compartimento vecino. Se observó que este proceso se basa en la producción del ortólogo Eiger de TNF por células apoptóticas, que activan la vía JNK en células vecinas, induciéndolas a morir. Así, la inhibición de Eiger en las células muertas inicialmente suprimió la activación de JNK en las células vecinas evitando su muerte. Este fenómeno de apoptosis inducida por apoptosis también demostró su función en la coordinación de la muerte celular colectiva en el folículo capilar de ratón durante una fase de degeneración conocida como catágeno, en la que una gran porción de las células del folículo piloso se elimina por apoptosis. En este contexto fisiológico, el TNF α fue producido por células apoptóticas y su inhibición condujo a una pérdida de sincronización en el proceso de muerte celular (79). Estos descubrimientos abren las posibilidades de limitar el daño celular en los cuadros donde la apoptosis es un fenómeno patológico.

Las células apoptóticas también inducen una mayor supervivencia de las células adyacentes (99). Este proceso depende de la activación del anti-apoptosis microRNA Bantam y del receptor tirosina quinasa Tie. Además, la proteína Pvf1 de *Drosophila* PDGF / VGF se identificó como una señal potencial producida por células apoptóticas involucrada en la activación de Tie (99).

El mecanismo por el cual la apoptosis genera apoptosis podría explicar por qué se observa apoptosis a una distancia del foco inicial de la misma (73).

10.5.1.6 Señalización comunes a diferentes regiones del cerebro que regulan la supervivencia neuronal y sus consecuencias

Diversas vías de pro-supervivencia específicas del tipo de neuronas convergen en miembros pro-apoptóticos y pro-supervivencia de la familia Bcl-2 y caspasa-3/caspasa-9 (74). Las principales proteínas cerebrales pro supervivencias (inhiben la apoptosis) neuronales en la etapa posmitótica son: Bcl-2 y Bcl-xL en la etapa posmitótica (100), mientras que las proteínas pro-apoptóticas: Bax y Bak, promueven la muerte neuronal (100, 101). Varios factores de transcripción promueven la supervivencia neuronal como la familia de factores de transcripción del factor 2 potenciador de miocitos (MEF2), MEF2A, 2C y 2D, que se expresan en el cerebro del ratón durante el desarrollo y son críticos para la supervivencia de neuronas inmaduras (102). Los miembros de la familia de factores de transcripción CREB, CREB1 y CREM, activan la señalización pro-supervivencia en neuronas posmitóticas en el momento del desarrollo perinatal (E16.5-P0) (103).

La supervivencia dependiente de la actividad de las neuronas inmaduras mediante la acción de GABA y/o neurotransmisores de glutamato. (104) Por ejemplo, la delección de la proteína 1 de unión a syntaxina (Stxbp1) necesaria para la sinaptogénesis y la neurotransmisión da como resultado una muerte neuronal generalizada (105). La actividad de la red eléctrica espontánea juega un papel importante en el control de la supervivencia celular varias vías intracelulares están implicadas en la transducción de actividad eléctrica en señales de supervivencia dependientes e independientes de la expresión génica, incluyen la activación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y su efector Akt, siendo la insulina y el IGF (1) los principales ligandos de la PI3K (106).

La actividad neuronal genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que podrían dañar las neuronas maduras y desencadenar la apoptosis (*). La protección de ROS es particularmente importante para las neuronas inmaduras, porque son más fáciles de excitar (107). En las neuronas maduras se produce un desequilibrio entre excitación e inhibición, en patologías como la EA, la excitotoxicidad debida a la sobreactivación de NMDAR por la liberación de glutamato con lo cual se incorpora Ca²⁺ de forma patológica seguida por una producción aberrante de radicales libres y disfunción mitocondrial, que conduce a la liberación del citocromo C y, en consecuencia, la muerte neuronal

(108).Esta sería uno de los mecanismos en que los ROS generan apoptosis neuronal.

10.6 Implicancias de la Apoptosis en las Enfermedades Neurológicas

Los trastornos neurodegenerativos afectan a numerosas personas que conducen a la discapacidad y la muerte. Se caracterizan por cambios patológicos en áreas del cerebro específicas de la enfermedad y degeneración de subconjuntos de neuronas. A pesar de las diferencias en las manifestaciones clínicas y la vulnerabilidad neuronal, los procesos patológicos presentan similitudes, lo que sugiere vías neurodegenerativas comunes. La apoptosis tiene un papel clave en la progresión de trastornos neurológicos como la EA, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, como lo demuestran los estudios en modelos animales y líneas celulares. Ya que en cerebros de pacientes con enfermedades neurodegenerativas se detectó pérdida celular significativa acompañada de características morfológicas presentes en la apoptosis: condensación de cromatina, fragmentación de ADN y activación de cisteína-proteasas, caspasas. En estos casos la muerte celular se relacionó con estrés oxidativo y el desequilibrio entre la generación de radicales libres y las defensas antioxidantes (109).

10.6.1 Enfermedad de Alzheimer.

La evidencia inicial de apoptosis en la EA provino de experimentos de cultivo celular en los que la exposición de las células a concentraciones muy altas de péptidos A β o A β generó apoptosis. Esta es un mecanismo atractivo para la muerte neuronal por varias razones ya que, la muerte neuronal en enfermedades degenerativas es selectiva a nivel celular individual y no está asociada con la inflamación. En la EA, la pérdida neuronal es prominente en la corteza cerebral y el lóbulo límbico. La muerte celular a través de la apoptosis no está asociada con la disrupción de la membrana celular, y el aclaramiento de los restos celulares se debe a fagocitos tisulares facultativos en lugar de macrófagos del sistema reticuloendotelial. Una característica de la apoptosis es la escisión intranucleosómica que produce mellas de ADN que pueden marcarse mediante técnicas, como TUNEL. Otro enfoque para estudiar la apoptosis es examinar las enzimas que intervienen en la muerte celular programada, las caspasas que participan en la apoptosis a través del inicio de cascadas intracelulares y en la ejecución de la etapa final, incluida la división proteolítica de las proteínas del citoesqueleto y las proteínas del esqueleto nuclear (110). La activación de estas enzimas sería por complejos de orden superior de A β , que incluyen protofibrillas y oligómeros (también denominado A β -derivados ligandos difusibles o LDDA) (111). Estudios experimentales sugirieron que el complejo A β puede activar caspasas a través de la vía extrínseca, lo que implica la unión de A β extracelular a receptores plasmáticos, otros estudios sugieren que la vía intrínseca puede ser más relevante (112, 113). La acumulación de A β en el retículo endoplásmico activaría los mecanismos apoptóticos a través de la respuesta de la proteína desplegada o el estrés del retículo endoplásmico, alternativamente, el A β intracelular puede unirse a la alcohol deshidrogenasa dentro de las mitocondrias y activar la apoptosis a través del estrés mitocondrial (114).

Una de las consecuencias de la activación de las caspasas es el clivaje de la proteína tau que comienza con el clivaje del C-terminal seguido por la acción de la enzima glucoquinasa-3 (GSK3- β) que lo fosforila llevando a la formación de los ovillos neurofibrilares uno de los biomarcadores clave en la EA que se asocia con deterioro cognitivo (115, 116).

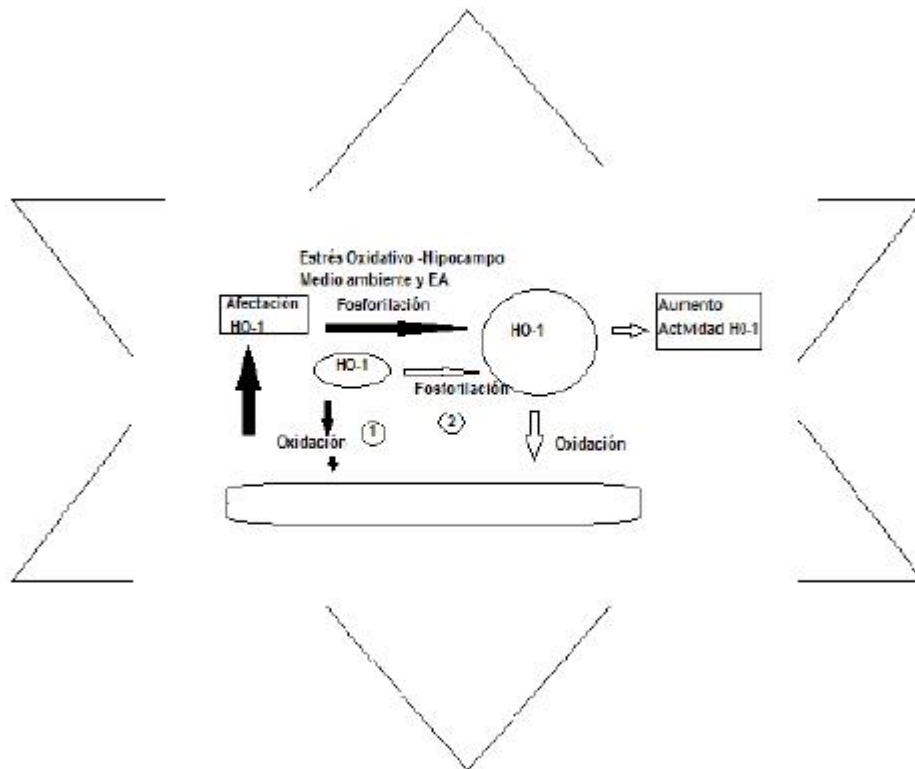


Fig. 8 Escenario putativo de los mecanismos que conducen a las modificaciones postraduccionales de la hemo oxigenasa-1 (HO-1) por el Medio Ambiente de estrés oxidativo en el hipocampo de la enfermedad de Alzheimer (EA) Las flechas negras, marcan el aumento de los niveles de estrés oxidativo en el hipocampo de personas con EA que promueve el daño oxidativo HO-1. Entonces, la célula intenta restaurar la funcionalidad de HO-1 aumentando la fosforilación de residuos séricos; Las flechas blancas, marcan que el aumento del estrés oxidativo promueve el aumento de la fosforilación de Ser para activar las funciones de proteínas, entonces el HO-1 se convierte en un objetivo de modificaciones postraduccionales oxidativas, que podría afectar su función (118).

Es importante recordar que el estrés oxidativo constituye uno de los elemento potencialmente causales de la EA y el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia (117), en un elegante trabajo, Carvour y col relacionaron la activación de esta enzima con el estrés crónico y la muerte neuronal (118), lo cual fue observado en hipocampo afectado por EA por Barone, Butterfield y col (119).

10.6.1.2 Medio Enriquecido-Actividad Física y Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia en el adulto mayor causa deficiencias en la capacidad de aprendizaje, la memoria y la movilidad. La actividad física es un recurso terapéutica para prevenir este deterioro. Baek y col estudiaron el efecto del ejercicio en lo síntomas de la EA y en la apoptosis inducida por la activación microglial en un modelo animal. La EA se generó por la inyección intracerebroventricular bilateral de estreptozotocina. Las ratas en los grupos de ejercicio se hicieron correr en una cinta rodante una vez al día durante 30 minutos por 4 semanas. La función cognitiva se valoró mediante el laberinto de Morris observándose que la latencia en la tarea de evitar la reducción se incrementaron en las ratas con EA en contraste, el ejercicio en cinta acortó estos parámetros. Las células positivas para el extremo de mella dUTP mediadas por desoxinucleotidil transferasa terminal y caspasa-3 en el giro dentado del hipocampo del hipocampo aumentaron en las ratas AD, en contraste, el ejercicio en cinta ergométrica suprimió estos números. Las expresiones de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y grupo de molécula de diferenciación 11B (CD11b) en la circunvolución dentada del hipocampo se incrementaron en las ratas con EA, en contraste, el ejercicio en cinta ergométrica suprimió las expresiones GFAP y CD11b. La expresión de Bax se incrementó y la expresión de Bcl-2 disminuyó en el hipocampo de las ratas con EA en contraste, el ejercicio disminuyó la expresión de Bax y aumentó la expresión de Bcl-2. Este estudio

demostró que el ejercicio mejoró las alteraciones inducidas por EA de la capacidad de aprendizaje espacial y la memoria a corto plazo a través de la supresión de la apoptosis que podría atribuirse al efecto inhibitor del ejercicio en cinta ergométrica sobre la activación microglial (120). Lo cual se correlacionaría con los trabajos publicados en humanos sobre actividad física y EZ (121, 122).

10.6.2 Encefalopatía diabética

El interés por la afectación de la diabetes mellitus en el SNC creció en los últimos años década. (123, 124) Los estudios por imágenes y neurofisiológicos proporcionaron evidencia de que tanto la DM1 como la DM2 se relacionan con alteraciones funcionales y estructurales del cerebro (125, 126). El desarrollo de estas complicaciones depende de la duración de la diabetes y la calidad del control metabólico, relacionado con hipoglucemia aguda, hiperglucemia crónica y la dislipidemia (127). Así los pacientes con DM 1 pueden tener deficiencias en el aprendizaje, la memoria, la resolución de problemas, la velocidad mental, la función motora y el estado emocional generalmente modestos, ocasionalmente graves. (128, 129). El rápido incremento de la obesidad y la DM2 en todos los grupos de edad podría dar lugar a un aumento sustancial en la prevalencia de la disfunción cognitiva relacionada con la diabetes (124).

Los resultados de los estudios neuropsicológicos de los pacientes con DM2 son más consistentes (130) Se informa deterioro cognitivo moderado, en tareas que involucran memoria verbal o procesamiento de información compleja, disminución de la atención, del tiempo de reacción y la memoria a corto plazo (131). Estudios epidemiológicos demuestran una asociación entre diabetes mellitus, demencia vascular y EA (132, 133). Los estudios de neuroimagen demostraron una alta incidencia de esclerosis del lóbulo temporal, disminución del volumen de la sustancia blanca en la circunvolución parahipocámpica, lóbulos temporales y frontales, disminución de la corteza y la densidad del tálamo, hipocampo, corteza insular, temporal superior, media y del giro frontal. (134)

En modelos experimentales de DM1, se informó un amplio espectro de cambios neuronales: alteraciones sinápticas, degeneración neuronal y muerte neuronal, aumento de la permeabilidad microvascular que pueden conducir a deterioro cognitivo (135)

Así la “encefalopatía diabética” se caracteriza por alteraciones cognitivas clínicamente prominentes lentamente progresivas acompañadas de trastornos neurofisiológicos y estructurales del cerebro.

10.6.2.1 Efectos de la diabetes sobre la apoptosis neuronal

La apoptosis, es una forma de muerte celular activa, regulada, metabólica y codificada genéticamente, en la que cualquier daño causado al organismo por este proceso se minimiza pero al desregularse se asocia con enfermedades neurodegenerativas (136, 137). Se caracteriza, como vimos anteriormente, por cambios morfológicos y bioquímicos: vacuolización mitocondrial, alteraciones en la simetría de los fosfolípidos, formación de ampollas en la membrana, condensación del núcleo y activación de un proceso endonucleolítico que degrada el ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear (138). Su desencadenamiento se asocia con el desequilibrio entre los mecanismos proapoptóticos: factores humorales, como el factor de necrosis tumoral alfa, el ligando Fas (FasL/CD95L). Y factores antiapoptóticos: factores de crecimiento, como la insulina o IGF-1, que su disminución, ausencia o problemas en la vía de señalización (Insulinorresistencia) constituyen un hecho que participaría en el desencadenamiento de la apoptosis (139). La apoptosis neuronal fue observada en modelos tipo DM1 como el llevado a cabo por Jakobsen y col. que mostraron una pérdida significativa de neuronas neocorticales por apoptosis en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ), como en modelos tipo DM2 donde se observó apoptosis neuronal en los núcleos hipotalámicos (141, 142).

En animales diabéticos se observó que el hipocampo es un sitio en el cual se observa frecuentemente apoptosis, como lo demuestran las elevaciones significativas en los marcadores apoptóticos (143). Al estudiar animales con DM1, en el recuento de células piramidales del hipocampo en las zonas (CA1-CA4) no se encontraron diferencias significativas morfológicas a los 2 meses de diabetes si en los análisis de Western Blot e hibridación in situ revelaron reducciones significativas en la expresión de IGF-I, IGF-II, IGF-IR e IR precedente (2 meses) y activación de la caspasa 3 y p38, a los 8 meses se observó una pérdida del 37% y 24% de células piramidales en las zonas CA1

y CA2 (144). Este trabajo se asocia a los hallazgos del grupo de Ghasemi quienes investigaron el efecto de la insulina intrahipocampal en un modelo de EA. Emplearon ratas Sprague-Dawley a las que les implantaron bilateralmente en la región CA1, complejo proteico A β 25-35. Luego realizaron tratamiento con insulina (0.5 o 6 mU) durante los días 4-9. Evaluaron la capacidad de aprendizaje y memoria mediante el laberinto de Morris. Al finalizar los estudios de comportamiento, aislaron el hipocampo estudiando la cantidad de caspasa 3 escindida del hipocampo (el punto de referencia de la apoptosis) y las formas fosforiladas (activadas) de P38, JNK y ERK. Los resultados mostraron que la insulina revirtió la pérdida de memoria inducida por A β 25-35. Que A β 25-35 inducía la elevación de la actividad de la subfamilia de caspasa-3 y de los 3 MAPks, mientras que la insulina restauraba la activación de ERK y P38 pero no tenía efecto sobre JNK. Este estudio reveló que el tratamiento con insulina intrahipocampal no solo evita el deterioro de la memoria inducida por A β , sino también la activación de caspasa-3 del hipocampo, ERK y P38 (145). Vemos que en los trabajos experimentales se establece una relación entre la actividad de la insulina y la apoptosis en la cual tiene un efecto antiapoptótico.

10.6.2.2 Efecto del Medio Enriquecido en la Encefalopatía Diabética

Como vimos en esta revisión la diabetes mellitus es una enfermedad crónica asociada a la pérdida de células cerebrales, como el cerebelo, que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP). En el cerebro de los organismos diabéticos y PD la señalización de insulina/IGF-1 está alterada. El entrenamiento físico es una intervención efectiva para la prevención de enfermedades neurodegenerativas, ya que libera factores neurotróficos y regula la señalización de insulina/IGF-1 cerebral. Borges y col realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar las proteínas implicadas en la vía de insulina/IGF-1 en el cerebelo de ratas diabéticas sometidas a un protocolo de entrenamiento de ejercicio. Las ratas Wistar se distribuyeron en cuatro grupos: control sedentario (SC), control entrenado (CT), diabético sedentario (SD) y diabético capacitado (TD). La diabetes fue inducida por Alloxan (ALX) (32 mg/kgb.w). El programa de entrenamiento consistió en nadar 5 días/semana, 1 hora/día, durante 6 semanas, soportando una sobrecarga que corresponde al 90% del umbral anaeróbico. Al final, se extrajo el cerebelo para determinar la expresión proteica de GSK-3 β , IR β e IGF-1R y la fosforilación de β -amiloide, Tau, ERK1+ERK2 mediante análisis de Western Blot. La diabetes causó hiperglucemia en ambos grupos diabéticos; sin embargo, en TD, hubo una reducción en la hiperglucemia en comparación con SD. La diabetes aumentó la fosforilación de Tau y β -amiloide en los grupos SD y TD. El ejercicio aeróbico aumentó la expresión de ERK1+ERK2 en TC. Se observó que en el cerebelo de ratas diabéticas proteínas similares a las de EP pero el entrenamiento no fue capaz de modular la expresión de estas proteínas (146).

Cada vez hay más pruebas de que los aumentos transitorios repetidos en los factores neurotróficos pueden aumentar la neurogénesis y la neuroplasticidad. Brinkmann y col en un estudio piloto comparan los efectos del ciclismo submáximo de 30 min con los de exergaming (combinando ejercicio y videojuego) con la misma duración y la misma calificación de esfuerzo percibido (BORG RPE: 14-15) en la liberación de factores neurotróficos séricos en 8 ancianos DM2 insulino dependiente (71 $\pm$ 4 años) (diseño cruzado 2 $\times$ 2). Se cuantificaron el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -1. Y se observó que las frecuencias cardíacas fueron casi iguales durante el ciclismo y el ejercicio, mientras que los valores de lactato fueron significativamente más altos durante el ciclismo (ciclismo versus ejercicio: 3.7 $\pm$ 1.1 versus 2.5 $\pm$ 1.2 mmol/l, p <0.05). Los niveles de BDNF y VEGF aumentaron significativamente después del ejercicio ergométrico (+20%, +14%, p <0.05). Este estudio demuestra que el ejercicio agudo puede aumentar los factores neurotróficos (BDNF, VEGF) en pacientes ancianos con DM2, dependiendo del modo de ejercicio (147).

Los estudios epidemiológicos indican que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia/enfermedad de Alzheimer (EA)/encefalopatía diabética. Bertram y col en una revisión bibliográfica estudiaron el marco molecular que vincula las dos enfermedades y explica cómo el entrenamiento físico podría ayudar a contrarrestar la neurodegeneración en pacientes con DM2. Los cambios inflamatorios, oxidativos y metabólicos en los pacientes con DM2 causan complicaciones cerebrovasculares que llevarían a la descomposición de la barrera hematoencefálica

(BHE). Las moléculas proinflamatorias aumentadas periféricamente pasarían la BHE y activarían las vías de estrés, promoviendo las características patológicas tipo EA, como la resistencia a la insulina cerebral, la disfunción mitocondrial y la acumulación de oligómeros beta-amiloides (A β) neurotóxicos, llevando a pérdida sináptica, disfunción neuronal y muerte celular. Las ceramidas también pueden pasar la BHE, inducir reacciones proinflamatorias y alterar la señalización de la insulina en el cerebro. En un círculo vicioso, el estrés oxidativo y el entorno proinflamatorio se intensifican, llevando a mayor deterioro cognitivo. Los niveles bajos de testosterona serían un factor de riesgo común en DM2 y EA. El ejercicio físico regular refuerza la capacidad antioxidante, reduce el estrés oxidativo y tiene efectos antiinflamatorios, mejora la función endotelial y puede aumentar la capilarización del cerebro. El entrenamiento físico puede contrarrestar la dislipidemia y reducir los niveles de ceramida. También podría mejorar el aclaramiento de A β mediante la regulación positiva de los transportadores de A β y, en algunos casos, aumentar los niveles basales de testosterona. Además, la actividad física regular puede inducir la Neurogénesis (148).

Pensamos que en los adultos mayores el enriquecimiento del medio con actividad física, estimulación cognitiva, educación para la salud, fortalecimiento de las redes sociales minimizaría el riesgo de aparición de enfermedades neurodegenerativas y mejoraría las complicaciones (nota de los autores).

10.7 Referencias

1. Pfisterer U and Khodosevich K. Neuronal survival in the brain: neuron type-specific mechanisms. *Cell Death Dis.* 2017; 8: e2643.
2. Dekkers MP, Nikolettou V, Barde YA. Cell biology in neuroscience: death of developing neurons: new insights and implications for connectivity. *J Cell Biol.* 2013; 203: 385–393.
3. Kreuzberg M, Kanov E, Timofeev O, Schwaninger M, Monyer H, Khodosevich K. Increased subventricular zone-derived cortical neurogenesis after ischemic lesion. *Exp Neurol.* 2010; 226: 90–99.
4. Fishell G, van der Kooy D. Pattern formation in the striatum: neurons with early projections to the substantia nigra survive the cell death period. *J Comp Neurol.* 1991; 312: 33–42.
5. Dusart I, Guenet JL, Sotelo C. Purkinje cell death: differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. *Cerebellum* 2006; 5: 163–173.
6. Le Magueresse C, Alfonso J, Khodosevich K, Arroyo Martin AA, Bark C, Monyer H. “Small axonless neurons”: postnatally generated neocortical interneurons with delayed functional maturation. *J Neurosci.* 2011; 31: 16731–16747.
7. Kreuzberg M, Kanov E, Timofeev O, Schwaninger M, Monyer H, Khodosevich K. Increased subventricular zone-derived cortical neurogenesis after ischemic lesion. *Exp Neurol.* 2010; 226: 90–99.
8. Southwell DG, Paredes MF, Galvao RP, Jones DL, Froemke RC, Sebe JY et al. Intrinsically determined cell death of developing cortical interneurons. *Nature.* 2012; 491: 109–113.
9. Jansson LC, Åkerman KE. The role of glutamate and its receptors in the proliferation, migration, differentiation and survival of neural progenitor cells. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121:819-36.
10. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1144:97-112.
11. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell.* 1999; 98: 739–755.
12. Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem.* 1997; 69: 34–42.

13. Patz S, Wahle P. Developmental changes of neurotrophin mRNA expression in the layers of rat visual cortex. *Eur J Neurosci.* 2006; 24: 2453–2460.
14. Catapano LA, Arnold MW, Perez FA, Macklis JD. Specific neurotrophic factors support the survival of cortical projection neurons at distinct stages of development. *J Neurosci.* 2001; 21: 8863–8872.
15. Wood KA, Dipasquale B, Youle RJ. In situ labeling of granule cells for apoptosis-associated DNA fragmentation reveals different mechanisms of cell loss in developing cerebellum. *Neuron.* 1993; 11: 621–632.
16. Henderson CE. Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr Opin Neurobiol.* 1996; 6: 64–70.
17. Minichiello L, Klein R. TrkB and TrkC neurotrophin receptors cooperate in promoting survival of hippocampal and cerebellar granule neurons. *Genes Dev* 1996; 10: 2849–2858.
18. Kokubo M, Nishio M, Ribar TJ, Anderson KA, West AE, Means AR. BDNF-mediated cerebellar granule cell development is impaired in mice null for CaMKK2 or CaMKIV. *J Neurosci.* 2009; 29: 8901–8913.
19. Chrysis D, Calikoglu AS, Ye P, D’Ercole AJ. Insulin-like growth factor-I overexpression attenuates cerebellar apoptosis by altering the expression of Bcl family proteins in a developmentally specific manner. *J Neurosci.* 2001; 21: 1481–1489.
20. Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, Nakamura Y, Kikuta J, Ishii M et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci.* 2013; 16: 543–551.
21. Oo TF, Burke RE. The time course of developmental cell death in phenotypically defined dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Brain Res Dev Brain Res.* 1997; 98: 191–196.
22. Arenas E, Denham M, Villaescusa JC. How to make a midbrain dopaminergic neuron. *Development* 2015; 142: 1918–1936.
23. Peng C, Aron L, Klein R, Li M, Wurst W, Prakash N et al. Pitx3 is a critical mediator of GDNF-induced BDNF expression in nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurosci.* 2011; 31: 12802–12815.
24. Volpicelli F, Caiazzo M, Greco D, Consales C, Leone L, Perrone-Capano C et al. Bdnf gene is a downstream target of Nurr1 transcription factor in rat midbrain neurons in vitro. *J Neurochem.* 2007; 102: 441–453.
25. Zaman V, Nelson ME, Gerhardt GA, Rohrer B. Neurodegenerative alterations in the nigrostriatal system of trkB hypomorphic mice. *Exp Neurol.* 2004; 190: 337–346.
26. Alavian KN, Sgado P, Alberi L, Subramaniam S, Simon HH. Elevated P75NTR expression causes death of engrailed-deficient midbrain dopaminergic neurons by Erk1/2 suppression. *Neural Dev.* 2009; 4: 11.
27. Yamaguchi Y, Miura M. Programmed cell death in neurodevelopment. *Dev Cell.* 2015; 32: 478–490.
28. Fuentealba L. C., Rompani S. B., Parraguez J. I., Obernier K., Romero R., Cepko C. L., et al. Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell.* 2015; 161, 1644–1655.
29. Capilla-Gonzalez V, Herranz-Pérez V, and García-Verdugo JM. The aged brain: genesis and fate of residual progenitor cells in the subventricular zone. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 365.
30. Merkle F. T., Tramontin A. D., Garcia-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A. Radial glia give

- rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101, 17528–17532.
31. Spassky N., Merkle F. T., Flames N., Tramontin A. D., García-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A. Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J. Neurosci.* 2005;25, 10–18.
 32. Mirzadeh Z., Merkle F. T., Soriano-Navarro M., Garcia-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell.* 2008; 3, 265–278.
 33. Platel JC and Bordey A. The multifaceted subventricular zone astrocyte: from a metabolic and pro-neurogenic role to acting as a neural stem cell. *Neuroscience.* 2016; 323: 20–28.
 34. Charles-Félix Calvo, Romain H. Fontaine, Jihane Soueid, Tuomas Tammela, Taija Mäkinen, Clara Alfaro-Cervello Fabien Bonnaud, Andres Miguez, Lucile Benhaim, Yunling Xu, Maria-José Barallobre, Imane Moutkine, Johannes Lyytikä, Turgut Tatlisumak, Bronislaw Pytowski, Bernard Zalc, William Richardson, Nicoletta Kessaris, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Kari Alitalo, Anne Eichmann, and Jean-Léon Thomas. Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis. *Genes Dev.* 2011; 25: 831–844.
 35. Ponti G., Obernier K., Guinto C., Jose L., Bonfanti L., Alvarez-Buylla A. Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013; 110, E1045–E1054.
 36. Garcia-Verdugo J. M., Ferrón S., Flames N., Collado L., Desfilis E., Font E. The proliferative ventricular zone in adult vertebrates: a comparative study using reptiles, birds, and mammals. *Brain Res. Bull.* 2002;57, 765–775.
 37. Lazarini F., Mouthon M. A., Gheusi G., de Chaumont F., Olivo-Marin J. C., Lamarque S., et al. Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS One.* 2009; 4:e7017.
 38. Lin CW, Sim S, Ainsworth A, Okada M, Kelsch W, Lois C. Genetically increased cell-intrinsic excitability enhances neuronal integration into adult brain circuits. *Neuron.* 2010; 65: 32–39.
 39. Platel JC, Dave KA, Gordon V, Lacar B, Rubio ME, Bordey A. NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron.* 2010; 65: 859–872.
 40. Mechawar N, Saghatelian A, Grailhe R, Scoriels L, Gheusi G, Gabellec MM et al. Nicotinic receptors regulate the survival of newborn neurons in the adult olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 9822–9826.
 41. Herold S, Jagasia R, Merz K, Wassmer K, Lie DC. CREB signalling regulates early survival, neuronal gene expression and morphological development in adult subventricular zone neurogenesis. *Mol Cell Neurosci.* 2011; 46: 79–88.
 42. Khodosevich K, Monyer H. Signaling in migrating neurons: from molecules to networks. *Front Neurosci.* 2011; 5: 28.
 43. Bergami M, Vignoli B, Motori E, Pifferi S, Zuccaro E, Menini A et al. TrkB signaling directs the incorporation of newly generated periglomerular cells in the adult olfactory bulb. *J Neurosci.* 2013; 33: 11464–11478.

44. Khodosevich K, Monyer H. Signaling involved in neurite outgrowth of postnatally born subventricular zone neurons in vitro. *BMC Neurosci.* 2010; 11: 18.
45. Kim WR, Kim Y, Eun B, Park OH, Kim H, Kim K et al. Impaired migration in the rostral migratory stream but spared olfactory function after the elimination of programmed cell death in Bax knock-out mice. *J Neurosci.* 2007; 27: 14392–14403.
46. Bilican B., Fiore-Herich C., Compston A., Allen N. D., Chandran S. . Induction of Olig2 precursors by FGF involves BMP signalling blockade at the smad level. *PLoS One.*2008; 3:e2863.
47. Capilla-Gonzalez V., Cebrian-Silla A., Guerrero-Cazares H., Garcia-Verdugo J. M., Quiñones-Hinojosa A. Age-related changes in astrocytic and ependymal cells of the subventricular zone. *Glia.*2014; 62, 790–803.
48. Williams W. M., Stadtman E. R., Moskowitz J. Ageing and exposure to oxidative stress in vivo differentially affect cellular levels of PrP in mouse cerebral microvessels and brain parenchyma. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2004; 30, 161–168.
49. Bribian A., Fontana X., Llorens F., Gavin R., Reina M., Garcia-Verdugo J. M., et al. Role of the cellular prion protein in oligodendrocyte precursor cell proliferation and differentiation in the developing and adult mouse CNS. *PLoS One.*2012; 7:e33872.
50. Yagita Y., Sakurai T., Tanaka H., Kitagawa K., Colman D. R., Shan W. N-cadherin mediates interaction between precursor cells in the subventricular zone and regulates further differentiation. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87: 3331–3342.
51. Logan T. T., Villapol S., Symes A. J. TGF-beta superfamily gene expression and induction of the runx1 transcription factor in adult neurogenic regions after brain injury. *PLoS One.*2013; 8:e59250.
52. Pineda J. R., Daynac M., Chicheportiche A., Cebrian-Silla A., Sii Felice K., Garcia-Verdugo J. M., et al. Vascular-derived TGF-beta increases in the stem cell niche and perturbs neurogenesis during aging and following irradiation in the adult mouse brain. *EMBO Mol. Med.*2013; 5, 548–562.
53. Daynac M., Pineda J. R., Chicheportiche A., Gauthier L. R., Morizur L., Boussin F. D., et al. TGFbeta lengthens the G1 phase of stem cells in aged mouse brain. *Stem Cells.*2014; 32, 3257–3265.
54. Mathieu P., Piantanida A. P., Pitossi F. Chronic expression of transforming growth factor-beta enhances adult neurogenesis. *Neuroimmunomodulation.*2010; 17, 200–201.
55. Kandasamy M, Lehner B, Kraus S, Sander PR, Marschallinger J, Rivera FJ, Trümbach D, Ueberham U, Reitsamer HA, Strauss O, Bogdahn U, Couillard-Despres S, and Aigner L. TGF-beta signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons. *J Cell Mol Med.*2014; 18: 1444–1459.
56. Ma M., Ma Y., Yi X., Guo R., Zhu W., Fan X., et al. Intranasal delivery of transforming growth factor-beta1 in mice after stroke reduces infarct volume and increases neurogenesis in the subventricular zone. *BMC Neurosci.* 2008; 9:117.
57. Quinones-Hinojosa A., Sanai N., Soriano-Navarro M., Gonzalez-Perez O., Mirzadeh Z., Gil-Perotin S., et al. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. *J. Comp. Neurol.*2006; 494, 415–434.
58. Guerrero-Cazares H., Gonzalez-Perez O., Soriano-Navarro M., Zamora-Berridi G., Garcia-Verdugo J. M., Quinones-Hinojosa A. Cytoarchitecture of the lateral ganglionic eminence and rostral extension of the lateral ventricle in the human fetal brain. *J. Comp. Neurol.*2011; 519, 1165–1180.

59. Sanai N., Nguyen T., Ihrie R. A., Mirzadeh Z., Tsai H. H., Wong M., et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* .2011; 478, 382–386.
60. Bergmann O., Liebl J., Bernard S., Alkass K., Yeung M. S., Steier P., et al. The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron* .2012; 74, 634–639.
61. Ernst A., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Perl S., Tisdale J., et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*.2014; 156, 1072–1083.
62. Ihunwo AO, Tembo LH, and Dzamalala C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. *Neural Regen Res*.2016; 1:1869–1883.
63. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Bostrom E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC, Druid H, Frisén J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013; 153:1219–1227.
64. Snyder JS, Cameron HA. Could adult hippocampal neurogenesis be relevant for human behavior? *Behav Brain Res*. 2012; 227:384–390.
65. Bowers M, Jessberger S. Linking adult hippocampal neurogenesis with human physiology and disease. *Dev Dyn*. 2016; 245:702–709.
66. Bergami M, Masserdotti G, Temprana Silvio G, Motori E, Eriksson Therese M, Göbel J, Yang Sung M, Conzelmann KK, Schinder Alejandro F, Götz M, Berninger B. A Critical period for experience-dependent remodeling of adult-born neuron connectivity. *Neuron*. 2015;85:710–717.
67. Bofanti L. Adult neurogenesis 50 years later: limits and opportunities in mammals. *Front Neurosci*. 2016; 10:44.
68. Ngwenya LB, Heyworth NC, Shwe Y, Moore T, Rosene DL. Age-related changes in dentate gyrus cell numbers, neurogenesis, and associations with cognitive impairments in the rhesus monkey. *Front Syst Neurosci*. 2015; 9: 102.
69. Georg Kuhn H, Blomgren K. Developmental dysregulation of adult neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2011; 33:1115–1122.
70. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neurosciences*. 2011;70:687–702.
71. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci*. 2002;22:612–613.
72. Fuchs Y. and Steller H. Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*.2015;16:329–344.
73. Pérez-Garijo A and Steller H. Spreading the word: non-autonomous effects of apoptosis during development, regeneration and disease. *Development*. 2015; 142: 3253–3262.
74. Richard S. Hotchkiss RS, Andreas Strasser A, Jonathan E. McDunn JE, and Paul E. Swanson PE. Cell Death in Disease: Mechanisms and Emerging Therapeutic Concepts. *N Engl J Med*.2009; 361: 570–1583.
75. Franklin JL. Redox Regulation of the Intrinsic Pathway in Neuronal Apoptosis. *Antioxid Redox Signal*.2011; 14: 1437–1448.
76. Marsden VS, Strasser A. Control of apoptosis in the immune system: Bcl-2, BH3-only proteins and more. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21:71–105.
77. Newton K, Harris AW, Bath ML, Smith KG, Strasser A. A dominant interfering mutant of FADD/MORT1 enhances deletion of autoreactive thymocytes and inhibits proliferation of

mature T lymphocytes. *Embo J.* 1998; 17:706–18.

78. Yu JW, Shi Y. FLIP and the death effector domain family. *Oncogene.* 2008; 27: 6216–27.
79. Strasser A. The role of BH3-only proteins in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2005 ; 5:189-200.
80. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell.* 2000; 102:33–42.
81. Wu H, Tschopp J, Lin SC. Smac mimetics and TNF α : a dangerous liaison? *Cell.* 2007; 131:655–8.
82. Goldstein JC, Muñoz-Pinedo C, Ricci JE, Adams SR, Kelekar A, Schuler M, Tsien RY, Green DR. Cytochrome c is released in a single step during apoptosis. *Cell Death Differ.* 2005;12: 453-62.
83. Green DR .Apoptotic pathways: ten minutes to dead. *Cell.*2005; 121: 671-4.
84. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116: 205–19.
85. Hughes PD, Belz GT, Fortner KA, Budd RC, Strasser A, Bouillet P. Apoptosis regulators Fas and Bim cooperate in shutdown of chronic immune responses and prevention of autoimmunity. *Immunity.* 2008; 28: 197–205.
86. Simon R., Aparicio R., Housden B. E., Bray S. and Busturia A. Drosophila p53 controls Notch expression and balances apoptosis and proliferation. *Apoptosis.*2014;19: 1430-1443.
87. Grusche F. A., Degoutin J. L., Richardson H. E. and Harvey K. F. The Salvador/Warts/Hippo pathway controls regenerative tissue growth in *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.*2011; 350: 255-266.
88. Sun G. and Irvine K. D. Ajuba family proteins link JNK to Hippo signaling. *Sci. Signal.*2013; 6: ra81
89. Meserve J. H. and Duronio R. J. Scalloped and Yorkie are required for cell cycle re-entry of quiescent cells after tissue damage. *Development.*2015; 142:2740-2751.
90. Rauskolb C., Sun S., Sun G., Pan Y. and Irvine K. D. Cytoskeletal tension inhibits Hippo signaling through an Ajuba-Warts complex. *Cell.*2014; 158: 143-156.
91. Fan Y. and Bergmann A. Distinct mechanisms of apoptosis-induced compensatory proliferation in proliferating and differentiating tissues in the *Drosophila* eye. *Dev. Cell.* .2008; 14:399-410.
92. Kato K., Awasaki T. and Ito K. Neuronal programmed cell death induces glial cell division in the adult *Drosophila* brain. *Development.*2009; 136, 51-59.
93. Vríz S., Reiter S. and Galliot B. Cell death: a program to regenerate. *Curr. Top. Dev. Biol.*2014; 108:121-151.
94. Chera S., Ghila L., Dobretz K., Wenger Y., Bauer C., Buzgariu W., Martinou J.-C. and Galliot B. Apoptotic cells provide an unexpected source of Wnt3 signaling to drive hydra head regeneration. *Dev. Cell.*2009;17: 279-289.
95. Tseng A.-S., Adams D. S., Qiu D., Koustubhan P. and Levin M. Apoptosis is required during early stages of tail regeneration in *Xenopus laevis*. *Dev. Biol.*2007; 301: 62-69.
96. Jung Y., Witek R. P., Syn W. K., Choi S. S., Omenetti A., Premont R., Guy C. D. and Diehl A. M. Signals from dying hepatocytes trigger growth of liver progenitors. *Gut.*2010; 59: 655-665.
97. Li F., Huang Q., Chen J., Peng Y., Roop D. R., Bedford J. S. and Li C. Y. Apoptotic cells activate the “phoenix rising” pathway to promote wound healing and tissue regeneration. *Sci. Signal.* 2010; 3: ra13.

98. Kurtova A. V., Xiao J., Mo Q., Pazhanisamy S., Krasnow R., Lerner S. P., Chen F., Roh T. T., Lay E., Ho P. L. et al. Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature*. 2014; 517:209-213.
99. Bilak A., Uyetake L. and Su T. T. Dying cells protect survivors from radiation-induced cell death in *Drosophila*. *PLoS Genet*. 2014; 10:e1004220.
100. Nakamura A, Swahari V, Plestant C, Smith I, McCoy E, Smith S et al. Bcl-xL is essential for the survival and function of differentiated neurons in the cortex that control complex behaviors. *J Neurosci*. 2016; 36: 5448–5461.
101. Shindler KS, Latham CB, Roth KA. Bax deficiency prevents the increased cell death of immature neurons in bcl-x-deficient mice. *J Neurosci* 1997; 17: 3112–3119.
102. Pozniak CD, Barnabe-Heider F, Rymar VV, Lee AF, Sadikot AF, Miller FD. p73 is required for survival and maintenance of CNS neurons. *J Neurosci* 2002; 22: 9800–9809.
103. Mantamadiotis T, Lemberger T, Bleckmann SC, Kern H, Kretz O, Martin Villalba A et al. Disruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration. *Nat Genet*. 2002; 31: 47–54.
104. Luhmann HJ, Sinning A, Yang JW, Reyes-Puerta V, Stüttgen MC, Kirischuk S et al. Spontaneous neuronal activity in developing neocortical networks: from single cells to large-scale interactions. *Front Neural Circuits*. 2016; 10: 40.
105. Verhage M, Maia AS, Plomp JJ, Brussaard AB, Heeroma JH, Vermeer H et al. Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science*. 2000; 287: 864–869.
106. Wagner-Golbs A, Luhmann HJ. Activity-dependent survival of developing neocortical neurons depends on PI3K signalling. *J Neurochem*. 2012; 120: 495–501.
107. Wang XQ, Deriy LV, Foss S, Huang P, Lamb FS, Kaetzel MA et al. CLC-3 channels modulate excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons. *Neuron*. 2006; 52: 321–333.
108. Fiskum G, Murphy AN, Beal MF. Mitochondria in neurodegeneration: acute ischemia and chronic neurodegenerative diseases. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19: 351–369.
109. Radi E, Formichi P, Battisti C, Federico A. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(Suppl 3):S125–52.
110. Dickson DW. Apoptotic mechanisms in Alzheimer neurofibrillary degeneration: cause or effect?. *J Clin Invest*. 2004; 114: 23–27.
111. Gong Y, et al. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2003; 100:10417–10422.
112. Glabe C. Intracellular mechanisms of amyloid accumulation and pathogenesis in Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci*. 2001;17:137–145.
113. Oddo S, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A beta and synaptic dysfunction. *Neuron*. 2003; 39:409–421.
114. Lustbader JW, et al. A beta directly links A beta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science*. 2004; 304: 448–452.
115. Rissman RA, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J. Clin. Invest*. 2004;114:121–130.
116. Gamblin TC, et al. Caspase cleavage of tau: linking amyloid and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2003; 100:10032–10037.
117. Butterfield DA. The 2013 Discovery Award from the Society for Free Radical Biology

- and Medicine: Selected Discoveries from the Butterfield Laboratory of Oxidative Stress and Its Sequelae in Brain in Cognitive Disorders Exemplified by Alzheimer Disease and Chemotherapy Induced Cognitive Impairment. *Free Radic Biol Med*. 2014; 0: 157–174.
118. Carvour M, Song Ch, Kaul S, Anantharam V, Kanthasamy A, and Kanthasamy A. Chronic low dose oxidative stress induces caspase-3 dependent PKC δ proteolytic activation and apoptosis in a cell culture model of dopaminergic neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1139: 197–205.
 119. Barone E, Domenico F, Sultana R, Coccia R, Mancuso C, Perluigi M, and Butterfield DA. Heme Oxygenase-1 Post-translational Modifications in the Brain of Subjects with Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52: 2292–2301.
 120. Baek SS and Kim SH. Treadmill exercise ameliorates symptoms of Alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. *J Exerc Rehabil*. 2016; 12: 526–534.
 121. Gidicsin CM, Maye JE, Locascio JJ, Pepin LC, Philiossaint M, Becker JA, Younger AP, Dekhtyar M, Schultz AP, Amariglio RE, Marshall GA, Rentz DM, Hedden T1, Sperling RA, Johnson KA. Cognitive activity relates to cognitive performance but not to Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2015; 85:48–55.
 122. Mayeux R and Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: a006239.
 123. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, and Hejazi Z. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. *Int J Prev Med*. 2016; 7:57.
 124. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012; 379:2291–9.
 125. Zhou X, Zhang J, Chen Y, Ma T, Wang Y, Wang J, et al. Aggravated cognitive and brain functional impairment in mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes: A resting-state functional MRI study. *J Alzheimers Dis*. 2014;41:925–35.
 126. Matanovic D, Popovic S, Parapid B, Dubljanin E, Stanisavljevic D, Ille T. Evaluation of neurophysiological parameters and good metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140:285–9.
 127. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3 rd and last part) (author's transl) *Diabete Metab*. 1977;3:245–56.
 128. Alvarez EO, Beauquis J, Revsin Y, Banzan AM, Roig P, De Nicola AF, et al. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behav Brain Res*. 2009;198:224–30.
 129. Ferguson SC, Blane A, Perros P, McCrimmon RJ, Best JJ, Wardlaw J, et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: Relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52:149–56.
 130. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379:2291–9.
 131. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842–52.
 132. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in

- patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26:507–19.
- 133.Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29:494–511.
 - 134.Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes.* 2006;55:326–33.
 - 135.Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2015; 6:744–51.
 - 136.Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35:495–516.
 - 137.Radi E, Formichi P, Battisti C, Federico A. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(Suppl 3):S125–52.
 - 138.Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell.* 2011;147:742–58.
 - 139.Yuan J, Horvitz HR. A first insight into the molecular mechanisms of apoptosis. *Cell.* 2004;116(2 Suppl):S53–6.
 - 140.Jakobsen J, Sidenius P, Gundersen HJ, Osterby R. Quantitative changes of cerebral neocortical structure in insulin-treated long-term streptozocin-induced diabetes in rats. *Diabetes.* 1987;36:597–601.
 - 141.Garris DR, Diani AR, Smith C, Gerritsen GC. Depopulation of the ventromedial hypothalamic nucleus in the diabetic Chinese hamster. *Acta Neuropathol.* 1982;56:63–6.
 - 142.Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, and Hejazi Z. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. *Int J Prev Med.* 2016; 7: 57.
 - 143.Li ZG, Zhang W, Grunberger G, Sima AA. Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. *Brain Res.* 2002;946:221–31.
 - 144.Ghasemi R, Zarifkar A, Rastegar K, Maghsoudi N, Moosavi M. Insulin protects against A β -induced spatial memory impairment, hippocampal apoptosis and MAPKs signaling disruption. *Neuropharmacology.* 2014; 85:113–20.
 - 145.Borges ME, Ribeiro AM, Pauli JR, Arantes LM, Luciano E, de Moura LP, de Almeida Leme JA, Medeiros A, Bertolini NO, Sibuya CY, Gomes RJ. Cerebellar Insulin/IGF-1 signaling in diabetic rats: Effects of exercise training. *Neurosci Lett.* 2017; 639:157-16.1
 - 146.Brinkmann C, Schäfer L, Masoud M, Latsch J, Lay D, Bloch W, Brixius K.Effects of Cycling and Exergaming on Neurotrophic Factors in Elderly Type 2 Diabetic Men - A Preliminary Investigation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125:436-440.
 - 147.Bertram S, Brixius K, Brinkmann C. Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine.*2016; 53:350-63.

Capítulo 11 Microbiota-Diabetes-Encefalopatía Diabética(ED)

11.1 Introducción

La presencia de otros organismos en nuestro propio ser nos llama a reflexionar sobre la importancia del medio ambiente en nuestro organismo y la interrelación permanente entre ellos. El medio ambiente interactúa con nosotros por medio de la luz, los cambios de la temperatura y humedad, la ingesta de alimentos y agua y culturalmente a través de palabra, conceptos, ideas y la formación de pautas alimentarias y culturales. Estas últimas de gran impacto en las enfermedades crónicas inflamatorias no transmisibles (ECNT) como obesidad, hipertensión arterial, cáncer y diabetes especialmente diabetes tipo 2 (DM2). Asimismo una gran cantidad de estudios genómicos reportaron asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal y enfermedades metabólicas como la obesidad o la DM2. Esto llevó a la idea de que podría existir una relación causal entre la microbiota intestinal y las enfermedades metabólicas. Así se pudo observar que bacterias específicas pueden conferir beneficios metabólicos al huésped, como *Akkermansia muciniphila* o *Prevotella copri*. Existe un vínculo crucial por el cual las bacterias intestinales se comunican con la mucosa del huésped por medio de metabolitos o compuestos de bajo peso molecular. Entre ellos, los ácidos grasos de cadena corta producidos a partir de la fermentación de fibras dietéticas que inician efectos beneficiosos sobre el metabolismo del huésped a través de la activación de la gluconeogénesis intestinal. Esta función de la mucosa ejerce efectos antidiabéticos y antiobesidad a través de la activación de los circuitos neurales del intestino y el cerebro.

Vemos como esta relación entre flora intestinal-mucosa digestiva-cerebro como parte del control del metabolismo tiene una relación directa con la ingesta de fibra alimentaria. La alimentación es uno de los pilares clásicos del control diabetológico y el paradigma es la dieta mediterránea. Esta dieta ha sido sugerida como la más adecuada para el control de la DM2, la regresión del síndrome metabólico y la prevención de las complicaciones de las ECNT (2). Lourida nos sugieren que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un deterioro cognitivo más lento y un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer como prototipo de demencia, lo cual es perfectamente trasladable al consejo nutricional para la encefalopatía diabética (3).

11.2 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro (MIC)

El eje Microbiota-Intestino-Cerebro (MIC) es bidireccional, posee un papel clave en el metabolismo de: los azúcares, lípidos proteínas y micronutrientes, participa en el control del peso corporal, por medio del control del gasto energético y la saciedad, tiene una estrecha relación con el estado inmunológico y la estabilidad neuroendocrina (4, 5). Por eso su desajuste se asocia con patologías metabólicas que al participar en la función de todas las células del organismo tiene implicancias sistémicas por supuesto la función cognitiva, su deterioro y la ED. Los factores asociados al eje MIC incluyen: la microbiota, las células intestinales, los núcleos neuronales con sus células y los péptidos neuroactivos que estarían relacionados con el desarrollo de la ED. Así, influye en un amplio espectro de enfermedades, incluido el síndrome del intestino irritable, trastornos psiquiátricos y condiciones desmielinizantes como la esclerosis múltiple (6).

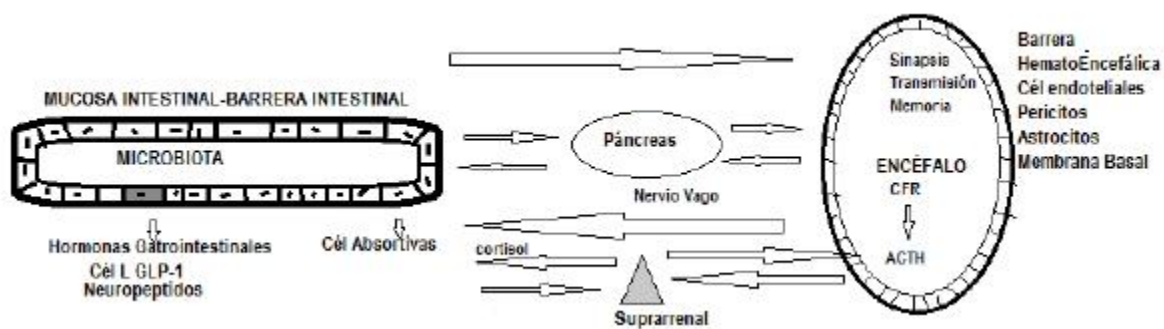


Fig 1 Esquema del Eje Microbiota-Intestino-Cerebro.

Muestra la relación bidireccional. En la población sin diabetes, el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas está controlado tanto por los neuropéptidos originados en el cerebro como por los factores endocrinos secretados por el sistema digestivo. El CRF y el cortisol modulan la secreción de insulina a partir de las células/beta del islote y mantienen la glucemia en niveles normales. La microbiota en el intestino digiere la fibra dietética y “co-metaboliza” las células epiteliales para mantener la barrera intestinal y promover la secreción de neuropéptidos, los AGCC originarios de la microbiota y los neuropéptidos generados a partir de las células epiteliales van al encéfalo y afectarán su función. AGCC, ácidos grasos de cadena corta. (4).

11.3 Microbiota

Los microorganismos residentes en el tracto gastrointestinal se conocen como la microbiota intestinal. En mamíferos, la microbiota intestinal se compone principalmente de cuatro phyla principales: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria. Estos phyla son vitales en el metabolismo del huésped y en la regulación de la fisiología. El número de células procariotas y células eucarióticas del huésped en el intestino asciende a aproximadamente 100 billones. Como tal, a menudo consideramos nuestro entorno intestinal único como un órgano funcional y mensurable. La composición de las comunidades microbianas intestinales varía a lo largo del tracto gastrointestinal y las remodelaciones dentro y entre los individuos ya que el estilo de vida de la dieta y el estado nutricional del individuo varían. En estos últimos años los avances tecnológicos permitieron comprender el impacto holístico de la microbiota intestinal en todo el sistema metabólico del huésped (7).

11.4 Perfiles metabolómicos de la microbiota intestinal

Los avances tecnológicos, como genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y metagenómica, han permitido a los científicos evaluar exhaustivamente el genoma, el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma y el microbioma intestinal, respectivamente, con técnicas de alto rendimiento y herramientas analíticas. Esta información recopilada a partir de la evaluación integral del órgano y el metabolismo sistémico es importante para determinar la salud y el estado nutricional del huésped (7).

Además de la digestión, la microbiota intestinal es importante para mantener el estado óptimo de salud del huésped. Está implicada en la patogénesis de enfermedades metabólicas, como: la obesidad (8-10), diabetes (10-13) crónica enfermedad renal, aterosclerosis y enfermedades intestinales tales como enfermedades inflamatorias del intestino y cáncer colorrectal (7).

Los cambios ocurridos en los últimos 50 años, por las vacunas, antibióticos y las mejoras en la higiene redujeron la prevalencia de enfermedades infecciosas intestinales. La falta de diversidad

en el microbioma intestinal está implicada en un sistema inmune subdesarrollado. En este período, además hubo cambios en la dieta humana, con una mayor ingesta de carbohidratos y grasas por el consumo de alimentos altamente procesados y un menor consumo de fibra dietética. Constituye la típica “dieta occidental”, donde las personas consumen la mitad de la ingesta recomendada de 30 g de fibra al día. Como las fibras no son digeridas por el fluido digestivo humano, son fermentadas por la microbiota intestinal, generando ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como metabolitos (14). Los AGCC ejercen efectos antiinflamatorios sistémicos al producir inmunoglobulina A y citoquinas inmunosupresoras (14). La pérdida de la exposición durante la vida temprana debido al mayor uso de antibióticos y una disminución en el consumo de fibra da como resultado disbiosis (15), lo que está implicado en el aumento de las incidencias observadas en las enfermedades inflamatorias, incluida la diabetes (16). Los AGCC desempeñan un papel vital en la génesis de la DM2 (10). Los AGCC se unen a los receptores acoplados a proteína G, dando como resultado los siguientes efectos biológicos: promueven la secreción de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), una incretina producida por la células L enteroendocrinas. El cual impide la secreción de glucagón, dificulta la gluconeogénesis en el hígado, mejora la sensibilidad a la insulina y aumenta la saciedad central, lo que resulta en la pérdida de peso corporal (17). Además, los AGCC pueden dificultar la respuesta inflamatoria de bajo grado causada por la migración de bacterias desde los intestinos hacia el tejido adiposo mesentérico y la sangre (7).

11.5 Microbiota y Diabetes tipo 2 (DM2)

La DM2 en humanos se asocia con una menor abundancia de microbios productores de butirato y una mayor abundancia de *Lactobacillus* sp (18, 19). Larsen y col, observaron que la microbiota de las personas con DM2 difería de los no diabéticos por una composición diferenciada en los siguientes gérmes: tuvieron menos Firmicutes, incluyendo Clostridia, con correlaciones positivas entre la glucemia y las proporciones de Bacteroidetes para Firmicutes y del grupo Bacteroides-Prevotella para el grupo Clostridium coccoides-Eubacterium rectale (20). Además, las Betaproteobacteria fueron más abundante en diabéticos que los controles, por lo cual los Bacteroidetes Gram-negativos y las Proteobacterias inducirían la patogénesis de la DM2 por una respuesta inflamatoria dada por la interacción de sus endotoxinas con lipopolisacáridos de la membrana celular (20) y por niveles reducidos de microbios intestinales productores de butirato en pacientes (21). Vrieze et col. al trasplantar microbios fecales de donantes delgados a pacientes resistentes a la insulina con síndrome metabólico observaron que, mejoró la sensibilidad al aumentar las bacterias productoras de butirato (22). La evaluación del estudio de asociación metagenómica de los datos del metagenoma microbiano intestinal por Qin y col. mostró que los genes enriquecidos en el grupo de DM2 comprenden principalmente patógenos oportunistas, tales como Bacteroides caccae, Clostridium hathewayi, Clostridium ramosum, Clostridium symbiosum, Eggerthella lenta y E. coli, que producen infecciones en humanos. En contraste, casi todos los genes enriquecidos en el grupo de control sin diabetes eran de varias bacterias productoras de butirato, incluyendo Clostridiales sp. SS3/4, E. rectale, Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia intestinalis y Roseburia inulinivorans (23). Las especies microbianas degradantes de mucina, A. muciniphila, y las especies reductoras de sulfato, Desulfovibrio sp., también se enriquecieron en el grupo de DM2, teniendo en cuenta estos resultados, los pacientes con DM2 presentaron una elevación de patógenos oportunistas y una reducción en el número de bacterias benéficas productoras de butirato (23). En una cohorte europea, se informaron hallazgos diferentes, en este estudio, las personas obesas con síndrome metabólico menos severo habían regulado positivamente la abundancia de A. muciniphila asociándose con una mayor diversidad microbiana en comparación con individuos que estaban metabólicamente comprometidos. Estos

resultados muestran que las asociaciones entre *A. muciniphila* y DM2 pueden ser específicas de la población (19). Forslund et al.⁵² llevaron a cabo un estudio clínico utilizando 784 metagenomas intestinales humanos disponibles para evaluar los efectos de un fármaco antidiabético popular, la metformina informaron que sus efectos farmacológicos podrían atribuirse a la producción de AGCC, el fármaco también indujo cambios en el microbioma, ya que se observó un aumento relativo en la abundancia de especies de *Escherichia* y el agotamiento de los taxa productores de butirato (24).

11.6 Mecanismo de acción de la microbiota

Se realizaron estudios en animales para entender el mecanismo del desequilibrio de la microbiota en la diabetes no ha sido completamente elucidado. Cani y col. encontraron en ratones alimentados con una dieta alta en grasas un aumento en la cantidad de bacterias Gram-negativas productoras de toxinas y una disminución de los gérmes productores de probióticos como, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (25). Al estimularse la proliferación de probióticos por la adición de oligofructosa en los alimentos mejorarían los síntomas diabéticos (26). Wu y col. (2010) investigaron las muestras de heces de pacientes con DM2 y encontraron que las cantidades de probióticos se correlacionan negativamente con el nivel de glucemia, la disminución de los probióticos intestinales inducirá la alteración de la tolerancia a la glucosa, reducirá la secreción de insulina inducida por glucosa, aumentaría los síntomas de la endotoxemia y lleva a la DM2 (27).

Los productos metabólicos más importantes derivados del metabolismo de los gérmes beneficiosos son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC): ácido butírico, ácido propiónico y ácido acético (28). Los AGCC derivan principalmente de la fibra nutricional, tienen propiedades neuroactivas que influirían en la función y el comportamiento cerebral (29), promoverían el desarrollo y la estabilidad del SNC (30) y fortaleciendo las conexiones estrechas del epitelio intestinal células (31). Se observó que la deficiencia de AGCC induciría resistencia periférica a la insulina y deterioro cognitivo en animales (32) y humanos (33). Sería por un bloqueo de los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) en el hipocampo (34) y a la inflamación otro mecanismo asociado a ED es por la vía de la endotoxemia e inflamación (35).

11.7 Mecanismos de acción de los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC)

1. Mecanismo mediado por receptor: regulan el equilibrio energético a través del receptor GPR41 y GPR43 acoplado a proteína G (36). La combinación entre AGCC y GPR41/43 promovería la liberación de PYY intestinal, inhibiendo la peristalsis y aumentando la absorción de AGCC (37). Y estimulan la secreción de GLP-1 por la vía GPR41/43 (38), que atenuó la hipertrofia de los islotes pancreáticos y mejoró la sensibilidad a insulina (39).
2. Fuente de energía y acción antiinflamatoria: los AGCC pueden ser utilizados por las células epiteliales intestinales como fuentes de energía, regulando la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células epiteliales. Tienen acción antiinflamatoria al: estimular la proliferación de los linfocitos T intestinales e inhibir la activación del factor NF- κ B (40).
3. Efectos neuroprotectores: los AGCC llegan al cerebro por la circulación (41) tienen efectos neuroprotectores (42). El butirato, mejora el deterioro de la memoria relacionada con la edad (43) y posee efecto antidepresivo (44). Regulan la secreción de GABA, serotonina y dopamina (45). Al estimular el sistema nervioso simpático (46), afectan la angiogénesis y la neurogénesis en el cerebro (47). Influyen favorablemente en el aprendizaje, la memoria y el reconocimiento de objetos (48). Indirectamente al estimular el PYY y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) pueden inhibir la motilidad intestinal, mejorar el metabolismo de la glucosa, inducen cambios en la sensación y el comportamiento (49). Aumentan la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) e inhibir la histona desacetilasa (HDAC) (50).
4. Acciones protectoras del hipocampo: la relación positiva entre los AGCC y el deterioro del aprendizaje dependiente del hipocampo y la función de la memoria (51).

11.8 Cambios en la microbiota y alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)

Es importante la que la BHE este intacta y regulada para proteger contra la colonización de la microbiota en recién nacidos durante el período crítico del desarrollo cerebral (52). Protege contra la exposición a “nuevas” moléculas y metabolitos bacterianos debido al cambio metabólico postnatal de la dependencia predominante de los carbohidratos durante la vida fetal a una mayor dependencia del catabolismo de ácidos grasos después del nacimiento (53).

La BHE comienza a desarrollarse durante el período inicial de la vida intrauterina (54) y está formada por células endoteliales capilares selladas por uniones estrechas, astrocitos y pericitos. Las proteínas de unión estrecha que restringen la difusión paracelular de sustancias solubles en agua desde la sangre al cerebro (55) consisten principalmente en proteínas transmembrana tales como claudinas, tricelulina y ocludina, conectadas al citoesqueleto de actina por la zona ocluida (ZO-1) (56). Las proteínas de unión estrecha son estructuras dinámicas y están sujetas a cambios en la expresión, ubicación subcelular, modificación postraduccional e interacciones proteína-proteína en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas (55).

La microbiota intestinal afecta la permeabilidad de BHE tanto en el cerebro del ratón fetal como en el adulto. Utilizando como sistema modelo ratones libres de gérmenes y ratones libres de patógenos que fueron criados en un ambiente libre de patógenos de ratón monitoreados, demostramos que la falta de microbiota intestinal se asocia con una mayor permeabilidad de BHE y una expresión alterada de unión apretada proteínas. La transferencia fecal de ratones con flora intestinal libre de patógenos a ratones libres de gérmenes o el tratamiento de ratones libres de gérmenes con bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) disminuyó la permeabilidad alterada de la BHE (53).

En la práctica clínica la falta de memoria constituye el principal motivo de consulta por deterioro cognitivo tanto en los pacientes con DM2 como aquellos que presentan otras patologías de base como HTA o no presentan ningún tipo de enfermedad, encontrar una causa y así poder emprender un tratamiento etiológico es complejo y aún estamos en una etapa donde no hay un camino totalmente claro. Los trabajos experimentales abren caminos. El estudio del efecto del metabolismo de la microbiota inició una nueva ruta que permitiría una mayor comprensión del problema a este camino hay que situarlo en un tiempo, hoy la diabetes y el deterioro cognitivo son procesos más frecuentes, la sociedad en la mayoría de los países cambió su estilo de vida. Será esta la causa del deterioro cognitivo y DM2 o por lo menos será un factor contribuyente de fuste?. Trabajos como el de Kanoski y col nos acercan a una respuesta aunque sea parcial. Encontraron en ratas que la dieta baja en fibra aumenta la filtración de la BHE especialmente en la zona del hipocampo al reducir la expresión de las proteínas de unión apretada (57), lo cual se asoció con deterioro cognitivo (58), indicando la importancia de la microbiota y sus productos metabólicos los AGCC en la integridad de la BHE.

11.9 Interacción entre la microbiota y el eje hipotálamo-pituitario- adrenal (HPA) en el desarrollo de Deterioro Cognitivo y Encefalopatía diabética

El conjunto de órganos endocrinos que actúan en la regulación homeostática, conocido como eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), comprende una integración del sistema nervioso central y de los tejidos periféricos. Estos órganos responden a amenazas inminentes o percibidas que provocan una respuesta al estrés, que culmina principalmente en la liberación de glucocorticoides en la circulación sistémica de las glándulas suprarrenales (59). Pero, si los niveles de glucocorticoides permanecen crónicamente elevados debido a la exposición al estrés crónico, se desarrollarán patologías (60). Así la diabetes que está asociada a factores neuroendocrinos y el sistema digestivo se ve afectada por los cambios del HPA (61). Lo cual se asocia con una serie de observaciones como las de Sudo y col que encontró que el HPA está excesivamente activado en animales libres de gérmenes (62). Y Tirabassi y col informaron que la diabetes puede conducir a la hiperactividad del eje HPA y causar hipercortisolismo funcional (63).

La relación entre activación del HPA y desregulación de la memoria en pacientes con DM2 fue estudiada por Bruehl y col mediante un estudio transversal, comparando grupos coincidentes en la

función del eje HPA y la cognición utilizando la prueba combinada de dexametasona (DEX)/CRH y una batería neuropsicológica que evaluó la memoria declarativa y de trabajo, la atención y la función ejecutiva. El estudio se realizó en una clínica de investigación en un centro médico académico con participantes voluntarios y estado cognitivo normal. Se estudiaron 30 personas de mediana edad con DM2, con una evolución promedio 7,5 años y 30 controles emparejados por edad, sexo y educación. Se midieron los niveles basales de cortisol, los niveles de cortisol durante la prueba DEX/CRH y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas. Se observó que las personas con DM2 tenían niveles elevados de cortisol plasmático basal, niveles más altos después de la supresión de DEX y una respuesta más grande a CRH (todos $P < 0.005$). Entre los individuos con DM2, los niveles de cortisol durante la prueba DEX/CRH se asociaron positivamente con la hemoglobina glucosilada ($p = 0,05$), independientemente de la edad, el índice de masa corporal, la hipertensión y la dislipidemia. Los sujetos diabéticos mostraron alteraciones cognitivas restringidas a la memoria declarativa. En todos los sujetos, la memoria declarativa se asoció inversamente con los niveles de cortisol; sin embargo, estas asociaciones fueron subsumidas por el control glucémico (hemoglobina glucosilada). Así, la hiperactividad del eje HPA y déficits de memoria declarativa están presentes en la DM2. Ambas alteraciones pueden reflejar el impacto negativo del mal control glucémico en la formación del hipocampo (64). Este trabajo muestra el daño cognitivo de la activación del eje HPA y la importancia del buen control metabólico.

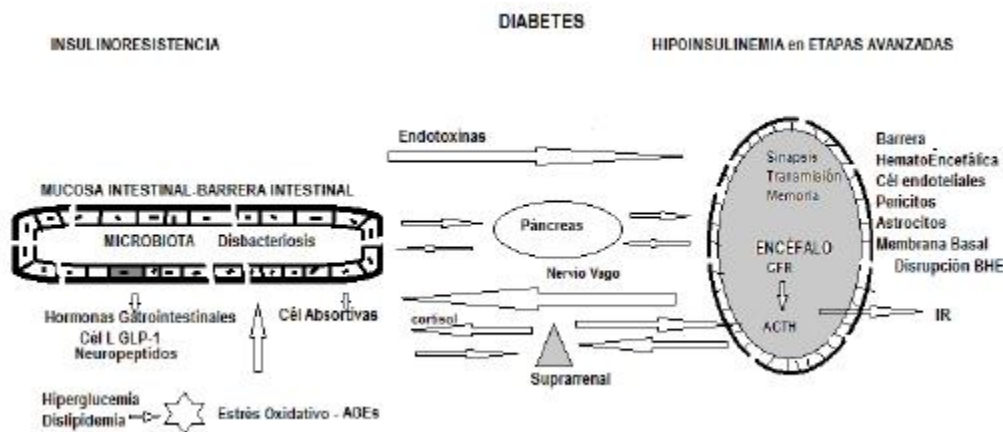


Fig. 2 Esquema del Eje Microbiota-Intestino-Cerebro. En la Diabetes Mellitus

En la DM2, el trastorno metabólico y el hipercortisolismo exacerbarán la hiperglucemia, promoverán la generación de AGE y citocinas inflamatorias en el entorno interno; por otro lado, la disbacteriosis en el intestino drásticamente la producción de endotoxinas y disminuirá el nivel de AGCC. Tanto la disbacteriosis como el trastorno del entorno interno alterarán la barrera intestinal y la BHE, facilitando el acceso a las neuronas de sustancias nocivas (por ejemplo, AGEs, endotoxinas, patógenos, etc.) y contribuyendo al deterioro cognitivo. ACTH, hormona adrenocorticotropina; AGEs, productos finales de glicación avanzada; BHE, barrera hematoencefálica; CRF, factor de liberación de corticotropina (4).

11.10 Eje microbiota-intestino-cerebro

La microbiota, el aparato digestivo, el SNC y el Sistema nervioso parasimpático (SNP) se comunican por el eje microbiota-intestino-cerebro de manera bidireccional. El nervio vago (NV) un nervio mixto compuesto por un 80% de fibras aferentes y un 20% de fibras eferentes, es parte del SNP. El NV, debido a su papel en la conciencia interoceptiva, puede detectar los metabolitos de la microbiota a través de sus aferentes, y transferir esta información al SNC donde se integra en la red autonómica central, y luego generar una respuesta. Se describió una vía antiinflamatoria colinérgica a través de fibras del NV, que pueden disminuir la inflamación periférica y la permeabilidad intestinal, por lo que modularía la composición de la microbiota. El estrés inhibe al NV con efectos perjudiciales en el tracto gastrointestinal, la microbiota, y está asociado a la fisiopatología de los trastornos gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad inflama-

toria intestinal (EII) que se caracterizan por una disbiosis. Existe un tono vagal bajo en pacientes con EII y SII, lo que favorece la inflamación periférica (65).

La microbiota intestinal puede activar al sistema nervioso entérico (66) y transmitir información al cerebro a través del nervio vago y las terminaciones del NV expresan receptores para citocinas inflamatorias que incluyen IL-1 y prostaglandinas (67), que pueden activarse directamente por citoquinas inflamatorias derivadas del intestino.

11.11 Comentario Final

Luego de la presentación de numerosos trabajos experimentales y clínicos cuando nos sentemos frente a nuestros pacientes en que se modificará nuestra conducta?. No hay una respuesta clara ya que en trabajos como el de Dendup y col (68) no lograron una respuesta taxativa que relacione los hallazgos clínicos con lo observado experimentalmente. Pero si de su lectura surge la impresión de que un estilo de vida saludable con una dieta que logre los 30 gr de fibra nutricional, sea balanceada y con unas calorías acordes al gasto calórico es fundamental. Acompañada de un control emocional y apoyo social que brinde un adecuado control del SNC. Estos trabajos refuerzan la necesidad de que nuestra sociedad tenga un estilo de vida llamado saludable donde la nutrición, la actividad física y el acompañamiento sean los ejes del control de la salud.

11.12 Referencias

1. Mithieux G. Gut microbiota and host metabolism: what relationship?. *Neuroendocrinology*. 2017. doi: 10.1159/000484526.
2. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D.
3. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015; 5:e008222.
4. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24: 479-89.
5. Xu Y, Zhou H, and Zhu Q. The Impact of Microbiota-Gut-Brain Axis on Diabetic Cognition Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 106.
6. Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 6:306–314.
7. Collins S. M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol*. 2012; 10:735–742.
8. Aw W and Fukuda S.. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2018; 9: 5–12.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
10. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214.
11. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457: 480–484.
12. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*. 2008; 455: 1109–1113.
13. Qin J, Li Y, Cai Z, et al A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60.

14. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*.2013; 498: 99–103.
15. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014; 121: 91–119.
16. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, et al Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol*.2011; 19: 427–434.
17. Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, et al Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*.2015; 100: 3633–3640.
18. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10: 167–177.
19. Qin J, Li Y, Cai Z, et al A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*.2012; 490: 55–60.
20. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*.2013; 498: 99–103.
21. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*. 2010; 5: e9085.
22. Vrieze A, Out C, Fuentes S, et al Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol*.2014;60: 824–831.
23. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*.2012; 143: 913–916.e7.
24. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*.2012; 490: 55–60.
25. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015; 528: 262–266.
26. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*.2007; 56:1761–1772.
27. Cani P. D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A. M., Delzenne N. M., et al. . (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57:1470–1481.
28. Wu X., Ma C., Han L., Nawaz M., Gao F., Zhang X., et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr. Microbiol*.2010; 61, 69–78.
29. Macfarlane S., Macfarlane G. T. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc*.2003; 62, 67–72.
30. MacFabe D. F., Cain N. E., Boon F., Ossenkopp K. P., Cain D. P. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorder. *Behav. Brain Res*.217; 47–54.
31. Stilling R. M., Dinan T. G., Cryan J. F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*.2014; 13, 69–86.
32. Ait-Belgnaoui A., Colom A., Braniste V., Ramalho L., Marrot A., Cartier C., et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in

- mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26, 510–520.
33. Gao Y., Xiao Y., Miao R., Zhao J., Zhang W., Huang G., et al. The characteristic of cognitive function in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015;109, 299–305.
 34. Rönnekaa E., Zethelius B., Sundelöf J., Sundström J., Degerman-Gunnarsson M., Berne C., et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; 71, 1065–1071.
 35. Adzovic L., Domenici L. Insulin induces phosphorylation of the AMPA receptor subunit GluR1, reversed by ZIP, and over-expression of Protein Kinase M zeta, reversed by amyloid beta. *J. Neurochem.* 2014; 131, 582–587.
 36. Jeschke M. G., Klein D., Bolder U., Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology.* 2004; 145, 4084–4093.
 37. Brown A. J., Goldsworthy S. M., Barnes A. A., Eilert M. M., Tcheang L., Daniels D., et al. . The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem.* 2003; 278, 11312–11319.
 38. Samuel B. S., Shaito A., Motoike T., Rey F. E., Backhed F., Manchester J. K., et al. . Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105, 16767–16772.
 39. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y. S., Parker H. E., Habib A. M., Diakogiannaki E., et al. . Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61: 364–371.
 40. Hwang I., Park Y. J., Kim Y. R., Kim Y. N., Ka S., Lee H. Y., et al. . Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity. *FASEB J.* 2015 29, 2397–2411.
 41. Andrade-Oliveira V., Amano M. T., Correa-Costa M., Castoldi A., Felizardo R. J., de Almeida D. C., et al. . Gut bacteria products prevent AKI Induced by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1877–1888.
 42. Macfabe D. F. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2012;24:23.
 43. Sun J., Wang F., Li H., Zhang H., Jin J., Chen W., et al. Neuroprotective effect of sodium butyrate against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Biomed. Res. Int.* 2015;395895.
 44. Reolon G. K., Maurmann N., Werenicz A., Garcia V. A., Schröder N., Wood M. A., et al. Posttraining systemic administration of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate ameliorates aging-related memory decline in rats. *Behav. Brain Res.* 221, 329–332.
 45. 44.- Gundersen B. B., Blendy J. A. Effects of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology.* 2009; 57: 67–74.
 46. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays.* 2011; 33: 574–581.
 47. Kimura I., Inoue D., Maeda T., Hara T., Ichimura A., Miyauchi S., et al. . Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011, 108, 8030–8035.
 48. Yoo D. Y., Kim W., Nam S. M., Kim D. W., Chung J. Y., Choi S. Y., et al. . Synergistic effects of sodium butyrate, a histone deacetylase inhibitor, on increase of neurogenesis induced by pyridoxine and increase of neural proliferation in the mouse dentate gyrus. *Neurochem. Res.* 2011; 36, 1850–1857.

49. Yoo D. Y., Yim H. S., Jung H. Y., Nam S. M., Kim J. W., Choi J. H., et al. Chronic type 2 diabetes reduces the integrity of the blood-brain barrier by reducing tight junction proteins in the hippocampus. *J. Vet. Med. Sci.* 2016; 78: 957–962.
50. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817, 195–219.
51. Wu X., Chen P. S., Dallas S., Wilson B., Block M. L., Wang C. C., et al. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11, 1123–1134.
52. Kanoski S. E., Davidson T. L. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiol. Behav.* 2011; 103:59–68.
53. Hensch TK. Critical period regulation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 549–579.
54. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Guan Ng L, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, and Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 263ra158.
55. Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature.* 2010; 468:562–566.
56. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57:173–185.
57. Tscheik C, Blasig IE, Winkler L. Trends in drug delivery through tissue barriers containing tight junctions. *Tissue Barriers.* 2013;1:e24565.
58. Kanoski S. E., Zhang Y., Zheng W., Davidson T. L. The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21: 207–219.
59. Davidson T. L., Monnot A., Neal A. U., Martin A. A., Horton J. J., Zheng W. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol. Behav.* 2012; 107, 26–33.
60. Burford NG, Webster NA, and Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 2150.
61. Kadmiel M., Cidlowski J.A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013; 34:518–530.
62. Dinan T. G., Cryan J. F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 37, 1369–1378.
63. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X. N., et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 2004; 558, 263–275.
64. Tirabassi G., Corona G., Lamonica G. R., Lenzi A., Maggi M., Balercia G. Diabetes mellitus-associated functional hypercortisolism impairs sexual function in male late-onset hypogonadism. *Horm. Metab. Res.* 2016; 48, 48–53.
65. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E, Arentoft A, Wolf OT, Convit A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 ;92:2439-45.

66. Bonaz B, Bazin T, and Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018;12: 49.
67. Furness J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 286–294.
68. Ek M., Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins. *J. Neurosci.* 1998 18, 9471–9479.
69. Dendup T, Feng X, Clingan S, and Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15: 78.

Capítulo 12 Diabetes tipo 2 y Demencia

12.1 Introducción

La incidencia de los trastornos metabólicos, como, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad, crecen a un ritmo alarmante en todo el mundo. Lo cual se relaciona con la ingesta de comidas densas en calorías, pobres en fibras y antioxidantes y ricas en grasas saturadas asociado a una disminución en la actividad física y fenómenos de estrés crónico (1, 2). La diabetes es un síndrome que obedece a diferentes mecanismos etiopatogénicos, autoinmunidad, hemocromatosis, tumores secretores de hormona de crecimiento, glucocorticoides, pero la forma más frecuente es la asociada a la resistencia a la insulina la DM2, que afecta todos los metabolismos en forma crónica y con afectación sistémica progresiva y que se hace más frecuente con el envejecimiento. La DM2 es una pandemia, afecta a 382 millones de personas en el mundo cifra que se incrementará a 600 millones de personas en 2035 de no mediar cambios significativos en los estilos de vida de la población mundial (1-3). En paralelo, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA), la forma más común de demencia en los ancianos, también aumenta a medida que envejece la población mundial en forma pandémica. Treinta y cinco millones de personas están afectados por EA en todo el mundo, y se espera que este número se duplique en los próximos decenios (4). Además de ser las principales causas de morbilidad y mortalidad, EA y enfermedades metabólicas estarían conectadas íntimamente. Tal como muestra desde el punto de vista epidemiológico el estudio original de Rotterdam (5), en el cual se observó que los pacientes diabéticos presentan más probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo y exhiben una mayor susceptibilidad a la demencia, en especial EA (6). El estudio de Gothenburgo que durante 34 años estudio y estableció la asociación entre diabetes y demencia (7), al igual que los estudios realizados por Ott y col. (8) en los que demostraron que la demencia es dos veces más frecuente en pacientes diabéticos que en las personas no diabéticas. La DM2 se asocia con incidencia de otros trastornos neurológicos, tales como la patología vascular y accidente cerebrovascular, aterosclerosis, la hipertensión arterial, la obesidad, el cáncer de colon, mama y endometrio y en algunos pacientes portadores de Apo E estaría asociado con la aceleración de la EA (9).

En la DM2 se observan déficits funcionales y estructurales cerebrales esquematizados en la Tabla 1. Está asociada con un volumen reducido del hipocampo (10, 11), todo el cerebro (10), gris (12), y la materia blanca (11). Pérdida de materia gris se distribuye en lo temporal, cingular anterior medial y medial lóbulos frontales (10, 11, 12), y la pérdida de la materia blanca se produce en las regiones frontal y temporal (11), mientras que, en el año, la pérdida de materia gris está en lóbulo temporal, hipocampo, entorrinal, y los lóbulos parietal (13) y la pérdida de sustancia blanca en la región temporal (14). Además de la pérdida neuronal, la DM2 también afecta a la conectividad funcional. La interrupción de la conectividad funcional medida por resonancia nuclear magnética en estado de reposo constituye un predictor de disfunción cognitiva (15, 16). En la DM2 se observa una conectividad funcional aberrante de la corteza cingulada posterior con la circunvolución temporal medial y el giro frontal medial, lo que refleja las anormalidades de la materia blanca (17, 18). En la DM2 también se observó disminución de la actividad cerebral espontánea en el lóbulo occipital y giro postcentral (19). Asimismo, la resonancia magnética funcional durante la ejecución de tareas muestra que los pacientes diabéticos presentan una reducción de la activación de la corteza prefrontal dorso lateral (20). Lo cual sugiere que la DM2 se asocia con la pérdida neuronal en los lóbulos frontal y temporal, incluyendo el hipocampo, y la conectividad funcional aberrante entre la corteza cingulada posterior y frontal gyrus medial/temporal (21, 22).

Al observar las manifestaciones clínicas se observa que las personas con DM2 presentan cambios en la función cognitiva, el comportamiento, en las actividades de la vida diaria, la movilidad y el equilibrio (Tabla 2) los cuales se agravan en el transcurso del tiempo. Estas alteraciones ocasionan pérdida de la memoria reciente al principio y tremota en las fases finales afectándose todos los tipos de memoria y reconocimiento de personas (23), la atención (24, 25), la función ejecutiva (26, 27), el procesamiento de la información (28, 29), la planificación (11), la construcción visuoespacial (11), la orientación, la memoria visuoespacial (11, 19), los patrones del sueño y presentan cambios de la personalidad caracterizado por aptía (28). Estas alteraciones se suelen asociar con un incremento crónico y sostenido de la HbA1c (28). Con el transcurso de la patología necesitan la presencia constante de un cuidador. La sintomatología y sitios afectados son similares en la ED y la EA más allá de los mecanismo fisiopatogénicos. Es por ello que desde una visión clínico terapéutica se puede hablar de patologías tipo EA, donde la EA se consideraría como un síndrome de manera similar a lo que ocurre con la diabetes mellitus. Con formas genéticas que corresponderían a la EA precoz como el cuadro descrito por Alois Alzheimer y formas secundarias las llamadas esporádicas de causa a determinar. Así quienes trabajamos con un grupo heterogéneo de pacientes vemos la presencia de rasgos comunes que sirven para diseñar actividades preventivas, tanto primarias como secundarias y terciarias basadas en la actividad física con el objetivo de lograr una disminución en las caídas, un incremento de los factores neurocerebrales, al mejorar la nutrición aportar elementos plásticos, precursores de factores neurotrófico y estimular proteínas como la sinaptofisina que mejorarán la neurotransmisión. La educación para la salud tanto del paciente, la sociedad, los familiares y los cuidadores ayuda a disminuir el estrés asociado a una patología tan compleja y disminuir las complicaciones debida a la afectación de las actividades de la vida diaria.

Tabla 12. 1 Comparación de la estructural y funcional entre EA y ED. Adaptado de Sato y col (1)

Estructura	Función	EA	ED
Sustancia Gris		Pérdida de sustancia gris frontal, Lóbulo temporal, hipocampo, corteza cingulada anterior	Lóbulo temporal, hipocampo, corteza entorrinal, lóbulos parietales.
Sustancia Blanca		Lóbulo temporal, hipocampo, corteza entorrinal y los lóbulos parietales	Lóbulo frontal, lóbulo temporal, hipocampo. Atrofia generalizada de la sustancia blanca
Conectividad aberrante		Entre corteza cingulada posterior y frontal media/ circunvolución temporal	Entre la corteza cingulada posterior y el hipocampo y lóbulo temporal medial
	Disminución de la actividad cerebral espontánea	Lóbulo Frontal y en el hipocampo.	Corteza cingulada posterior. Lóbulo temporal medial (hipocampo)
	Disminución en la actividad de trabajo	Corteza prefrontal dorsolateral	En la formación del hipocampo, pero una mayor activación en las regiones parietal y cingulada posterior medial

Cognición	EA	ED
Memoria	-	-
Atención	-	-
Funciones Ejecutivas	-	-
Planificación	-	-
Planeamiento	-	-
Orientación	-	-
Memoria visuoespacial	-	-
Cognición	EA	ED
Memoria	-	-
Atención	-	-
Funciones Ejecutivas	-	-
Planificación	-	-
Planeamiento	-	-
Orientación	-	-
Memoria visuoespacial	-	-

Nutrición	EA	ED
Peso corporal	Disminución progresiva Acelerada en las últimas etapas	Muy lenta disminución
Trastornos del Sueño	+++	+++
Movilidad	Afectación +++,progresiva Rápida en las últimas etapas	Afectación moderada
Equilibrio	Afectación +++,progresiva Rápida en las últimas etapas	Afectación moderada
Actividades Vida Diaria	Precoz necesidad de cuidador	Tardía necesidad de cuidador

+ presencia de alteraciones - disminución

Al analizar los nexos fisiopatogénicos entre DM2 y EA se observan parámetros metabólicos deteriorados, como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en un primer momento luego la hipoinsulinemia, la hipertrigliceridemia a veces hipercolesterolemia e hiperuricemia, se correlacionan positivamente con el desarrollo de la patología relacionada con la EA (1). La hiperglucemia aumenta el peligro de la demencia tanto en quienes desarrollan DM2 como en quienes no lo hacen (40 y 18%, respectivamente) (29). Estos hallazgos indican que la hiperglucemia persistentemente elevada afectan negativamente al cerebro, incluso en ausencia de DM2 o tolerancia alterada a la glucosa. Es importante tener en cuenta que la hiperglucemia tanto en las personas diabéticas como en los que las presentan en rangos prediabéticos puede ir acompañada de un estado de inflamación crónica de bajo grado, lo que podría afectar directamente la señalización de insulina cerebro. Desde un punto de vista fisiopatogénico, la conexión entre ED y DM2 puede comprender componentes tanto inflamatorios, metabólicos e incremento del estrés oxidativo. Hechos asociados a un estilo de vida no saludable (sedentarismo, sobrepeso, obesidad, insuficiente o inadecuada nutrición) que predispondrían a la aparición de EA esporádica (30, 31). Los factores de riesgo cardiovasculares modificables DM2, obesidad, tabaquismo e hipertensión arterial se reconocen como factores epidemiológico asociados con demencia (32).

12.2 Mecanismos fisiopatogénicos asociados al deterioro cognitivo

Los mecanismos fisiopatogénicos asociados con el desarrollo de daño cognitivo pueden estar vinculado a:

12.2.1 Mecanismo vascular

La disminución en la función cognitiva y la atrofia cerebral se encuentran asociadas a lesiones vasculares en el envejecimiento (en la corteza cerebral y en el hipocampo los capilares disminuyen en cantidad y tamaño) (33), la hipertensión arterial (34) y la aterosclerosis (35). La DM2 está asociada con insuficiencia vascular por disminución en la reactividad de los vasos sanguíneos encargados de mantener un flujo sanguíneo acorde a las necesidades fisiológicas (1), microangiopatía y leucoarariosis (36), y lesiones cerebrovasculares isquémicas (37), incluyendo infartos subcorticales (38).

12.2.2 Mecanismo metabólico

En la diabetes se afecta el metabolismo de los macronutrientes, los de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.

12.2.2.1 Metabolismo de los Hidratos de Carbono

La hiperglucemia y la hipoglucemia tienen impactos sobre la función y la actividad de la vida diaria cognitivo (39). Curiosamente, Holmes et al. demostraron que la atención y la motricidad fina se desaceleraron al estar los niveles de glucosa alterados, evaluados en pacientes diabéticos durante la hipoglucemia y la hiperglucemia inducida por un sistema artificial de infusión de insulina/glucosa (1). A largo plazo, la duración de la diabetes se asocia con la cognición deteriorada en pacientes con niveles elevados de HbA1c (40). La resistencia a la insulina, la disminución del metabolismo de la glucosa y la neuroinflamación son fenómenos frecuentes en el envejecimiento el cual se asocia a un 20% con la DM2 y en un 10% con la EA, este hipometabolismo constituye un mecanismo clave para entender la interrelación entre nutrición y deterioro cognitivo (41).

La hipoglucemia se asocia con el deterioro cognitivo en pacientes diabéticos de edad avanzada esto marca la necesidad de tener un valor diferencial a las metas terapéuticas relacionadas con los niveles de HbA1c por el peligro que implica la hipoglucemia (1). Síntomas conductuales y psicológicos, entre ellos la apatía, hiperfagia y alteraciones en los patrones del sueño (excesivo de dormir durante el día), estarían presentes en los pacientes con DM2 (40). En modelos experimentales, en los que se logra hiperglucemia mediante una dieta rica en grasas se provoca en el cerebro muerte celular y reducción

en el aprendizaje olfativo la principal fuente de información de los roedores que como veremos en el capítulo experimental la hipertrigliceridemia de origen genético también se asocia con muerte neuronal, dos vías diferentes que convergen a una misma consecuencia, el deterioro cognitivo (42).

12.2.2.2 Metabolismo Lipídico

“La diabetes mellitus se asocia la alteración del metabolismo lipídico especialmente de los ácidos grasos esenciales (AGE) como resultado de la disminución de la actividad de las desaturasas D6 y D5, enzimas fundamentales para la conversión de los ácidos linoleico y alfa-linolénico, a sus respectivos metabolitos de cadena larga, incluyendo ácido gama-linolénico, araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (DHA). Esto explicaría la reducción del ácido araquidónico y los niveles de DHA en los fosfolípidos de la membrana en neuronas y nervios periféricos de pacientes con diabetes. Además, el consumo excesivo de calorías, lleva a la obesidad abdominal o central, hipertensión, hipertriacilgliceridemia y afecta las lipoproteína de alta densidad lo cual tendría un papel importante en el desarrollo del deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia vascular y EA. El ácido palmítico (PA), uno de los grasos saturados más frecuentes en los alimentos occidentales, como mantequilla, queso, leche, carne, y aceites de semillas, cuando se encuentre en concentraciones que exceden la normalidad activa los macrófagos generando inflamación sistémica de bajo grado (ISBG). También aumenta la expresión proinflamatoria de citoquinas y quimiocinas en miotubos, cinasa c-Jun-NH₂-terminal fosforilada y otros marcadores de inflamación, al mismo tiempo suprimir la expresión de la proteína AKT. Los altos niveles de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, como PA y oleico, cuando se combina con hiperinsulinemia, pueden activar los monocitos humanos para producir citocinas proinflamatorias tales como la interleucina-6, que contribuye al desarrollo de ISBG, que se asocia con insulinoresistencia. El desequilibrio en el consumo de los ácidos grasos saturados y las grasas trans pueden inducir deficiencia de ácidos grasos esenciales lo cual agrava el síndrome metabólico. El PA reduce la actividad y la expresión de la degradación de la insulina enzima (IDE), una proteasa clave responsable de la degradación del beta amiloide (Ab) en las neuronas. La exposición prolongada a los ácidos grasos, PA y ácido oleico, se asocia con reducción en los niveles de insulina post estimulación con glucosa y aumento de la apoptosis de células beta pancreáticas humanas que parece ser parcialmente dependiente de la ceramida y de la regulación negativa de Bcl-2” (43).

12.3.4 Metabolismo Proteico

La alteración cognitiva es una característica observada en la DM2 (44, 45). El aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), indica un aumento de la glucemia durante un período de tres meses, se relaciona con una menor función cognitiva en las personas con DM2 (46). Lo cual se asocia con el hallazgo de productos finales de glicación avanzada (AGEs) en la demencia y la enfermedad microvascular diabética, en la que existe una disminución del metabolismo cerebral de la glucosa [4]. Se observó también que las bajas tasas metabólicas de la glucosa en las células cerebrales llevan al depósito de glicoproteínas y la posterior formación de agregados citotóxicos (47). Los estudios con animales sugieren una relación entre diabetes y deterioro cognitivo, tanto en modelos de DM2 con ratones Zucker genéticamente obesos o ratones db/db (48) y en modelos de DM1 inducida por estreptozotocina en ratas (49) y ratón (50). Talei y col utilizaron un modelo endogámico de DM2, de la rata adiposa diabética Zucker fau (ZDF) para estudiar los efectos de la concentración alta de glucosa en la expresión de proteínas cerebrales (51). La formación de agregados de proteínas afecta la función celular y ha sido implicada en varios trastornos relacionados con el envejecimiento (52) y complicaciones (53). La agregación de proteínas es una característica común de las enfermedades neurodegenerativas que conducen a la formación de enredos neurofibrilares con déficits cognitivos (54), incluidos el Alzheimer, el Parkinson y la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la demencia frontotemporal, las ataxias y las enfermedades priónicas humanas. En muchas complicaciones neurodegenerativas como el Alzheimer, estos ovillos contienen PHF (filamentos helicoidales pareados) que son estructuras altamente insolubles, compuestas de una forma altamente fosforilada de la proteína tau asociada a los microtúbulos. Aunque la caracterización

de la agregación de proteínas cerebrales aún no se informa de forma suficiente en la DM2, la estrecha similitud en la formación de agregados de proteínas entre la diabetes y la EA hablaría de que ambos procesos comparten mecanismos fisiopatológicos (55). Se sugirió que la vía mTOR, podría representar un vínculo entre el exceso de nutrientes con la obesidad, la resistencia a la insulina y sus posibles complicaciones (56). Que es un regulador del desarrollo y la función neuronal, incluida la expresión de la proteína tau (57). Teniendo en cuenta la inducción de mTOR por altos niveles de glucosa (58), esta vía estaría implicada en la inducción de la agregación de proteínas cerebrales en la diabetes (59). El estrés oxidativo por un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), y el aumento de la glicosilación de proteínas que conducen a la agregación de proteínas podrían ser factores adicionales (60). Talei y col observaron que en comparación con las ratas control, los cerebros de los animales ZDF mostraron un aumento en los agregados de proteínas: p-tau, fibronectina y glicosilación proteica, aumento de la fosforilación de proteína ribosómica mTOR y S6 que indicó una mayor síntesis proteica, mientras que el aumento de proteínas ubiquitinadas y LC3-I en cerebros ZDF acompañados por una menor expresión de LC3-II y niveles LC3-II / LC3-I indicaron el bloqueo de vías proteolíticas. La expresión de la proteína CBS (cistationina beta sintasa) y el ARNm y los niveles del grupo tiol en cerebros ZDF fueron menores en comparación con el grupo control y los cerebros de las ratas ZDF mostraron un nivel más alto de especies reactivas de oxígeno (53). Este trabajo mostró la afectación proteica y sus consecuencias en los procesos cognitivos.

12.2.3 Mecanismo Molecular

12.2.3.1 Señalización de la insulina cerebral

La insulina tiene una función clave en el trofismo neuronal, lo cual la relaciona con las funciones cognitivas. Destacamos que la concentración de insulina es normalmente 10 veces superior en el cerebro que en la sangre, la insulina actúa incrementando la acción de la enzima AKT responsable de la fosforilación de la proteína tau la cual cuando se ve alterada origina los ovillos neurofibrilares, la enzima degradadora de la insulina es la encargada de degradar el propeptido amiloide, el cual está íntimamente asociado con la formación de las placas de amiloide otro de los mecanismos clásicos encontrados en la EA y la insulina, que los receptores de insulina se expresan en la corteza y el hipocampo (61), insulina periférica accede al cerebro, cruzando la barrera hematoencefálica y hay indicios ciertos que también se produce en ciertas zonas del cerebro. Cuando la insulina se une a su receptor (IRS-1 y -2), en el sustrato del receptor se fosforila el residuo tirosina y se une a la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (62), que activa la enzima proteína quinasa B o AKT y la enzima glucógeno-sintasa quinasa-3 β (GSK3) (63,64).

12.2.3.2 Participación de la vía Wnt.

Los factores asociados a los diferentes estilos de vida, como: incluyendo los comportamientos nutricionales, el tipo de trabajo, la realización de actividad física desempeñan un papel fundamental en la aparición de la demencia. Se asocian también con enfermedades crónicas no transmisibles e inflamatorias de bajo grado como: obesidad, hipertensión, dislipemia, demencia y los niveles elevados de glucosa (65). La coexistencia de algunos de estos factores de riesgo cardio-metabólico se conoce como síndrome metabólico (SM). Como nexo molecular se postula la participación de la vía Wnt tanto en el SM como en la EA (66). Los ligandos Wnt interactúan con su receptor y/o co-receptor en la membrana, posteriormente activan intracelularmente la vía de señalización participando en la programación y regulación de la proliferación celular, la diferenciación, la translocación, la polarización y las decisiones del destino, tanto durante el desarrollo embrionario y la homeostasis del tejido en el individuo maduro (67). La señalización de Wnt disfuncional se asocia con varias enfermedades humanas, tales como cáncer, enfermedad metabólica (DM2), osteoporosis, esquizofrenia, autismo, trastornos del estado de ánimo, la epilepsia, y la EA (68). Desempeña un papel esencial en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y en la formación y remodelación de sinapsis neuronales promoviendo el reclutamiento de componentes presinápticos y postsinápticos. Por eso su afectación se la relaciona con patologías neurodegenerativas (67, 69).

La neurogénesis implica la generación de nuevas neuronas y células de la glia por un proceso de pasos sucesivos, como proliferación de células madre neurales (NSC), seguido de migración, diferenciación e integración en los circuitos neuronales especialmente en la circunvolución dentada del hipocampo y la zona subventricular. La neurogénesis hipocámpica adulta participa en funciones cognitivas y está alterada en diversos trastornos neurodegenerativos, como la EA. El estudio de drogas como la etosuximida (ETH), un medicamento anticonvulsivo, permitió estudiar su acción neurogénica en el hipocampo adulto y los mecanismos celulares y moleculares subyacentes. Tiwari y col estudiaron los efectos de ETH en la proliferación NSC multipotente de ratas y la diferenciación neuronal y la neurogénesis del hipocampo adulto en un modelo de daño neuronal tipo EA inducido por la toxina amiloide β ($A\beta$) de fenotipos tipo AD. ETH indujo la proliferación de NSC y la diferenciación neuronal en el hipocampo, mejoró la redujo la toxicidad mediada por la toxina $A\beta$ y la neurodegeneración, conduciendo a la recuperación del comportamiento en el modelo de EA. ETH inhibió la supresión mediada por $A\beta$ de la expresión génica neurogénica y de la vía Akt/Wnt/ β -catenina en el hipocampo, activando las vías de transducción PI3K - Akt y Wnt - β -catenina implicadas en la regulación de la neurogénesis (70).

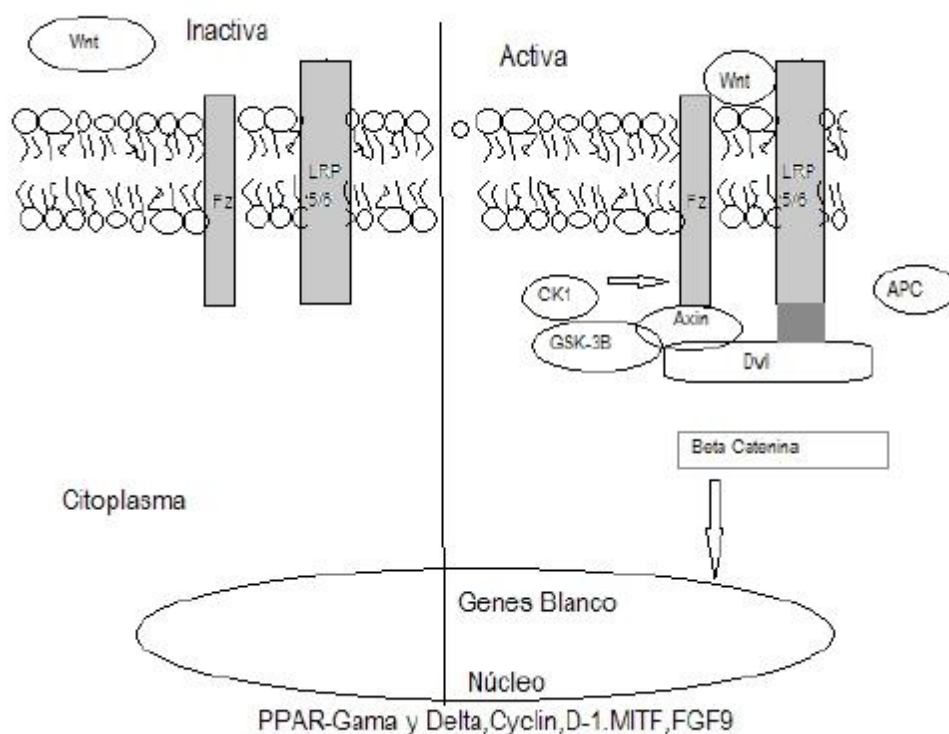


Fig. 1 Esquema de la activación de la Vía Wnt La vía de señalización de Wnt. Wnt se une al receptor clásico Frizzled (Fz) y activa las vías de señalización descendentes. (a) Wnt se une a Fz y su correceptor y, finalmente, a la participación de la caseína quinasa-1 (CK-1), activando la proteína scaffold Dishevelled (Dvl). Posteriormente, esto induce el desmontaje del “complejo de destrucción” y conduce a la acumulación y la estabilización de β -catenina en el citosol y su translocación en el núcleo, lo que promueve la expresión del gen diana, como PPAR- δ , ciclina D-1, GLUT-1, Claudin-3 y Claudin-5. (b) En la vía de polaridad celular plana (PCP), el ligando de Wnt se une a Fz, que a su vez estimula Dvl con su correceptor, seguido de la activación de la pequeña GTPasa Rho/Rac y la quinasa c-Jun-N-terminal (JNK). que conduce a cambios en la reorganización de actina y microtúbulos. En la vía Ca^{2+} , el nivel intracelular de Ca^{2+} se incrementa mediante la interacción Wnt-receptor a través de la fosfolipasa-C (PLC), que a su vez causa la liberación de Ca^{2+} seguida de Ca^{2+} / Calmodulina dependiente de la proteína quinasa II (CamK II) y proteína cinasa C Activación (PKC), que a su vez activan la translocación nuclear del factor nuclear del factor de transcripción de células T activadas (NFAT) y la proteína de unión a elementos de respuesta de cAMP-1 (CREB) y, en consecuencia, activan la transcripción génica (67).

La expresión de los receptores activados de los peroxisomas, especialmente el receptor γ (PPAR γ) y la vía canónica Wnt/ β -catenina se comportan de manera opuesta (71, 73). β -catenina y PPAR γ interactúan entre sí en un mecanismo que altera cada una de sus actividades [74]. Así en patologías neurodegenerativas como la EA, la expresión de PPAR γ está regulada positivamente mientras que Wnt/ β -catenina canónica está regulada negativamente [75], en otras enfermedades, PPAR γ está regulado negativamente mientras que Wnt/ β -catenina canónica está regulada positivamente, como en diabetes tipo 2, cánceres y ciertas enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica (76), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y Ataxia de Friedreich). En la vía canónica, Wnt, la β -catenina regula la expresión de genes, en especial el de la activación del receptor activado de los peroxisomas δ (PPAR- δ y γ), el cual tiene una participación en el control del metabolismo de los hidratos de carbono y en el desarrollo de la DM2, el cual es el blanco natural de la acción de los ω 3PUFAs, razón por la cual fueron utilizados como recurso nutracéutico en el trabajo con las ratas e-SS, también se interrelaciona con los genes, ciclina D-1, MITF, y FGF9 (75). Es importante comprender que existe una interacción entre las diversas vías metabólicas y las vías de señalización que las activan e inhiben, todas en una permanente interacción así, la comparación de la expresión génica después de la inhibición de PI3k con la activación de Wnt revela correlaciones que sugieren que la señalización de PI3k normalmente reprime la señalización de Wnt, la señalización de PI3k promueve la fosforilación, es decir, la inhibición, de Gsk3 β (figura 2). Esta interacción con la vía Wnt/beta-catenina se hipotetiza como parte integral de la señalización de PI3k/Akt en la metástasis del cáncer, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas (77).

12.2.4 Metabolismo mitocondrial cerebral

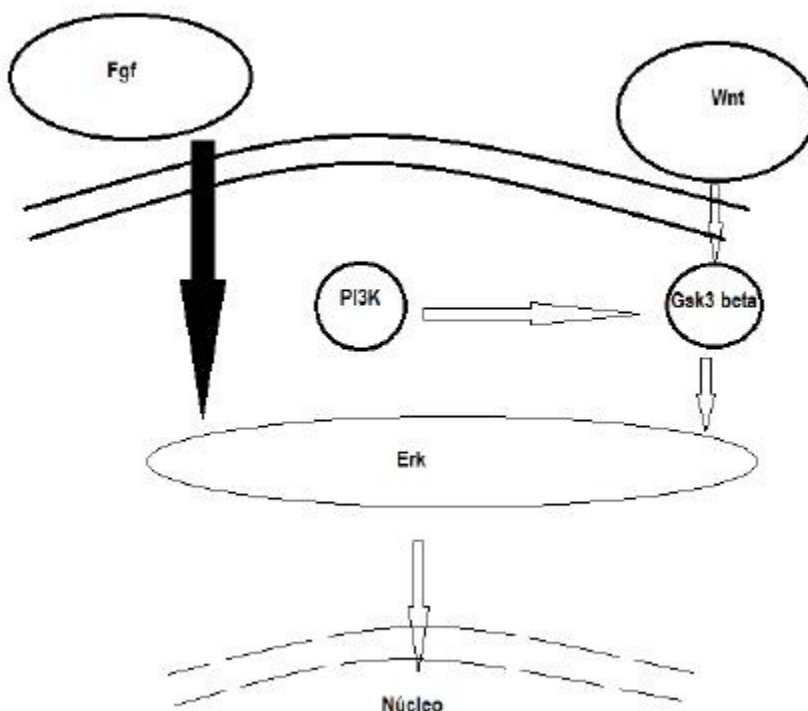


Fig. 2 Un modelo simple de la red de genes Fgf y Wnt. Hay un entrelazamiento de las rutas Fgf y Wnt (flechas de color). La señalización de Fgf inhibe la transcripción de los inhibidores de Wnt dkk1 y notum1a. La señalización de PI3k activa la ruta de Wnt por fosforilación (inactivación) de Gsk3 β . La fosforilación de Gsk3 β también conduce a un aumento en los niveles de Erk activos, lo que sugiere que la señalización de Wnt promueve la actividad de Mapk. Fgf y Wnt tienen efectos opuestos en la transcripción de genes co-regulados, que incluyen inhibidores Fgf (spred3) y Wnt (dkk1, notum1a) (77).

La DM2 desregula la función mitocondrial en la neuronas de animales de experimentación fenómeno estrachamente asociado al estrés oxidativo (78), en el cual los PPAR- δ y PPAR α a la ser activados mejoran la actividad de la insulina disminuyendo la resistencia a la misma, acción relacionada con medicamentos como la rosiglitazona y alimentos como los omega 3 (79). Este cambio mitocondrial se asocia a un cambio fenotípico en la actividad de la proteína quinasa activada (AMPK), un sensor de energía celular clave que regula la actividad de un número de enzimas metabólicas (80).

12.2.5 Mecanismos asociados al envejecimiento de la molécula a la clínica

Considerar al envejecimiento una enfermedad sería ir en contra de la naturaleza misma de la biología ya que todos los seres vivos envejecen y pierden sus capacidades. Ahora bien no todas las personas que envejecen desarrollan DM2 solo un 20% o EA un 10% o Hipertensión Arterial un 70% o artrosis un 90%, pero es casi imposible encontrar una geronte de 90 años que no tenga algún problema psicofísico (81).

Luego de los 65 años y en forma progresiva el término medio de los adultos mayores, disminuyen su velocidad al caminar, la fuerza muscular, la memoria y el razonamiento, en comparación con los adultos jóvenes y consigo mismos cuando eran más jóvenes (82). El envejecimiento biológico se visualiza en el deterioro progresivo y generalizado de la capacidad funcional (83). Caracterizada por una pérdida de la respuesta adaptativa a los desafíos de la vida, mayor vulnerabilidad a la patología, mayor presencia de patologías características de la edad y limitaciones funcionales. La cognición fluida (la capacidad de aprender nuevos procesos y formar nuevos recuerdos) disminuye a partir de los 50 años como resultado del envejecimiento normal (84), y el deterioro cognitivo de importancia funcional (ejEA) no se detecta hasta más tarde, como resultado de una morbilidad neurológica significativa (85). Se observa disminución relacionada con la edad en la función física incluso en ausencia de enfermedad a partir de los 50 años como resultado de cambios en el sistema musculoesquelético y otros sistemas corporales de los que dependen estas medidas (85). Dado que los cambios en el funcionamiento cognitivo y físico serían el resultado de la interacción entre el envejecimiento y la enfermedad, sus efectos no serían totalmente distinguibles (86). A medida que las personas envejecen, algunas presentan disminuciones anormales en el funcionamiento físico y cognitivo que aumentan su riesgo de dependencia y muerte prematura (87, 88). Pero, existen notables diferencias individuales en las tasas de declive asociado a la edad y en la edad a la que estas disminuciones comienzan a acelerarse (89).

“Son varios los factores de riesgo que inciden sobre la salud de las personas, de los argentinos de 65 años y más. El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo de varias enfermedades crónicas, como el cáncer y las enfermedades pulmonares y cardiovasculares. A pesar de ello, su consumo está muy extendido en todo el mundo (OMS, 2015c). Las causas de muerte más importantes relacionadas con este consumo son: enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias. El cigarrillo es causa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema. Para la población en estudio definida como porcentaje de personas que fuman todos o algunos días en la actualidad y que a lo largo de su vida han fumado al menos 100 cigarrillos, llega en promedio al 10%, mientras que la prevalencia de ex consumo de tabaco, definido como porcentaje de personas que fumaron alguna vez en su vida al menos 100 cigarrillos y que no fuman actualmente, llegó a un 25,8% en el 2005 y a un 28,5% en el 2009. El varón es quien consume más tabaco pero, son las mujeres las que en los últimos años dejan más este hábito. El consumo pasivo de tabaco llega también en promedio, al 27% en este grupo etario, con un importante aumento del mismo en el período 2005 a 2009. El consumo de alcohol, es un factor causal en más de 200 enfermedades como trastornos mentales y comportamentales, incluido el alcoholismo, importantes enfermedades no transmisibles tales como la cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, así como traumatismos derivados de la violencia y los accidentes de tránsito (OMS, 2015a). Para la población de adultos mayores, en promedio el 2,3% declara realizar abuso habitual de alcohol. De los varones, el 6% presenta consumo excesivo de alcohol, mientras que las mujeres presentan un 5% de consumo excesivo. La evidencia demuestra que, en comparación con los adultos mayores menos activos, hombres y mujeres, las personas mayores físicamente activas presentan menores tasas de mortalidad por todas las causas, cardiopatía coronaria, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, DM2, cáncer de colon y de mama, y depresión, un mejor funcionamiento de sus sistemas: cardio-respiratorio, muscular, mejor masa y composición corporal, una mayor salud funcional, un menor riesgo de caídas, funciones cognitivas mejor conservadas, y un menor riesgo de limitaciones funcio-

nales moderadas y graves (OMS, 2010a). En Argentina, en promedio, entre 2005 y 2009, de entre las personas de 65 años y más, casi el 40% presenta sobrepeso, un 17% presenta obesidad y más de un 62% tiene un nivel de actividad física bajo. Más pronunciados en las mujeres, en relación a los hombres de la misma edad, y, aunque los porcentajes entre sexos no han variado significativamente, esta predominancia femenina se ha mantenido a lo largo del período estudiado. Asimismo, se registra una prevalencia en aumento del colesterol elevado en la sangre, que alcanza al 32% y 35% de la población estudiada en el 2005 y el 2009, con predominio femenino” (90).

Cuando debemos comprender en que medida el envejecimiento afecta la cognición un aspecto práctico es comprender la correlación entre el funcionamiento físico y cognitivo ya que ambos son predictores de salud y mortalidad en etapas posteriores de la vida (87). Caminar requiere coordinación motora y equilibrio, regulados por el cerebelo y relacionados con la pérdida de fuerza y la coordinación alterada (91). Es importante destacar que el cerebelo también se conecta a las áreas asociativas corticales que soportan la función mental superior, incluida la corteza prefrontal, que regula varios aspectos de las habilidades cognitivas de fluidos así la integridad de la materia blanca cerebral, que afecta la conectividad entre los sistemas cerebrales, está asociada con la velocidad de procesamiento de la información (92) y con el equilibrio y la velocidad de la marcha (93). Las variaciones en este estado más general de la integridad cerebral también pueden ser la base de la asociación observada entre la fuerza y el estado mental, de manera consistente con nuestros hallazgos con respecto al orden de declive y la gravedad clínica de las medidas (82). Christensen y col. estudiaron los mecanismos de “envejecimiento cerebral” y notaron una asociación entre cambios en la sustancia blanca y acortamiento de los telómeros (94).

En esta etapa de la vida, la depresión se correlaciona con el deterioro cognitivo y la disminución en la capacidad funcional el funcionamiento físico (95, 96). Cuando se incluyeron en los análisis de cognición de Atkinson et al., “Los síntomas depresivos tuvieron el mayor impacto en asociación entre cognición y la disminución de la velocidad de la marcha” (97). La depresión y la elaboración del duelo desempeñan un papel complejo en el envejecimiento, actuando como resultado del envejecimiento físico, cognitivo y social convirtiéndose en muchos casos causa de la disminución de la capacidad (nota de los autores).

Allerhand y col encontraron efectos diferenciales entre tres dominios de la función cognitiva: función ejecutiva, memoria y velocidad de procesamiento. La depresión no tuvo un efecto significativo en esta asociación cuando la función cognitiva se midió únicamente en términos de velocidad de procesamiento. Con respecto al estado de bienestar, las mujeres puntuaron más alto que los hombres cuando se midió cognición por memoria y velocidad de procesamiento. Pero el sexo masculino tuvo mayores puntajes para la función ejecutiva. En el seguimiento, se ajustó un modelo que incluyó las tres variables cognitivas como predictores y encontraron que los efectos fueron significativos cuando las variables se estudiaron aisladamente pero fueron significativas cuando se incluyeron las tres. La asociación sensación de bienestar y cognición fue significativa en los tres aspectos, observaron que el ejercicio tiene un efecto beneficioso sobre la función cognitiva relativamente mayor para las personas con un menor bienestar, más ejercicio protege el rendimiento cognitivo contra los efectos perjudiciales de un menor bienestar (98).

La afectación de la mielina con el envejecimiento perjudica el rendimiento y aumentan el riesgo de trastornos neurológicos, la degeneración de mielina es una neuropatología temprana está asociada con la edad y aparece antes del deterioro cognitivo. Como en las neuronas, el daño del ADN no reparado se acumula en el genoma oligodendrocítico posmitótico durante el envejecimiento normal, y puede ser una de las causas iniciales del envejecimiento celular, un hecho bien ilustrado por la comorbilidad mielínica en síndromes de envejecimiento prematuro derivados de déficit en las enzimas de reparación del ADN. La evidencia clínica y experimental de la EA, los síndromes progeoides, la ataxia-telangiectasia y otras condiciones sugieren que los oligodendrocitos pueden ser especialmente vulnerables al daño oxidativo del ADN. Si este daño no se repara, como es cada vez frecuente en el cerebro envejecido, la transcripción del gen de mielina y la diferenciación de oligodendrocitos se ve afectada llevando al deterioro funcional (99). La pérdida de mielina también es una parte reconocida del envejecimiento normal y un factor de riesgo en la obesidad que contribuye al deterioro cognitivo y sensoriomotor (100). Así la obesidad constituye un factor de riesgo

para el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

Como médicos que atendemos personas que presentan diferentes dimensiones, biológica, psicológica, social, espiritual. Más allá de diferencias más bien académicas entre Enfermedad de Alzheimer y Encefalopatía Diabética debemos lograr que las funciones se mantengan activas y evitar factores de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo y el descontrol metabólico que son factores decisivos para la evolución del deterioro cognitivo y la disminución de la motilidad que llevan a la pérdida de la independencia .

12.3 Referencias

1. Sato N and Morishita R Brain Alterations and Clinical Symptoms of Dementia in Diabetes: A β /Tau-Dependent and Independent Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 143.
2. Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurol*.2009;8:1082–310.
3. Vagelatos N T and Guy D. Eslick G D.Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship *Epidemiol Rev*. 2013doi: 10.1093/epirev/mxs012
4. Type 2 diabetes epidemic: a global education.*Lancet*.2009; 374 (9702):1654
5. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* .2014; 82:1132–4110.1212/WNL.0000000000000269
6. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* .2014; 35:585–910. 6. Maher PA, Schubert DR. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9:617–3010.1586/ern.09.18
7. Mehlig K, Skoog I, Waern M, Miao Jonasson J, Lapidus L, Björkelund C, Ostling S, Lissner L. Physical activity, weight status, diabetes and dementia: a 34-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Neuroepidemiology*. 2014;42:252-9.
8. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*. 1999; 53:1937–1945
9. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology*.2010; 75:764–7010.
10. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. 2014; 82:1132–4110.
11. Moran C, Phan TG, Chen J, Beare R, Venn A, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013; 36:4036–4210.
12. Garcia-Casares N, Berthier ML, Jorge RE, Gonzalez-Alegre P, Gutiérrez Cardo A, Rioja Villodres J, et al. Structural and functional brain changes in middle-aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis* .2014; 40:375–8610
13. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239–5910.1007/BF00308809
14. Mann DM. The topographic distribution of brain atrophy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*.1991; 83:81–610.1007/BF00294434
15. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. Molecular,

structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci.* 2005; 25:7709–1710.

16. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:18760–510.
17. Chen YC, Jiao Y, Cui Y, Shang SA, Ding J, Feng Y, et al. Aberrant brain functional connectivity related to insulin resistance in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study. *Diabetes Care.* 2014; 37:1689–9610.
18. Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, Huisman S, Eaton HP, Schneiderman JS, et al. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63:728–3810.
19. Cui Y, Jiao Y, Chen YC, Wang K, Gao B, Wen S l. Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study. *Diabetes.* 2014; 63:749–6010.
20. Marder TJ, Flores VL, Bolo NR, Hoogenboom WS, Simonson DC, Jacobson AM, et al. Task-induced brain activity patterns in type 2 diabetes: a potential biomarker for cognitive decline. *Diabetes.* 2014.10.2337/db13-1783
21. Wang Z, Yan C, Zhao C, Qi Z, Zhou W, Lu J, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2011; 32:1720–4010.1002/hbm.21140
22. Sperling RA, Bates JF, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, et al. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74:44–5010.
23. Perlmuter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, Ginsberg J, Katz J, Singer DE, et al. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med.* 1984; 77:1043–810.
24. Goh DA, Dong Y, Lee WY, Koay WI, Tay SZ, Soon D, et al. A pilot study to examine the correlation between cognition and blood biomarkers in a Singapore Chinese male cohort with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014; 9:e96874.10.1371/journal.pone.0096874
25. Holmes CS, Hayford JT, Gonzalez JL, Weydert JA. A survey of cognitive functioning at difference glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care.* 1983. 6:180–510.2337/diacare.6.2.180
26. Nazaribadie M, Amini M, Ahmadpanah M, Asgari K, Jamlipaghale S, Nazaribadie S. Executive functions and information processing in patients with type 2 diabetes in comparison to pre-diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2014. 13:27.10.1186/2251-6581-13-27
26. Watari K, Letamendi A, Elderkin-Thompson V, Haroon E, Miller J, Darwin C, et al. Cognitive function in adults with type 2 diabetes and major depression. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006. 21:787–9610.
27. Sakurai T, Kawashima S, Satake S, Miura H, Tokuda H, Toba K. Differential subtypes of diabetic older adults diagnosed with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2014. 14(Suppl 2):62–7010.
28. Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16:677–8510
29. Garcia-Casares N, Berthier ML, Jorge RE, Gonzalez-Alegre P, Gutiérrez Cardo A, Rioja Villodres J, et al. Structural and functional brain changes in middle-aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis.* 2014; 40:375–8610. 31. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2003; 23:994–1005.

30. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015 . pii: S1552-5260(15)00197-1.
31. Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*.2001;64:575–611
32. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke*.2009;40:S40–410.
33. Neltner JH, Abner EL, Baker S, Schmitt FA, Kryscio RJ, Jicha GA, et al. Arteriolosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* (2014) 137(Pt 1):255–6710.1093/brain/awt318
34. Del Bene A, Ciolli L, Borgheresi L, Pantoni L *Acta Neurol Scand*. Is type 2 diabetes related to leukoaraiosis? an updated review. 2015 Mar 16. doi: 10.1111/ane.12398.
35. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle diabetes study. *J Alzheimers Dis* (2014).
36. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. (2014; 82:1132–4110
37. 39.- Díaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Das UN, Eynard AR. Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus.*Nutrition*. 2014 ;30:628-35.
38. Sakurai T, Kawashima S, Satake S, Miura H, Tokuda H, Toba K. Differential subtypes of diabetic older adults diagnosed with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*.2014; 14(Suppl 2):62–7010
39. De Felice FG, Lourenco MV. Brain metabolic stress and neuroinflammation at the basis of cognitive impairment in Alzheimer's disease.*Front Aging Neurosci*. 2015.19;7:94.
40. Thiebaud N, Johnson MC, Butler JL, Bell GA, Ferguson KL, Fadool AR, et al. Hyperlipidemic diet causes loss of olfactory sensory neurons, reduces olfactory discrimination, and disrupts odor-reversal learning. *J Neurosci*.2014; 34:6970–8410
41. Wickelgren I. Tracking insulin to the mind. *Science*.1998; 280(5363):517–910.
42. Díaz Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Das UN, Eynard AR. Cognitive and motor perturbations in elderly longstanding subjects with diabetes mellitus. *Nutrition*. 2014 ; 30:628-35.
43. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2012;15(Suppl 2):S185–S198.
44. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;15(9833):2291–2299.
45. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009;15:221–226.
46. Stefani M. Generic cell dysfunction in neurodegenerative disorders: role of surfaces in early protein misfolding, aggregation, and aggregate cytotoxicity. *Neuroscientist*. 2007;15:519–531.
47. Winocur G, Greenwood CE, Piroli GG, Grillo CA, Reznikov LR, Reagan LP, McEwen BS. Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in an animal

- model of insulin resistance and obesity. *Behav Neurosci.* 2005;15:1389–1395.
48. Baydas G, Nedzvetskii VS, Nerush PA, Kirichenko SV, Yoldas T. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life Sci.* 2003;15:1907–1916.
 49. Alvarez EO, Beauquis J, Revsin Y, Banzan AM, Roig P, De Nicola AF, Saravia F. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behav Brain Res.* 2009;15:224–230.
 50. Talaei F, Van Praag VM, ShishavanMH, LandheerSW, BuikemaH, and HenningRH. Increased protein aggregation in Zucker Diabetic Fatty rat brain: identification of key mechanistic targets and the therapeutic application of hydrogen sulfide. *BMC Cell Biol.* 2014; 15: 1.
 51. Irvine GB. Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol Med.* 2008;15:451–464.
 52. Talaei F. Aberrations in proteostasis orchestrate: the genotypic and phenotypic changes in aging. *Am J Mol Cell Biol.* 2012;15:1–16.
 53. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med.* 2004;15(Suppl):S10–S17.
 54. Gotz J, Ittner LM, Lim YA. Common features between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2009;15:1321–1325.
 55. Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2012;15:23–29.
 56. 57.- Morita T, Sobue K. Specification of neuronal polarity regulated by local translation of CRMP2 and Tau via the mTOR-p70S6K pathway. *J Biol Chem.* 2009;15:27734–27745.
 57. McDaniel ML, Marshall CA, Pappan KL, Kwon G. Metabolic and autocrine regulation of the mammalian target of rapamycin by pancreatic beta-cells. *Diabetes.* 2002;15:2877–2885.
 58. Vincent AM, Olzmann JA, Brownlee M, Sivitz WI, Russell JW. Uncoupling proteins prevent glucose-induced neuronal oxidative stress and programmed cell death. *Diabetes.* 2004;15:726–734.
 59. Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipotoxicity. *J Cell Sci.* 2005;15(Pt 17):3905–3915.
 60. Hill JM, Lesniak MA, Pert CB, Roth J. Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. *Neuroscience.* 1986; 17:1127–3810
 61. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, Backer JM, Araki E, Wilden PA, et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature.* 1991; 352(6330):73–710.
 62. Sutherland C, Leighton IA, Cohen P. Inactivation of glycogen synthase kinase-3 beta by phosphorylation: new kinase connections in insulin and growth-factor signalling. *Biochem J.* 1993; 296(Pt 1):15–9
 63. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature.* 1995; 378(6559):785–910.
 64. Ríos JA, Cisternas P, Arrese M, Barja S, Inestrosa NC. Is Alzheimer's disease related to metabolic syndrome? A Wnt signaling conundrum. *Prog Neurobiol.* 2014;121:125-130.
 65. Wan W, Xia S, K B, Liu L, and Li Y. The Role of Wnt Signaling in the Development of Alzheimer's Disease: A Potential Therapeutic Target? *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 301575.

66. Wan W, Xia S, Kalionis B, Liu L, and Yaming Li Y. The Role of Wnt Signaling in the Development of Alzheimer's Disease: A Potential Therapeutic Target?. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 301575.
67. Silva-Alvarez C, Arrazola MS, Godoy JA, Ordenes D, Inestrosa NC. Canonical Wnt signaling protects hippocampal neurons from Abeta oligomers: role of non-canonical Wnt-5a/Ca²⁺ in mitochondrial dynamics. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 97
68. Andrew J. Schneider, Amanda M. Branam, and Richard E. Peterson. Intersection of AHR and Wnt Signaling in Development, Health, and Disease. *Int J Mol Sci*. 2014; 15: 17852–17885.
69. 70.- Tiwari SK, Seth B, Swati Agarwal, Yadav A, Karmakar M, Kumar Gupta SK, Choubey V, Abhay Sharma A, and Chaturvedi RK. Ethosuximide Induces Hippocampal Neurogenesis and Reverses Cognitive Deficits in an Amyloid- β Toxin-induced Alzheimer Rat Model via the Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt/Wnt/ β -Catenin Pathway. *J Biol Chem*. 2015; 290: 28540–28558.
70. Gerhold D. L., Liu F., Jiang G., et al. Gene expression profile of adipocyte differentiation and its regulation by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists. *Endocrinology*. 2002;143:2106–2118.
71. Girnun G. D., Domann F. E., Moore S. A., Robbins M. E. C. Identification of a functional peroxisome proliferator-activated receptor response element in the rat catalase promoter. *Molecular Endocrinology*. 2002;16:2793–2801.
72. Lu D., Carson D. A. Repression of β -catenin signaling by PPAR γ ligands. *European Journal of Pharmacology*. 2010;636:198–202.
73. Liu J., Wang H., Zuo Y., Farmer S. R. Functional interaction between peroxisome proliferator-activated receptor γ and β -catenin. *Molecular and Cellular Biology*. 2006;26:5827–5837.
74. Vallée A and Yves Lecarpentier Y. Alzheimer Disease: Crosstalk between the Canonical Wnt/ β -Catenin Pathway and PPARs Alpha and Gamma. *Front Neurosci*. 2016; 10: 459.
75. Raymond E. Soccio, Eric R. Chen, and Mitchell A. Lazar. Thiazolidinediones and the Promise of Insulin Sensitization in Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2014; 20: 573–591.
76. Stulberg MJ, Lin A, Zhao H, and Holley SA. Crosstalk between Fgf and Wnt signaling in the zebrafish tail. *Dev Biol*. 2012; 369: 298–307.
77. Edwards JL, Quattrini A, Lentz SI, Figueroa-Romero C, Cerri F, Backus C, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. *Diabetologia*. 2010; 53:160–910.1007/s00125-009-1553-y
78. Pipatpiboon N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. PPAR γ agonist improves neuronal insulin receptor function in hippocampus and brain mitochondria function in rats with insulin resistance induced by long term high-fat diets. *Endocrinology*. 2012; 153:329–3810.1210/en.2011-1502.
79. Chowdhury SK, Smith DR, Fernyhough P. The role of aberrant mitochondrial bioenergetics in diabetic neuropathy. *Neurobiol Dis*. 2013; 51:56–6510.
80. GBD 2015 SDG Collaborators. Measuring the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: a baseline analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31467-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31467-2)
81. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, Rubin MS, and Hofer SM. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. *Epidemiol Rev*. 2013; 35: 33–50.

82. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *Br Med J*. 2012;344(d7622):1–8.
83. Richards M, Shipley B, Fuhrer R, et al. Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *Br Med J*. 2004;328:552–557.
84. Cooper R, Hardy R, Sayer AA, et al. Age and gender differences in physical capability levels from mid-life onwards: the harmonisation and meta-analysis of data from eight UK cohort studies. *PLoS One*. 2011;6:1–14.
85. Blumenthal HT. The aging-disease dichotomy: true or false? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:138–145.
86. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305:50–58.
87. 88.- Cooper R, Kuh D, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2010;341:c4467.
88. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(8):751–761.
89. Peranovich AC. Enfermedades crónicas y factores de riesgo en adultos mayores de Argentina: años 2001 – 2009. *Saúde Debate*. 2016;109:125-135.
90. Baillieux H, Smet HJD, Paquier PF, et al. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:763–773.
91. Penke L, Maniega SM, Murray C, et al. A general factor of brain white matter integrity predicts information processing speed in healthy older people. *J Neurosci*. 2010;30:7569–7574.
92. Starr JM, Leaper S, Murray A, et al. Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:94–98.
93. Christensen H, Mackinnon A, Korten A, et al. The “common cause hypothesis” of cognitive aging: evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychol Aging*. 2001;16:588–599.
94. Steffens D, Otey E, Alexopoulos G, et al. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:130–138.
95. Buchner DM, Cress ME, Esselman PC, et al. Factors associated with changes in gait speed in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51:M297–M302.

96. Atkinson HH, Rosano C, Simonsick EM, et al. Cognitive function, gait speed decline, and comorbidities: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:844–850.
97. Mayr U, Editor. Allert M, Gale CR, and Deary IJ. The Dynamic Relationship Between Cognitive Function and Positive Well-Being in Older People: A Prospective Study Using the English Longitudinal Study of Aging. *Psychol Aging.* 2014; 29: 306–318.
98. Tse KH, Herrup K. DNA damage in the oligodendrocyte lineage and its role in brain aging. *Mech Ageing Dev.* 2017;161(Pt A):37-50.
99. Kullmann S, Schweizer F, Veit R, Fritsche A, Preissl H. Compromised white matter integrity in obesity. *Obes Rev.* 2015;16:273–81.

Capítulo 13 Trastornos Neurocognitivos-Demencia y DSM5

13.1 Clasificación de los Trastornos neurocognitivos-Demencia por el DSM5

Trastornos neurocognitivos mayores y leves (1,2)

Enfermedad de Alzheimer,

Degeneración del lóbulo frontotemporal,

Enfermedad por cuerpos de Lewy,

Enfermedad vascular,

Traumatismo cerebral,

Consumo de sustancias o medicamentos, Infección por VIH,

Enfermedad por priones, Enfermedad de Parkinson,

Enfermedad de Huntington,

Otra afección médica,

Etiologías múltiples, No especificado

Los trastornos neurocognitivos –incluyendo delirio, deterioro cognitivo leve y demencia– se caracterizan por el declive de un nivel alcanzado antes de la función cognitiva. Estos trastornos tienen diferentes características etiológicas como clínicas. Mencionamos la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad cerebrovascular, enfermedad de cuerpos de Lewy, la degeneración frontotemporal, la lesión cerebral traumática, infecciones, y el abuso de alcohol en representación de causas comunes. Esta diversidad se refleja por la variedad de enfoques para la clasificación de estos trastornos, con grupos separados según los criterios para cada trastorno sobre la base de la etiología. Como resultado, existe una gran variedad de términos para describir los síndromes cognitivos, diversas definiciones para el mismo síndrome, y con frecuencia múltiples criterios para determinar una etiología específica. La quinta edición del Manual de los Trastornos Mentales (DSM-5) Diagnóstico y Estadístico proporciona un marco común para el diagnóstico de trastornos neurocognitivos, primero mediante la descripción de los principales síndromes cognitivos, y luego la definición de criterios para delimitar subtipos etiológicos específicos de neurocognitivo leve y mayor trastornos (1, 2).

La DM2 es un factor de riesgo para la disfunción cognitiva y la demencia en los ancianos asociada a enfermedades vasculares, llevando eventualmente a la demencia vascular y metabólico la Encefalopatía Diabética (ED), pero también se la asoció con EA (3). Si pensamos que el 15 % de la población en Argentina es adulta mayor y ese estima entre el 20-30% de esta población DM2, el número de personas con disfunción cognitiva ha ido en aumento y se percibe que esta tendencia se incrementará en los próximos años(4). La DM2 puede acelerar las demencias tipo EA a través de la resistencia a la insulina. Debemos recordar que en la práctica diaria es muy difícil establecer un diagnóstico certero de EA por eso se suele utilizar el término demencias tipo EA que comparten características clínicas y del diagnóstico por imagen. Las patologías vasculares también pueden estar asociados con la disfunción cognitiva y demencia en personas con DM2 (5, 3). Pero destacamos que la ED presenta un origen etiológico y fisiopatología características.

Tabla 1 DM2 y riesgo de demencia tipo EA y Vascular (DV) (3)

Estudio	Participantes	Número de participantes	Edad	Hallazgos
Estudio Rotterdam (6)	Mayores de 55 años	6,370 (692 diabéticos)	DM2: 72.%, No DM2 68.%	DM2 todos con incremento en demencia (RR: 1.9, 95% CI: 1.3–2.8) and AD (RR: 1.9, 95% CI: 1.2–3.1)
Estudio de los religiosos (7)	Monjas, curas y hermanos católicos en US	824 (127 diabéticos)	DM2: 74.4±6.1, No DM2: 75.2±7.1	DM2 con incremento de la incidencia de EA (HR: 1.65, 95% CI: 1.10–2.47)
Estudio Honolulu de envejecimiento (8)	Pacientes de origen Japonés en Hawaii	2,574 (900 diabéticos)	DM2: 77.0±4.1, No DM2: 76.9±4.0	DM2 todos con incremento en demencia (RR: 1.5, 95% CI: 1.01–2.2), AD (RR: 1.8, 95% CI: 1.1–2.9), and VD (RR: 2.3, 95%
Estudio Hisayama (9)	Japanese s en Japón	1,017 (150 diabéticos)	DM2: 69 %, No DM2: 31%	DM2 todos con incremento en demencia (HR: 1.74, 95% CI: 1.19–2.53), AD (HR: 2.05, 95% CI: 1.18–3.57), and VD (HR: 1.82, 95% CI: 0.89–3.71)

Abreviaturas: DS, desviación standard; 95% ICI, 95% intervalo de confianza; DM2, diabetes mellitus tipo2; DV, demencia vascular; EA, Enfermedad de Alzheimer; HR, hazard ratio; RR, riesgo relativo risk; US, Estados Unidos de Norte América.

En el estudio Japonés de ancianos diabéticos se pudo establecer una relación entre diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión y nefropatía (10) en nuestro estudio experimental también pudimos relacionar la hipertrigliceridemia con deterioro ceebral, factor que debería ser tenido en cuenta en el tratamiento de los adultos mayores. Van Harten y col, informaron la asociación de DM2 con atrofia en diversas regiones del cerebro, (11), den Heijer y col observaron mediante resonancia magnética (MRI) en pacientes diabéticos atrofia en hipocampo en comparación con personas sin DM2 (12,

13). Mediante tomografía por emisión de positrones se demostró que las personas con prediabetes y DM2 presentan cambios en el metabolismo de la glucosa similares a los observados en pacientes con EA (14)

La DM2 es un factor de riesgo establecido para las complicaciones microvasculares y macrovasculares en todo el organismo, incluyendo infartos cerebrales (15). Por lo tanto, el daño vascular es probable que sea una de las razones para el deterioro cognitivo en pacientes con DM2, el cual podría llevar a DV, recientes avances en la tecnología de imágenes de tensor de difusión, han permitido observar cambios sutiles en la materia blanca(16, 17).

La combinación de factores fisiopatológicos en la DM2 confunde cuando se desea relacionar esta patología con un único factor y asocia solo a EA, DV o encefalopatía diabética pura donde el daño fisiopatológico sería solamente metabólico. Pero más allá del mecanismo está clara la asociación DM2 y deterioro cognitivo.

13.2 Referencias

1. Actualización de la codificación del DSM-5, 2014 American Psychiatric Association.
2. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 ;10:634-42.
3. 3.- insights Clin Interv Aging. 2014; 9: 1011–1019.
4. Abi Khalil C, Roussel R, Mohammedi K, Danchin N, Marre M. Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:374–381.
5. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379(9833):2291–2299.
5. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53:1937–1942.
6. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661–666.
7. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Honolulu-Asia Aging Study Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51:1256–1262.
8. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 2011;77:1126–1134.
9. Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, et al. Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes:

baseline data analysis of the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(Suppl 1):103–109.

10. van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, van Loon BJ, Scheltens P, Weinstein HC. Cog

-

nitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing*. 2007;36:164–70.

11. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial tempora

l

lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*. 2003;46:1604–1610.

12. Willette AA, Xu G, Johnson SC, et al. Insulin resistance, brain atrophy, and cognitive performance in late middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2013;36:443–449.

13. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011;68:51–57.

14. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11:261–271.

15. Reijmer YD, Leemans A, Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ, Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group Disruption of the cerebral white matter network is related to slowing of information processing speed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:2112–2115.

16. Reijmer YD, Brundel M, de Bresser J, Kappelle LJ, Leemans A, Biessels GJ, Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: a diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care*. 2013;36:137–144.

Capítulo 14 El papel del Hipocampo en la encefalopatía diabética (ED)

14.1 Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un síndrome complejo, crónico, sistémico, plurimetabólico que tiene efectos perjudiciales sobre todos los sistemas y órganos, tales como el sistema cardiovascular, la visión, los riñones, sistema nervioso central (SNC) y periférico (1, 2). Las mejores condiciones de vida y los tratamientos actuales aumentaron la expectativa de vida de las personas con DM2, sin embargo se puede observar el incremento de la frecuencia y la aparición del deterioro cognitivo asociado a DM2 o encefalopatía diabética (ED) (2-4). La fisiopatología de la ED se relaciona con: hiperglucemia de larga data, hiperinsulinemia, frecuentes y severos episodios de hipoglucemia, dislipidemia, en especial hipertrigliceridemia y sedentarismo. El mecanismo fisiopatológico se asocia con insulino resistencia (IR) vinculada a una disminución en la actividad de la vía de la insulina en la que se afecta la activación de la proteína quinasa B o AKT, la cual no puede fosforilar la proteína tau, favoreciendo la formación de ovillos neurofibrilares (5-7); disminución de la enzima degradadora de la insulina (IDE) con lo cual se disminuye la metabolización del propeptido amiloide (8-11), acumulación anormal de los productos avanzados de la glicosilación (AGEs) en el cerebro, inflamación sistémica crónica de bajo grado (ISCBG) (12) que junto al estrés oxidativo llevan a la apoptosis neuronal y de la glia (9, 10, 13, 14) ocasionando un envejecimiento acelerado (15, 16).

14.2 Cerebro e Insulina

La presencia y la expresión de receptores de insulina (IRS) en el hipocampo y la corteza cerebral indican su papel en el proceso cognitivo y la neuroplasticidad (17-19). El cerebro es sitio de IR y trastornos asociados al síndrome metabólico (SM) (20-37). Los primeros cambios en el funcionamiento cognitivo incluyen la disminución en la velocidad del procesamiento de la información y problemas de atención, función ejecutiva y memoria verbal. En los estudios por imágenes cerebrales con tensor de difusión (DTI) en pacientes con DM2 se ha demostrado una mayor prevalencia de infartos lacunares y el aumento de las lesiones de la sustancia blanca (WML) las cuales se correlacionan con hallazgos microscópicos en las fibras de la sustancia blanca, tales como desmielinización axonal, lo cual conduce a cambios en la difusión de moléculas de agua y por lo tanto a un cambio en los parámetros de DTI. La medición de la direccionalidad de la difusión hace que sea posible la obtención de mapas anatómicos que muestran como la lesión de los tractos de la sustancia blanca específicos pueden llevar a una alteración en la transferencia de información entre las áreas del cerebro que resulta en déficit en el funcionamiento cognitivo [38, 39].

El cerebro es un órgano dependiente de la insulina para su función cognitiva y neurogénesis (40, 41). Tanto los IRS y su expresión de ARNm son observados en el cerebro de animales de experimentación y en humanos, especialmente en bulbo olfatorio, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, corteza piriforme, corteza cerebral temporal, frontal y amígdala (61). En los seres humanos, la tomografía por emisión de positrones (PET) reveló una disminución del metabolismo cerebral de la glucosa

asociado a IR y cambios cognitivos similares a los observados en la enfermedad de Alzheimer (EA) (42). Los pacientes con deterioro cognitivo asociado a EA mostraron mejoría en la memoria verbal después de la instilación intranasal de insulina, que no tenía efecto sobre la glucemia o la insulinemia, lo cual se ha relacionado con una mejora de la IR (43). Los pacientes con EA también presentan una reducción cerebral de los transportadores de glucosa GLUT8 en los capilares cerebrales, hipocampo, núcleo caudado, corteza frontal, parietal, occipital y lóbulo temporal en comparación con controles sanos (44, 45). Se observó también que la IR contribuye a la disfunción cognitiva cuando se asocia

con la formación de placas seniles (46-48). Así, algunos factores que podrían contribuir a un daño cerebral asociado a DM2 incluyen la aterosclerosis de los vasos cerebrales, la hipertensión arterial (HTA), la hiperglucemia, la obesidad y la dislipidemia (44,49).

La perturbación de los IRS desempeña un papel importante en la patogénesis de la IR, la obesidad y el SM. Se demostró que ratones nocaout para IRS tanto machos como hembras desarrollaron obesidad, hiperleptinemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia (50). Estos resultados enfatizan la importancia de los IRS a nivel neuronal en la homeostasis de la glucosa y su papel en la patogénesis de la obesidad, asociada a DM2 y SM. La observación modelos murinos como, las ratas Stilmann-Salgado (e-SS), un modelo no obeso ni hipertenso de DM2, permite entender desde esta óptica como se desarrolla la ED. Primero se observa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia luego DM2 a los 6 meses de edad con deterioro hepático y renal, similar a la nefropatía diabética (51, 52) y ,a los 12 meses, franca disminución en los niveles de insulina, apoptosis neuronal significativa y ED (observación de este grupo de trabajo).

14.3 Bases moleculares vinculadas a la muerte neuronal en la ED

Bajo condiciones de hiperglucemia, las proteínas extracelulares e intracelulares se glicosilan progresivamente resultando en la formación de AGEs, que estimulan el receptor de AGE (RAGE) y las integrinas ligada a las membranas celulares lo cual lleva a la sobreexpresión del fosfo-3-inositol sobreestimulando las MAP kinasas y la vía ERK. Estos cambios provocarían paraptosis, un programa de muerte celular no apoptótica (53, 54) y apoptosis. En la figura1 se muestra nuestra experiencia con las ratas e-SS donde se observó apoptosis en el hipocampo mediante citometría de flujo y como fue atenuada mediante el aporte de aceite de pescado y/o una sustancia antioxidante y antiinflamatoria como el ácido nordihidroguaiarético (NDGA).

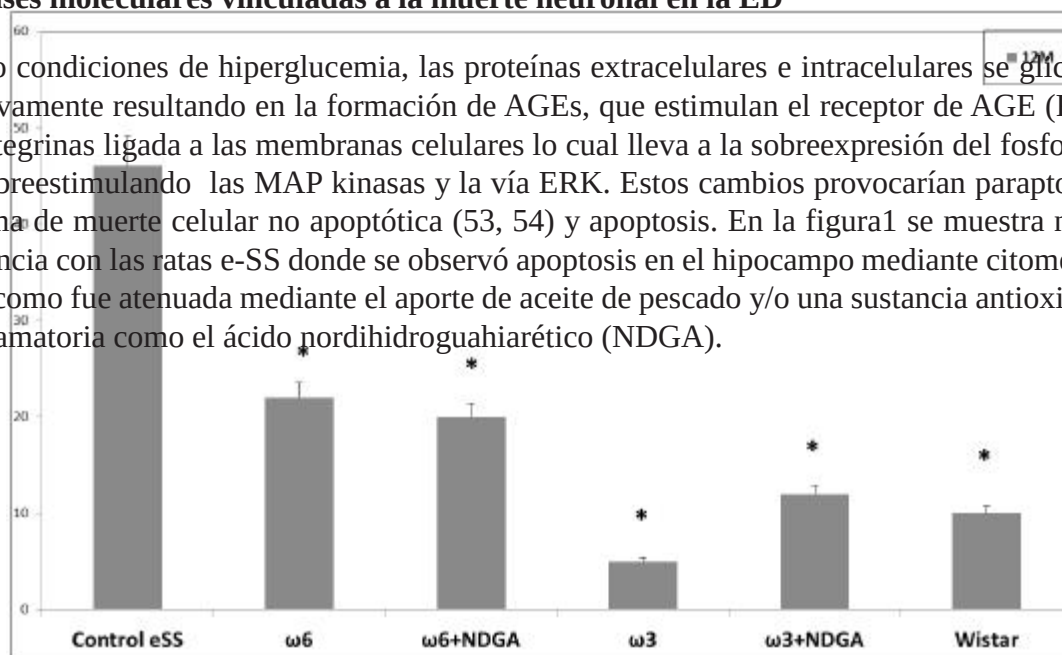


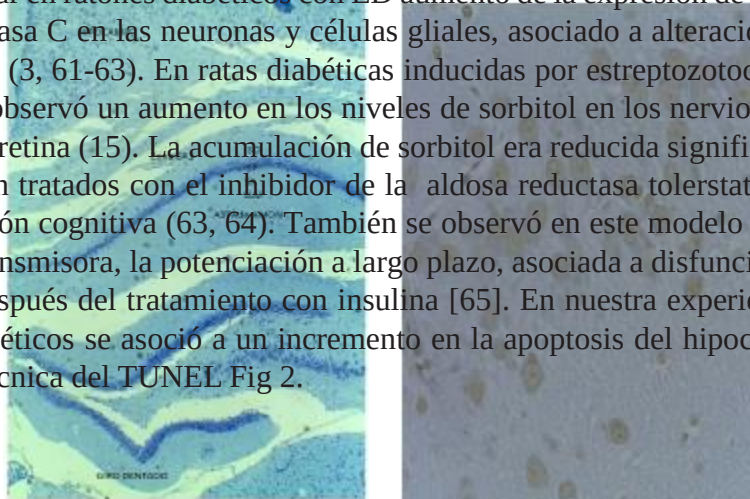
Fig. 1 Apoptosis (Citometría de Flujo) Apoptosis del hipocampo en animales a los 12 meses. Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. * Indica una diferencia significativa para el grupo control eSS, $p \leq 0.05$

14.3.1 Hipoglucemia

La hipoglucemia está vinculada a la disfunción cognitiva (55); así episodios repetitivos de moderada a severa intensidad se han implicado en el desarrollo y la progresión de esta complicación especialmente en gerontes. Se observa en los episodios de hipoglucemia, dependiendo de su severidad, un franco deterioro en el rendimiento verbal, la memoria inmediata, visual, memoria de trabajo, memoria autobiográfica y en las habilidades visuoespaciales. Estos cambios se suelen autocorregir inicialmente mediante la función de las hormonas contrarregulatorias (glucagón y adrenalina) pero con la evolución de la enfermedad pierden su efectividad (56). En pacientes jóvenes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), se observó la afectación del hipocampo, reflejando la reacción patológica a la hipoglucemia, que puede interrumpir el desarrollo normal del cerebro y resulta en gliosis y neurogénesis reactiva y en pacientes epilépticos (57-60).

14.3.2 Hiperglucemia

La hiperglucemia contribuye a la ED como resultado de la activación de la vía de la sorbitol-aldosa reductasa, que reduce el exceso de glucosa a sorbitol, aumenta la formación de AGE, implicados en el daño microvascular de la retina, los riñones, los nervios periféricos y sistémicos. Así se pudo observar en ratones diabéticos con ED aumento de la expresión de los AGE, activación de la proteína quinasa C en las neuronas y células gliales, asociado a alteraciones en la sustancia blanca y la mielina (3, 61-63). En ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ), (un modelo de DM1), se observó un aumento en los niveles de sorbitol en los nervios craneales, ciático, corteza cerebral, y retina (15). La acumulación de sorbitol era reducida significativamente cuando los animales fueron tratados con el inhibidor de la aldosa reductasa tolerstat, observándose una mejoría de la función cognitiva (63, 64). También se observó en este modelo que la alteración de la función neurotransmisora, la potenciación a largo plazo, asociada a disfunción cognitiva volvió a la normalidad después del tratamiento con insulina [65]. En nuestra experiencia con animales de laboratorio diabéticos se asoció a un incremento en la apoptosis del hipocampo que se puede visualizar con la técnica del TUNEL Fig 2.



A

B

Fig. 2 A Hipocampo Nissl 10 X, B Zona CA1 del Hipocampo
Técnica del TUNEL 40x

14.3.4 Variabilidad glucémica

Tanto en la DBT1 como en la DM2, existe una fuerte asociación entre el desarrollo de las complicaciones y el promedio de los niveles de la glucemia medidos como hemoglobina A1c (HbA1c) y la presencia de valores oscilantes de la glucosa (66). Estos resultados enfatizan la importancia de un buen control de la glucemia para prevenir los daños en los órganos diana en la DM2.

14.3.5 Papel de la enfermedad vascular

En la DM2 de larga evolución existe un riesgo incrementado de trombosis y estenosis de los vasos cerebrales y carotídeos lo cual incrementa los accidentes cerebrovasculares dos a seis veces, siendo el hipocampo la zona más sensible en especial la zona CA1 del hipocampo (55). Las complicaciones microvasculares y la aterosclerosis aumentan el riesgo de demencia por daño celular (67). En las autopsias de pacientes con DM1 y DM2 de larga evolución se observaron anomalías histopatológicas relacionadas con enfermedades vasculares tales como la degeneración cerebral difusa, pseudocalcinosis y desmielinización de los nervios craneales, junto con el engrosamiento de las membranas basales de los capilares (68, 69).

14.3.6 El cortisol

Los pacientes con DM2 desarrollan una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con aumento de cortisol sérico en comparación con los controles sanos (70, 71). Los pacientes sin DM2 tratados crónicamente con dexametasona, corticosterona e hidrocortisona presentan pruebas cognitivas patológicas (72). De acuerdo a esta observación se observó que las personas con síndrome de Cushing disminuyen el rendimiento cognitivo en las pruebas de: memoria, atención y razonamiento, cuando se los compara con controles sanos. Esto sería, por una reducción significativa en el metabolismo cerebral de la glucosa tal como se observa en los estudios cerebrales funcionales con tomografía por positrones. También en los modelos de experimentación, tratados con glucocorticoides se observan cambios funcionales y estructurales en las neuronas del hipocampo similares a los vistos en la ED (73, 74).

14.3.7 Inflamación

Existe una asociación epidemiológica entre las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como obesidad, HTA, aterosclerosis, DM2, cáncer y enfermedades neurodegenerativas como la EA. Todas han experimentado un incremento en su frecuencia en los últimos años y de no mediar cambios en los estilos de vida es probable que esta tendencia se mantenga y acelere. Esta asociación va más allá de la alta frecuencia de cada una de ellas y el mero azar y estaría asociada a la inflamación sistémica de bajo grado (ISBG), una respuesta protectora que al cronificarse afecta la función de los tejidos en su proceso de reparación(75). Las ECNT constituyen un ejemplo de la mala adaptación al “proceso evolutivo”–industrial en el cual se halla inmersa la humanidad, asociado al cambio de los patrones alimentarios ricos en fibra y pobres en calorías por alimentos densos en calorías, pobres en fibras y antioxidantes. A esto se suma el sedentarismo que produciría inflamación, obesidad y estrés

oxidativo (75). La ISBG se asocia con un incremento en los niveles de marcadores inflamatorios como Proteína C-reactiva, α 1-antiquimotripsina, interleucina-6 (IL-6), molécula de adhesión intercelular 1 y gliosis (76, 77). La inflamación está relacionada con la activación del sistema renina-angiotensina, en la DM2 se asocia con disminución en la secreción de insulina mediado por una reducción en el flujo sanguíneo y la inducción en el páncreas de la fibrosis de los islotes, estrés oxidativo e ISGB (78, 79). La ISBG se asocia en algunos pacientes también con hipertrigliceridemia, generalmente anterior a la diagnóstico de DM2, asociado a la producción de citocinas proinflamatorias y los receptores toll-like cuya activación patológica genera más inflamación, apoptosis y neuropatía diabética (80). Así, la inflamación en el SNC ocasiona activación de la microglia, fenómeno asociado con enfermedades neurodegenerativas (81,82).

14.3.8 Metabolismo Lipídico

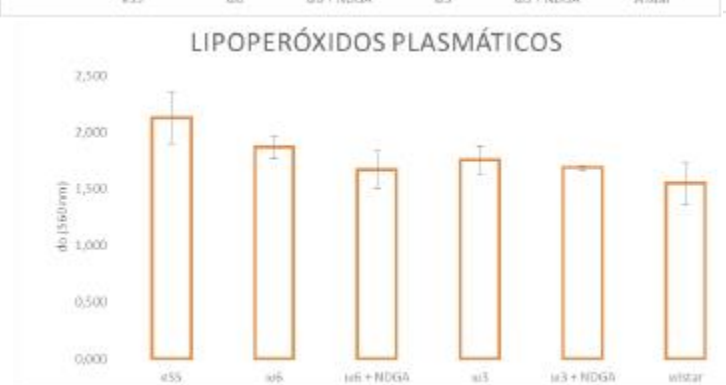
La DM2 se asocia con la alteración del metabolismo de los ácidos grasos esenciales como resultado de la disminución de la actividad de la Δ 6 y 5 desaturasas, enzimas esenciales para la metabolización de los ácidos grasos esenciales linoléico y α -linolénico. Lo cual explica la diferente concentración de ácidos grasos en la membrana celular de personas con DM2 en las neuronas y nervios periféricos como el ciático lo cual se asociaría a polineuritis (83). Los patrones alimentarios ricos en calorías y grasas saturadas, deterioran la tolerancia a la glucosa, llevan a la obesidad central, HTA, hipertrigliceridemia y aumentan las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, estos cambios metabólicos asociados a la dieta, densa en calorías pobre en fibras y rica en grasa saturadas, se asociarían con deterioro cognitivo, demencia vascular y posiblemente EA explicando los cambios en el tipo de patologías prevalentes en los últimos decenios (84). El ácido palmítico (AP), uno de los graso saturado más frecuentes en la dieta occidental, presente en la manteca, el queso, la leche, la carne y aceites de semillas, activa los macrófagos (85) , incrementa los niveles de IL-6 y la expresión de quimioquinas en miotubos, participa en la fosforilación de la quinasa c-Jun-NH₂-terminal y otros marcadores de inflamación ,al mismo tiempo que participa en la supresión de la expresión de la proteína AKT fosforilada generándo IR y DM2 (85). Los altos niveles de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, como el oleico y AA , cuando se asocia a hiperinsulinemia, activarían los monocitos para generar citocinas proinflamatorias tales como la IL-6, producirían un desequilibrio en la relación de los PUFAs ω 3/ ω 6,todo lo cual contribuye al desarrollo de la ISBG, característica de la IR y daño neuronal (86). Esto explicaría porque los factores medioambientales, en especial, la dieta son claves en el incremento de la prevalencia de DM2, obesidad y sus complicaciones como la ED (88, 87). La exposición prolongada e indiscriminada al AP y al ácido oleico, también está asociada con la reducción en la producción de insulina pancreática y el aumento de la apoptosis de las células β del páncreas por un incremento en las ceramidas y la desregulación de la proteína Bcl-2, mientras que, el aporte de DHA, como la ingesta de chia y/o productos marinos regula favorablemente los niveles de IDE en las neuronas del hipocampo (89-90).

14.3.9 Enzima degradadora de insulina (IDE) y Deterioro de la fosforilación de la proteína tau

La IDE, juega un papel fundamental en la degradación del propéptido amiloide en las neuronas, molécula clave en la producción de placas de amiloide en el cerebro uno de los hallazgos patológicos asociados al desarrollo de EA (91). La actividad de la IDE se redujo significativamente en los individuos con deterioro cognitivo leve y desempeña un papel esencial en homeostasis de la insulina, lo que implica una estrecha relación entre EA y DM2 (92). En las personas tratadas con insulina, la insulino terapia aumentó los niveles de IDE hasta en un 25% en las neuronas del hipocampo logrando así una activación de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3) la cual cataliza la transformación del fosfoinositol 2 fosfato (IP2) a fosfoinositol 3 fosfato (IP3) el activador natural de la enzima AKT la cual evita la formación de ovillos neurofibrilares al fosforilar la proteína tau (92-94).

14.3.10 Estrés oxidativo

En la DM2 se afecta especialmente el hipocampo, particularmente la sinápsis que origina disfunción cognitiva. Huang y col estudiaron en modelos experimentales de DM2 que en el hipocampo se observa morfología mitocondrial aberrante, reducción en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y alteración en la actividad del complejo I, inducidas por la fusión y la fisión mitocondrial por la acción desequilibrada de la glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK3)/relacionadas con la actividad de la proteína dynamin-proteína-1 (Drp1). La modulación de la vía Drp1o la inhibición de la actividad GSK3 restaura en el hipocampo la potenciación a largo plazo ,lo cual contribuye a explicar la falla en la sinapsis asociada a DM2 (95) .Asimismo se pudo asociar al deterioro mitocondrial , morfológico y funcional, como un mecanismo potencial de pérdida neuronal en el hipocampo de ratas con baja capacidad para correr, lo cual recuerda a la observación clínica en gerontes diabéticos que presentan una disminución en la velocidad de la marcha (96). Este incremento en el estrés oxidativo en la DM2 puede conducir a un aumento del daño en el ADN lo cual podría ser mejorado por una dieta saludable que contenga antioxidantes insuficientes en la mayoría de las dieta llamadas “occidentales”, densas en calorías, pobres en fibra y alimentos frescos ricos en flavonoides y quercetin(97). Así se explicaría la estrecha relación entre el estrés oxidativo y la activación de AMPK en complicaciones crónicas, como la ED (97-98). En la DM1 inducida por estreptozotocina también se observa ED asociada con una desregulación de las proteínas AdipoR1, p-AMPKa1, TAK1, GLUT4, subunidades NADPH oxidasa, la peroxidación de la caspasa-12, y 3-NT y el aumento de lípidos en comparación con los controles, lo cual está relacionado a un mal manejo del estrés oxidativo por otra parte muestran el efecto protector de la curcumina un ,tradicional condimento de la India (98, 99).En la Fig 3 se observan los resultados propios en las ratas e-SS donde se estudiaron marcadores del estrés oxidativo como, lipo e hidroperóxidos observándose la presencia de un incremento en los mismos y su disminución parcial con aceite pescado rico en DHA con y sin el agregado de NDGA.



(A)

(B)

Fig. 3 Dosaje en plasma de Plasma (A) Lipoperoxidos y (B) Hidroperoxidos a los 12 meses en ratas e-SS (modelo de DM2). Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. * Indicar diferencia significativa para controlar eSS, $p \leq 0.05$ (Trabajo de experiencias propias del grupo aún no publicados)

14. 4 Clínica de la Encefalopatía Diabética

Los avances en el tratamiento de la DM2 y DM1 condujeron a un aumento de la esperanza de vida de los pacientes hasta alcanzar niveles similares a los no diabéticos hecho impensable hace unos años. Como resultado, de este aumento de la esperanza de vida en diabéticos y no diabéticos se reconocen complicaciones antes no tan frecuentes como la ED (3-5). Es frecuente observar en pacientes tanto con DM 1 o DM2 de larga evolución perturbaciones cognitivas (100, 101).Asociadas

con el tiempo de evolución de la patología , el mal control de la hiperglucemia/hipoglucemia, los procesos patológicos asociados como hipertrigliceridemia, HTA, obesidad y sedentarismo (100, 101). Estas disfunciones cognitivas son progresivas caracterizadas por disminución de la fluidez verbal, la memoria reciente, la orientación visuoespacial, trastornos en el aprendizaje, en la utilización de los fármacos como la aplicación insulina, el cumplimiento de la toma de fármacos en tiempo y forma , la alimentación ,el cuidado personal que estructuralmente están asociadas fundamentalmente al hipocampo y la corteza entorrinal como se puede visualizar con técnicas de diagnóstico por imagen. Son cambios a los que hay que prestar especial atención en la consulta clínica , especialmente al inicio, en esta etapa son casi indetectables aún para los familiares y evidentes luego de 10 años, al final se asocia el daño motor (pasos cortos, trastornos del equilibrio y caídas) (100,101) y significativamente más precoces y graves en los pacientes con DM2 en comparación con los no diabéticos (102). También son frecuentes los trastornos del sueño, dificultad para el inicio del dormir, despertar precozmente e inversión de los patrones del sueño (103). La comprensión del problema por parte de los cuidadores los familiares cercanos les permite adaptarse a estos cambios y poner en marcha mecanismos de ayuda para las tareas básicas de la vida diarias como higiene, comida, vestido, toma de la medicación ,aplicación de insulina y evitar accidentes peligrosos en el hogar (101).

14.4.1 Pruebas de diagnóstico psicológico diagnóstico por imágenes

Un punto clave es contar con pruebas relativamente simples como el Mini-Mental en los que una puntuación <23 objetivan una lesión cognitiva, a este se asocian los test que evalúan la capacidad de planificación, la habilidad de la vida diaria, el test del reloj (coordinación visuoespacial) y la prueba de la frase de Savagge para depresión como recursos elementales (104). El diagnóstico por imágenes con resonancia nuclear magnética realizados a personas con DM2 muestra atrofia cerebral especialmente en el área del hipocampo de lenta evolución asociada a hiperintensidades de la sustancia blanca o WML. (105-107) (Fig. 2). Los estudios con Resonancia nuclear de alta resolución en seres humanos, primates no humanos y roedores han demostrado que la hiperglucemia sostenida provoca defectos metabólicos en el giro dentado del hipocampo similar a lo observado en el envejecimiento y diferentes a los trastornos vasculares (108). Así es la asociación de datos clínicos, bioquímicos, test cognitivos y las imágenes, como observamos en la Fig 4 y 5, lo que nos llevará al diagnóstico y permiten al médico situarse en un punto en el cual pueda tomar decisiones terapéuticas.

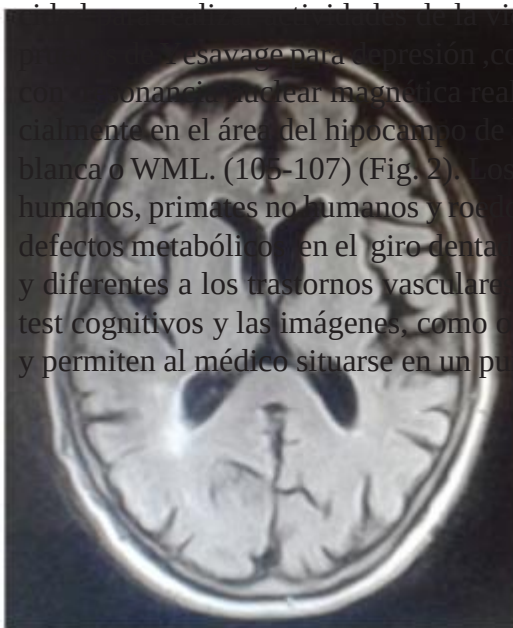


Fig. 4 Imagen Tomográfica de una paciente con ED atrofia corticosubcortical, ensanchamiento de los surcos interhemisféricos y marcada atrofia temporal

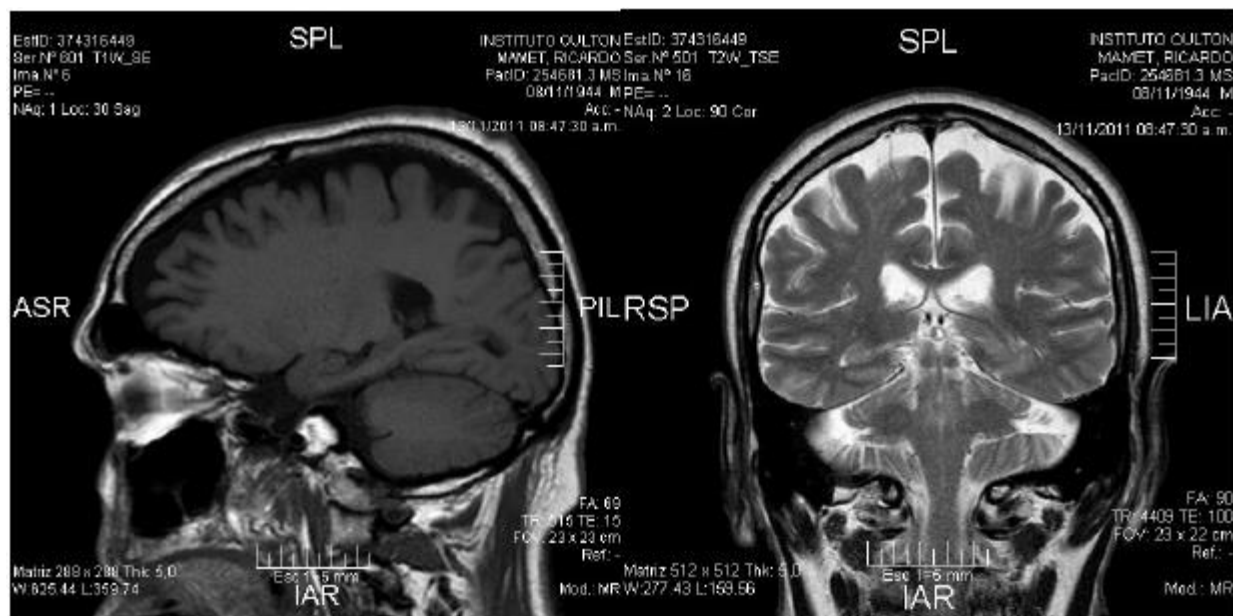


Fig. 5 Resonancia Nuclear Magnética de una paciente con ED donde se observa atrofia corticosubcortical, con ensanchamiento de los surcos interhemisféricos y las cavidades ventriculares

14.5 Enfoque terapéutico nutricional

14.5.1 Antioxidantes

Las proantocianidinas, derivados antioxidantes naturales de la semilla de uva parece reducir las lesiones en la corteza cerebral de animales diabéticos mediante la modulación de los RAGE, el factor nuclear $\kappa\beta$ y la vía del p65 (98-109). La curcumina un condimento natural podría prevenir la activación del estrés oxidativo mediado por la hiperglucemia (99). La dieta mediterránea, rica en frutos de mar, aceite de oliva, vegetales de todos los colores, algo de carne, es el prototipo de ingesta de antioxidante, ya que sería la combinación de los mismos y no el aporte de uno en particular lo que realmente confiere el papel antioxidante de una dieta al actuar en forma sinérgica (110).

14.5.2 Ácido docosahexaenoico

La ED está asociada con neuroinflamación y afectación sináptica. Los ω -3 PUFAs tienen anti-acción inflamatoria y antioxidante (111-114). En un modelos murinos de DM2, la suplementación con DHA disminuye las especies reactivas de oxígeno reactivo y la inflamación al disminuir la producción de citoquinas como la interleucina 6 (IL-6), la activación de las células de la microglia, ejerciendo una acción protectora sobre las neuronas, lo cual atenúa los cambios degenerativos en el hipocampo (113, 115) Esto fue observado en las ratas e-SS por nuestro grupo de trabajo. El DHA aumenta la producción de neuroprotectina D-1, la expresión de la proteína sinaptofisina, clave en la neurotransmisión, promoviendo la plasticidad neuronal (115). Para entender estos efectos tenemos que tener presente que el DHA activa el receptor nuclear de los peroxisomas alfa (PPAR α), ampliamente distribuidos en el organismo y que tiene patrones específicos en el hipocampo, su activación regula genes implicados en el metabolismo celular, aprendizaje, memoria, envejecimiento, neurodegeneración y inflamación en forma natural a diferencia de las de sus equivalentes farmacológicos, las tiazolidindionas (116).

14.5.3 Actividad Física un recurso terapéutico

Los factores de riesgo modificables como la ignorancia, el tabaquismo, la obesidad, la ingesta exagerada de calorías y grasas, la hipertensión, la DM2, la depresión y el sedentarismo contribuyen significativamente al deterioro cognitivo. Una reducción del 10-25% en estos factores podría prevenir hasta 3 millones de casos de EA en todo el mundo, pero la tendencia histórica en la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo ha sido desdichoso con la esperanza de que habría un enfoque farmacéutico para la prevención o el tratamiento para, lo que implica una falta de comprensión de

la complejidad de las vías por las que los factores de estilo de vida (por ejemplo, la actividad física) ejercen sus efectos sobre la fisiología del cerebro (117). Burgess y col empleando un paradigma de recorrido virtual evaluaron cómo el cerebro humano procesa ambientes nuevos y sus contenidos, encontrando que el hipocampo anterior respondió a estímulos ambientales previamente conocidos, y el hipocampo posterior respondió preferentemente a estímulos nuevos, en consonancia con un papel en la representación espacial después de un recorrido espacial. El hipocampo es crucial tanto en el procesamiento de objetos del medio ambiente nuevos y ya conocidos durante el recorrido espacial (118). La actividad física contribuye a mejorar la función del hipocampo mediante la liberación de factor neurotrófico cerebral (BDNF) y otros factores de crecimiento que promueven la neurogénesis, la angiogénesis, la plasticidad sináptica, la orientación visuoespacial, mejoran además la función inmunológica y mitocondrial controlando el estrés oxidativo (119-120). Basados en estas experiencias de trabajos en animales y personas nuestro grupo de trabajo puso en práctica el programa “Programa Aprendiendo a Vivir” con personas diabéticas afectadas de ED y gerentes basados en la educación para la salud y la práctica del Taekwon-do (programa Aprender) un deporte marcial que presta atención al desarrollo del equilibrio, la memoria visuoespacial, la coordinación y la sociabilización, brinda resultados prometedores en esta complicación (121) (Fig. 6).



Fig. 6 Presentación del “Programa Aprendiendo a Vivir” en base al Programa Harmony de Taekwon-do -ITF en la Maratón del Día Internacional de la Diabetes

14.6 Conclusión

La fisiopatología de la génesis y evolución de la ED incluyen DM2 de larga data, hipertriglicéridemia, estrés oxidativo, IR, baja eficiencia de la enzima IDE e ISBG. Estos procesos conducen a una alteración en la sinapsis, apoptosis, acumulación de ovillos neurofibrilares, que ocasiona la aparición y progresión de la ED. Como se ha discutido aquí, la ED puede ser prevenida o retrasada, por lo menos en parte, por el consumo regular de nutraceuticos dietéticos como ω -3 PUFAs, antioxidantes naturales en cantidades óptimas, actividad física, el control de la DM2, sus patologías asociadas y complicaciones.

14.7 Glosario

- AA: Ácido Araquidónico
- AGEs: Productos Avanzados de la Glicosilación
- AP: Ácido palmítico
- AKT: Proteín Kinasa B
- ATP: Adenosintrifosfato

- BDNF: Factor neurotrófico cerebral
- CA1: Zona del Hipocampo
- DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1
- DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2
- DHA: Ácido Docohexahenóico
- DTI: Tensor de Difusión
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- ECNT: Enfermedades Cónicas No Transmisibles
- ED: Encefalopatía Diabética
- e-SS: Stillman Salgado
- GluT 8: Transportador de la glucosa
- GSK3: Glucógeno Sintasa Quinasa-3 β
- HTA: Hipertensión Arterial
- IDE: Enzima Degradadora de la Insulina
- IR: Insulinoresistencia
- IRS: Receptores de Insulina
- ISCBG: Inflamación Sistémica Crónica de Bajo Grado
- NDGA: Ácido Nordihidroguaiarético
- ω -3: Omega tres, ácido graso poliinsaturado
- PUFAs: Ácidos Grasos Poliinsaturados
- RAGE: Receptor de los productos avanzados de la glicosilación
- SM: Síndrome Metabólico
- SNC: Sistema Nervioso Central
- STZ: Estreptozotocina
- Tau: Proteína encargada del transporte neuronal
- TKD: Taekwon-do
- WML: Lesiones de la Sustancia Blanca

14.8 Referencias

1. Díaz Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Das UN, Eynard AR. Cognitive and motor perturbations in elderly longstanding subjects with diabetes mellitus. *Nutrition*. 2014. 30:628-35.
2. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2014. 15;5:889-93. .
3. Biessels GJ, Van Der Heide LP, Kamal A, Bleys RLAW, Gispen WH. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol* 2002;441:1–14.

4. Jongen C, van der Grond J, Kappelle LJ, Biessels GJ, Viergever MA, Pluim JPW, on behalf of the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007 ; 50: 1509–1516.

5. Korf ESC, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* 2006;29:2268–74.
6. Korf ESC, Wahlund L-O, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:94–100.
7. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547–53.
8. Kim B, Backus C, Oh S, Feldman EL. Hyperglycemia-induced Tau cleavage in vitro and in vivo: a possible link between diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2013;34:727–39.
9. Kim B, Backus C, Oh S, Hayes JM, Feldman EL. Increased Tau Phosphorylation and Cleavage in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinology* 2009;150:5294–301.
10. Edbauer D, Willem M, Lammich S, Steiner H, Haass C. Insulin-degrading enzyme rapidly removes the beta-amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). *J Biol Chem* 2002;277:13389–93.
11. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, Vekrellis K, Zhang J, Podlisny MB, et al. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 1998;273:32730–8.
12. Dickson DW, Sinicropi S, Yen SH, Ko LW, Mattiace LA, Bucala R, et al. Glycation and microglial reaction in lesions of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17:733–43.
13. Calegari VC, Torsoni AS, Vanzela EC, Araújo EP, Morari J, Zoppi CC, et al. Inflammation of the hypothalamus leads to defective pancreatic islet function. *J Biol Chem* 2011;286:12870–80.
14. Keane DC, Takahashi HK, Dhayal S, Morgan NG, Curi R, Newsholme P. Arachidonic acid actions on functional integrity and attenuation of the negative effects of palmitic acid in a clonal pancreatic β -cell line. *Clinical Science London* 1979 2011;120:195–206.
15. Hernández-Fonseca JP, Rincón J, Pedrañez A, Viera N, Arcaya JL, Carrizo E, et al. Structural and Ultrastructural Analysis of Cerebral Cortex, Cerebellum, and Hypothalamus from Diabetic Rats. *Experimental Diabetes Research* 2009; 2009:329632.
16. Fadel JR, Jolivald CG, Reagan LP. Food for thought: The role of appetitive peptides in age-related cognitive decline. *Ageing Research Reviews* 2013:1–13.
17. Wickelgren I. Tracking insulin to the mind. *Science* 1998;280:517–9.
18. Havrankova J, Brownstein M, Roth J. Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia* 1981;20:268–73.
19. Alquier T, Leloup C, Lorsignol A, Penicaud L. Translocable Glucose Transporters in the Brain: Where Are We in 2006?. *Diabetes* 2006;55:S131–S138.
20. Woods SC, Benoit SC, Clegg DJ. The Brain-Gut-Islet Connection. *Diabetes* 2006;55:S114–S121.
21. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, obesity and the brain. *Science* 2005;307:375–9.
22. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3171–80.
23. Navarro A, Díaz MP, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition* 2003;19:7–10.
24. Navarro A, Munoz SE, Lantieri MJ, del Pilar Diaz M, Cristaldo PE, de Fabro SP, et al. Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition* 2004;20:873–7.

25. Andreatta MM, Navarro A, Munoz SE, Aballay L, Eynard AR. Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:478–84.
26. Niclis C, Diaz Mdel P, Eynard AR, Roman MD, La Vecchia C. Dietary habits and prostate cancer prevention: a review of observational studies by focusing on South America. *Nutr Cancer* 2012;64:23–33.
27. Aballay LR, Eynard AR, Díaz MDP, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev* 2013;71:168–79.
28. Eynard AR, Navarro A. Crosstalk among dietary polyunsaturated fatty acids, urolithiasis, chronic inflammation, and urinary tract tumor risk. *Nutrition* 2013;29:930–8.
29. Holt TA, Kumar S, Watkins PJ. ABC of diabetes. 6th ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell/BMJ Books; 2010.
30. Lee HK, Kumar P, Fu Q, Rosen KM, Querfurth HW. The insulin/Akt signaling pathway is targeted by intracellular beta-amyloid. *Mol Biol Cell* 2009;20:1533–44.
31. Liu Y, Hong X, Kappler J, Jiang L, Zhang R, Xu L, et al. Ligand-receptor binding revealed by the TNF family member TALL-1. *Nature* 2003;423:49–56.
32. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 1999;274:34893–902.
33. Meyts P De, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002;1:769–83.
34. Hubbard SR, Wei L, Ellis L, Hendrickson WA. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature* 1994;372:746–54.
35. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004;490:13–24.
36. Vargas R, Rincón J, Pedrañez A, Viera N, Hernández-Fonseca JP, Peña C, et al. Role of angiotensin II in the brain inflammatory events during experimental diabetes in rats. *Brain Res* 2012;1453:64–76.
37. Shimoji K, Abe O, Uka T, Yasmin H, Kamagata K, Asahi K, et al. White Matter Alteration in Metabolic Syndrome: Diffusion tensor analysis. *Diabetes Care* 2013;36:696–700.
38. Reijmer YD, Leemans A, Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Disruption of the cerebral white matter network is related to slowing of information processing speed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;1–20.
39. Reijmer YD, Brundel M, De Bresser J, Kappelle LJ, Leemans A, Biessels GJ. Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Functioning in Type 2 Diabetes: A diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care* 2012.
40. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacol Therap* 2012; 136.
41. Schoolwerth AC, Engलगau MM, Rufo KH, Vinicor F, Hostetter TH, Chianchiano D, et al. Chronic Kidney Disease: A Public Health Problem That Needs a Public Health Action Plan. *Preventing Chronic Disease* 2006;3:A57.
42. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, et al. The Role of Insulin in Human Brain Glucose Metabolism: An 18Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography Study. *Diabetes* 2002;51:3384–90.

43. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *Journal of Alzheimers Disease* 2008;13:323–31.
44. Maher PA, Schubert DR. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9:617–30.
45. Reger MA, Watson GS, Frey WH, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging* 2006;27:451–8.
46. Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC, Sandman CA, Mulnard RA, Cotman CW. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc* 1996;44:897–904.
47. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al. Elevation of plasma beta-amyloid level by glucose loading in Alzheimer mouse models. *Biochem Biophys Res Comm* 2009;385:193–7.
48. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *PNAS USA* 2010;107:7036–41.
49. Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Camozzato AL, Santos AC, Chaves MLF, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:432–43.
50. Das UN. Is type 2 diabetes mellitus a disorder of the brain? *Nutrition* 2002;18:667–72.
51. Daniele SM, Arriaga S, Martínez SM, Tarrés MC, Montenegro SM, D'Ottavio AE, et al. Onset and evolution of nephropathy in rats with spontaneous diabetes mellitus. *J Physiol Biochem* 2000;56:45–53.
52. Tarrés MC, Martinez SM, Montenegro S, Llorens A, Picena JC, Naves A. The eSS rat. A model of non-insulin-dependent human diabetes. *Amer J Pathol* 1992;141:761–3.
53. Sperandio S, Poksay K, De Belle I, Lafuente MJ, Liu B, Nasir J, et al. Paraptosis: mediation by MAP kinases and inhibition by AIP-1/Alix. *Cell Death and Differentiation* 2004;11:1066–75.
54. Sperandio S, De Belle I, Bredesen DE. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *PNAS USA* 2000;97:14376–81.
55. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine Reviews* 2008;29:494–511.
56. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC, et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003;26:1100–5.
57. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal Volumes in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2010;59:236–41.
58. The Diabetes Control And Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes melitus. *N Eng J Med* 1993;329:977–86.
59. Lee B-W, Jin ES, Hwang H-S, Yoo H-J, Jeong JH. A Case of Hypoglycemic Brain Injuries with Cortical Laminar Necrosis. *J Korean Med Sci* 2010;25:961–5.
60. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Forensic Sci Int* 2004;146:169–75.
61. Hudson BI, Hofmann MA, Bucciarelli L, Wendt T, Moser B, Lu Y, et al. Glycation and dia-

- betes: The RAGE connection. *Current Science* 2002;83:1515–21.
62. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001;108:949–55.
 63. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–25.
 64. Klein JP, Waxman SG. The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *The Lancet* 2003;2:548–54.
 65. Skeberdis VA, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett MVL. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *PNAS USA* 2001;98:3561–6.
 66. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707–8.
 67. Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *ExpGerontol* 2012;47:858–64.
 68. Medicina F De, Coimbra U De. Disfunção Endotelial na Diabetes Tipo 2: INTRODUCTION. *Rev Port Cardiol* 2007;26:609–19.
 69. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2002;1:313–8.
 70. Prpić-Križevac I, Canecki-Varžić S, Bilić-Ćurčić I. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with type 2 diabetes and relations with insulin resistance and chronic complications. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124:403–11.
 71. Ott A, Stolk RP, Hofman A, Van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996;39:1392–7.
 72. Brown ES, Rush AJ, McEwen BS. Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:474–84.
 73. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. 1999; *Arch Gen Psychiatry* 56(6):527-33.
 74. Heffelfinger AK, Newcomer JW. Glucocorticoid effects on memory function over the human life span. *Dev Psychopathol* 2001;13:491–513.
 75. Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol CB* 2012;22:R733–40.
 76. Ziegler D. Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder. *Curr Mol Med* 2005;5:309–22.
 77. Sima AAF, Zhang W, Kreipke CW, Rafols JA, Hoffman WH. Inflammation in Diabetic Encephalopathy is Prevented by C-Peptide. *Review of Diabetic Studies* 2009;6:37–42.
 78. 78.-Trovati M, Massucco P, Anfossi G, Cavalot F, Mularoni E, Mattiello L, et al. Insulin influences the renin-angiotensin-aldosterone system in humans. *Metabol Clin Experim* 1989;38:501–3.
 79. Perkins JM, Davis SN. The renin-angiotensin-aldosterone system: a pivotal role in insulin sensitivity and glycemic control. *Curr Opin Endocrin Diabetes and Obesity* 2008;15:147–52.
 80. Nguyen D V, Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 2012;3:170.
 81. Perry VH, Nicoll JAR, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* 2010;6:193–201.

82. Amor S, Puentes F, Baker D, Van Der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 2010;129:154–69.
83. Coste TC, Gerbi A, Vague P, Pieroni G, Raccach D. Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003;52:2578–85.
84. Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A, Sancarolo D, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2010;9:371–9.
85. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Nolen GT, Phanavanh B, Starks T, et al. Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. *Amer J Physiol Endocrin Metabol* 2009;296:E1300–E1310.
86. Bunn RC, Cockrell GE, Ou Y, Thrailkill KM, Lumpkin CK, Fowlkes JL. Palmitate and insulin synergistically induce IL-6 expression in human monocytes. *Cardiov Diabetol* 2010;9:73.
87. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, Anstey KJ, Brayne C, Dartigues JF, Engedal K, Kivipelto M, Ritchie K, Starr JM, Yaffe K, Irving K, Verhey FR, Köhler S. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Dec 12.
88. Soares E, Prediger RD, Nunes S, Castro AA, Viana SD, Lemos C, De Souza CM, Agostinho P, Cunha RA, Carvalho E, Fontes Ribeiro CA, Reis F, Pereira FC. Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. *Neuroscience*. 2013 ; 10;250:565-77
89. Park JY, Kim MJ, Kim YK, Woo JS. Ceramide induces apoptosis via caspase dependent and caspase-independent pathways in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue. *Arch Toxicol* 2011;85:1057–65.
90. Movsesyan VA, Yakovlev AG, Dabaghyan EA, Stoica BA, Faden AI. Ceramide induces neuronal apoptosis through the caspase-9/caspase-3 pathway. *Biochem Biophys Res* 2002;299:201–7.
91. Zhao LX, Teter B, Morihara T, Lim GP, Ambegaokar SS, Ubeda OJ, et al. Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade. *J Neurosci* 2004;24:11120–6.
92. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong C-X. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol* 2011;225:54–62.
93. Ling Y, Morgan K, Kalsheker N. Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease. *Internat J Biochem Cell Biol* 2003;35:1505–35.
94. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *PNAS USA* 2003;100:4162–7.
95. Huang S, Wang Y, Gan X, Fang D, Zhong C, Wu L, Hu G, Sosunov AA, McKhann GM, Yu H, ShiDu Yan S Drp1-mediated mitochondrial abnormalities link to synaptic injury in diabetes model. *Diabetes*. 2015;64:1728-42
96. Choi J, Chandrasekaran K, Demarest T G, Kristian T, Xu S, Vijaykumar K, Dsouza K G, Qi N R, Yarowsky PJ, Gallipoli R, Koch LG, Fiskum BM, Britton SL, and Russell JW Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1(8): 589–604.
97. Müllner E, Brath H, Pleifer S, Schiermayr C, Baierl A, Wallner M, et al. Vegetables and PUFA-rich plant oil reduce DNA strand breaks in individuals with type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:328–38.

98. Lu M, Xu L, Li B, Zhang W, Zhang C, Feng H, et al. Protective effects of grape seed proanthocyanidin extracts on cerebral cortex of streptozotocin-induced diabetic rats through modulating AGEs/RAGE/NF-kappaB pathway. *J Nutr Sci Vitam* 2010;56:87–97.
99. Lakshmanan AP, Watanabe K, Thandavarayan RA, Sari FR, Meilei H, Soetikno V, et al. Curcumin attenuates hyperglycaemia-mediated AMPK activation and oxidative stress in cerebrum of streptozotocin-induced diabetic rat. *Free Radic Res* 2011;45:788–95.
100. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 2006;10:293–5.
101. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: Impact on diabetes self-management and use of care services. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:203–12.
102. Bergman RN, Pacini G, Porte D. Pathogenesis of Age-Related Glucose Intolerance in Man: Insulin Resistance and Decreased β -Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:13–20.
103. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees A-M, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163:969–78.
104. Espeland MA, Miller ME, Goveas JS, Hogan PE, Coker LH, Williamson J, et al. Cognitive function and fine motor speed in older women with diabetes mellitus: Results from the women's health initiative study of cognitive aging 1937. *J Womens Health* 2011;20:1435–43.
105. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21–5.
106. Manschot SM, Biessels GJ, De Valk H, Algra A, Rutten GEHM, Van Der Grond J, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2388–97.
107. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Rufo KH, Vinicor F, Hostetter TH, Chianchiano D, et al. Chronic Kidney Disease: A Public Health Problem That Needs a Public Health Action Plan. *Preventing Chronic Disease* 2006;3:A57.
108. Scott A. Small, Scott A. Schobel, Richard B. Buxton, Menno P. Witter, and Carol A. Barnes. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease *Nat Rev Neurosci.* Sep 7, 2011; 12(10): 585–601.
109. Xu L, Li B, Zhang C, et al. Oral administration of grape seed proanthocyanidin extracts downregulate RAGE dependant nuclear factor- κ BP65 expression in the hippocampus of streptozotocin induced diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:215–24.
110. Crous-Bou M, Fung T T, Julin B, Du M, Sun O, Rexrod K M, Hu F, De Vivo I. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study *BMJ* 2014;349:g6674
111. Lankinen M, Schwab U, Erkkilä A, Seppänen-Laakso T, Hannila M-L, Mussalo H, et al. Fatty Fish Intake Decreases Lipids Related to Inflammation and Insulin Signaling—A Lipidomics Approach. *PLoS ONE* 2009;4:9.
112. Das UN. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids Health Dis* 2008;7:9.
113. Lu D-Y, Tsao Y-Y, Leung Y-M, Su K-P. Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for ω -3 fatty acids. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2238–48.
114. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention

of dementia. Cochrane Database 2006;CD005379:CD005379.

115. Oster T, Pillot T. Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:791–8.
116. Rivera P, Arrabal S, Vargas A, Blanco E and Suárez J. Localization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) and N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD) in cells expressing the Ca²⁺-binding proteins calbindin, calretinin, and parvalbumin in the adult rat hippocampus. *Front Neuroanat.* 2014; 8: 12.
117. Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical Activity, Brain Plasticity, and Alzheimer's Disease *Arch Med Res.* 2012;43:615-21.
118. Raphael Kaplan, Aidan J. Horner, Peter A. Bandettini, Christian F. Doeller and Neil Burgess Human hippocampal processing of environmental novelty during spatial navigation 2014 DOI: 10.1002/hipo.22264
119. Intlekofer KA, Cotman CW Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2013 ;57:47-55.
120. Ofori SN, Unachukwu CN. Holistic approach to prevention and management of type 2 diabetes mellitus in a family setting. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014. 23;7:159-68..

Capítulo 15 Bases experimentales: Análisis de un modelo murino de Encefalopatía Diabética y su tratamiento nutracéutico

15.1 Introducción

En las siguientes páginas se realiza un análisis del proceso patológico que lleva a la encefalopatía diabética en las ratas e-SS un modelo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) espontáneo y la utilización de recursos nutricionales para su tratamiento.

15.2 La Diabetes y el metabolismo lipídico

Los pacientes con DM2 han logrado una significativa extensión de la expectativa de vida comparado con lo que sucedía décadas atrás. Ello se debe a la mejora en los tratamientos como son la eficiente aplicación de la insulina, los antidiabéticos orales, la adecuada nutrición, énfasis en la actividad física y especialmente, a una correcta educación diabetológica y nutricional. Este conjunto de acciones no solo permitieron una mayor sobrevida, ya que ahora la expectativa de vida no difiere de la persona no diabética, sino que también facilitaron, paradójicamente, la aparición de complicaciones tardías. Una muy importante es la encefalopatía diabética (ED), que se caracteriza por ser un proceso patológico crónico, silente en sus comienzos con afectación cognitiva, sensitiva, motora, del equilibrio, la marcha, atrofia cerebral y cambios histopatológicos definidos (1,2).

Los ácidos grasos poliinsaturados PUFAs*, especialmente los de la familia $\omega 3$ y $\omega 6$, constituyen componentes indispensables de la alimentación y por ello son ácidos grasos esenciales (AGE). Los ácidos grasos (AG), entre otras importantes funciones forman parte de los fosfolípidos y otras moléculas que componen a su vez la bicapa de las membranas de las células otorgándoles fluidez, sitio para moléculas transportadoras como el de la glucosa, la ubicación y función de los receptores de membrana, y sus desequilibrios conducen a complicaciones adversas en los fenómenos de endo y exocitosis, participando también en la transmisión del impulso nervioso en la sinapsis. Los PUFAs en particular inciden en la conformación de redes neuronales, de ahí su importancia en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), lo cual está asociado a las funciones superiores del intelecto (3). Los PUFAs participan también en el mantenimiento del tono vascular y permeabilidad de la microvasculatura (3). Algunos PUFAs, entre ellos el ácido araquidónico (AA) de la familia $\omega 6$ y los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) de la familia $\omega 3$, son precursores de lípidos bioactivos, con intensa actividad pro-inflamatoria y antiinflamatoria, según la conformación de su molécula entre ellos los eicosanoides, leucotrienos, endocannabinoides y lipoxinas, ver Figura N1 (4).

* nota es este caso, como en otros semejantes, se empleará la abreviatura en inglés consagrada por el uso.

METABOLISMO DE LOS PRINCIPALES PUFAs

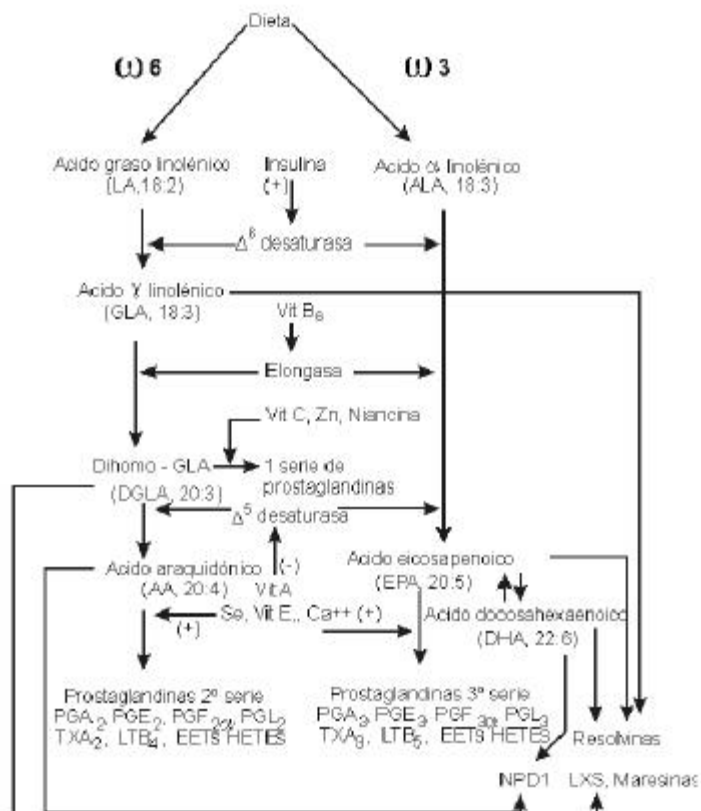


Fig. 1 Metabolismo de los PUFAs ω 3 y ω 6 y sus principales metabolitos bioactivos (gentileza de la Prof. María Eugenia Pasqualini tomada de una clase teórica)

Cambiar

15.2.1 Ácidos Grasos (AG)

15.2.1.1 Química y Metabolismo

Pueden encontrarse libres, formando triglicéridos (TG) o como parte de fosfolípidos. En los mamíferos, la mayor proporción de AG se encuentran en forma de TG, moléculas donde los grupos carboxílico (-COOH) de tres ácidos grasos se esterifican con cada uno de los grupos hidroxilos (OH) del glicerol (glicerina, propanotriol). Se almacenan principalmente en adipocitos y hepatocitos (5). Los fosfolípidos (FL) están constituidos por dos AG que esterifican las posiciones 1 y 2 del glicerol; en la posición 3 a través de una unión fosfo diéster se unen diferentes grupos que confieren la identidad del FL: fosfatidilcolina (colina), fosfatidilglicerol (glicerol), fosfatidiletanolamina (etanolamina) o ácido fosfatídico (grupo fosfato, esterificado solamente al glicerol).

Los AG cumplen tres funciones básicas:

1. Estructural, forman la bicapa que es parte primordial de las membranas celulares.
2. Calórica, son un componente de la grasa almacenada en la forma de triglicéridos en el tejido adiposo y en el hepático.
3. Fisiológica, son precursores para la síntesis de numerosos lípidos bioactivos y otras moléculas y son así moduladores de diversos procesos metabólicos, entre ellos la inflamación.

Los AG que no contienen enlace dobles carbono-carbono doble se denominan saturados, los que contienen un enlace doble son los AG insaturados (MUFA) y los AG con dos o más insaturaciones, se llaman poliinsaturados (PUFAs).

15.2.1.2 Propiedades

Tanto los ácidos AG libres como los FL son moléculas anfipáticas: disponen de una región apolar hidrofóbica (la cadena hidrocarbonada) insoluble en agua y una región polar hidrofílica (el grupo carboxilo en el AG libre, o el grupo polar, en fosfolípidos) soluble en agua.

15.2.1.3 Denominación

Hay dos notaciones más empleadas, ambas válidas para denominar los AG, según:

- Números Árabigos
Comenzando a contar desde el carbono carboxílico ($-\text{COOH}$), que recibe el número 1C, el carbono 2 es el que queda inmediatamente tras el 1 y así sucesivamente .
- Alfabeto Griego
Se denominan desde el carbono 2, con letra α ; al carbono 3 la letra β . Al último carbono, el del extremo metilo (CH_3-), se le asigna la letra ω . Los AG se identifican por, el número de átomos de carbono seguido por dos puntos y por el número de dobles enlaces; la localización de los mismos se designa , contando a partir del extremo carboxílico (5-7).

15.2.1.4 Clasificación y principales características fisicoquímicas de los AG :

- Ácidos grasos cis. Son AG insaturados, en los cuales los dos átomos de hidrógeno del doble enlace están en el mismo lado de la molécula, lo que le confiere un “codo” en el punto donde está el doble enlace. Por ejemplo, el DHA (ácido docohexahenoico, ω_3 , 22:6) es principalmente abundante en los peces de aguas frías. Casi todos los PUFAs con actividad biológica tienen sus dobles ligaduras en posición cis.
- Ácidos grasos trans. Son AG insaturados en los cuales los dos átomos de hidrógeno están ubicados, uno a cada lado del doble enlace, lo que torna a la molécula rectilínea. Se encuentran en alimentos industrializados hidrogenados para solidificarlos, por ej. margarina , carecen de actividad biológica como AGE; se conoce que ingeridos copiosamente son nocivos, excepto el CLA (conjugated linoleic acid) (8-10).
- Ácidos grasos saturados. Sin dobles enlaces entre carbonos; forman cadenas extendidas y son sólidos a temperatura ambiente, excepto los de cadena corta.
- Cadena corta (volátiles):
 - Ácido butírico (ácido butanoico).
 - Ácido isobutírico (ácido 2-metilpropionico).
 - Ácido valérico (ácido pentanoico).
 - Ácido isovalérico (ácido 3-metilbutanoico).
- Cadena larga (abundantes en la leche materna):
 - Ácido mirístico, 14:0 (ácido tetradecanoico).
 - Ácido palmítico, 16:0 (ácido hexadecanoico).
 - Ácido esteárico, 18:0 (ácido octadecanoico).

- Ácidos grasos insaturados. Tienen dobles enlaces entre carbonos; suelen ser líquidos a temperatura ambiente. Son abundantes en la grasa vacuna.
- Ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs). (un solo doble enlace):
- Ácido oleico, ω 9 18:1 (ácido cis-9-octadecenoico).
- Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), (varios dobles enlaces):
- Ácido linoleico, ω 6 18:2 (ácido cis, cis-9,12-octadecadienoico) es un ácido graso esencial, AGE. Abundante en vegetales y aceites de semillas (maíz, girasol, soja...)
- Ácido linolénico, ω 3 18:3(9,12,15) (ácido cis-9,12,15-octadecatrienoico), es un AGE abundante en los vegetales y en ciertos aceites (por ej. chia).
- Ácido araquidónico (AA), ω 6 20:4(5,8,11,14) (ácido cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico) es un AGE abundante en las grasas animales como la carne roja, pero no está presente en los vegetales.

15.2.1.5 Eicosanoides

Los PUFAs, de 20 carbonos o más son los precursores de una familia de moléculas llamadas eicosanoides que comprenden las prostaglandinas (PGs), los tromboxanos (TXs), prostaciclina (PGI₂) y los leucotrienos (LTs). A las PGs se las designa con las letras PG seguidas de una tercera (de A a I). Esta tercera letra corresponde a distintos tipos de compuestos que difieren entre sí en la posición de las funciones hidroxilo y cetona. Las siglas correspondientes a cada compuesto se completan con un subíndice, indicador del número de dobles ligaduras; PGE₂ y PGF₂ por ejemplo.

Las PGs son hidroxiácidos poliinsaturados de 20 átomos de carbono conteniendo un grupo de ácido carboxílico y un anillo de cinco carbonos como parte de su estructura. Se sintetizan en casi todas las células, excepto los glóbulos rojos. Por ejemplo, los tromboxanos (TXs) principalmente en las plaquetas, las prostaciclina en la pared de los vasos sanguíneos y los leucotrienos, en los leucocitos y en muchos otros tejidos (6).

En general, los derivados de ω 3 tienen acción antiinflamatoria, no tanto así los derivados ω 6. Prostaglandinas y tromboxanos incluyen anillos saturados y heterocíclicos, mientras que los leucotrienos son lineales.

Las principales acciones de las PGs se asocian con inhibición de la agregación plaquetaria, aumento de la secreción del mucus en el tubo digestivo, inmunomodulación, contracción del músculo del cuerpo uterino y relajación del cérvix uterino, broncodilatación. Las PGE₂ y ciertos leucotrienos favorecen el proceso de inflamación durante la fase inicial entre sus principales funciones (6).

Los TXs poseen un anillo hexagonal en lugar de pentagonal. Son moléculas heterocíclicas, bien sea de 6 carbonos ó de 5 carbonos con 1 oxígeno, formando éste último un pequeño anillo de oxano.

El ácido linoleico es un AG ω 6 precursor del AA, con efectos pro-inflamatorios por ej, puede formar directamente la prostaglandina G₂.

El ácido linolénico es un AG ω 3 con efectos principalmente antiinflamatorios. Su molécula tiene la última insaturación a tres posiciones del CH₃ final, impidiéndole producir AA por sí mismo. Es capaz de transformarse en la prostaglandina G₃ (antiinflamatoria). Por la ausencia de las enzimas que sintetizan este AG esencial, los seres humanos tampoco producen ácido linolénico y deben obtenerlo de la dieta, por ello es un AGE también (7,8).

Una familia de lípidos eicosanoides derivados de los PUFAs, son los ácidos hidroxi-eicosatetraenoicos (HETEs). Entre ellos los 15-HETE, que contrarrestan la reacción inflamatoria de los leucotrienos. Los 12-HETE, asociados a la agregación plaquetaria, proliferación de células endoteliales (angiogénesis), intervienen en la transmisión sináptica, inducen apoptosis y migración celular y los 8-HETE que participan en la homeostasis lipídica y los procesos inflamatorios (7, 8).

15.2.1.6 Mecanismo de Acción

Los eicosanoides se unen a receptores proteicos específicos en la membrana de la célula blanco.

Pueden ser receptores asociados a proteínas G8 cuyo mediador es el AMPC e inhiben la adenilato ciclasa. O bien, se ligan a receptores asociados a proteínas G q y fosfolipasa C, cuya activación eleva los niveles de Ca^{++} (6, 7).

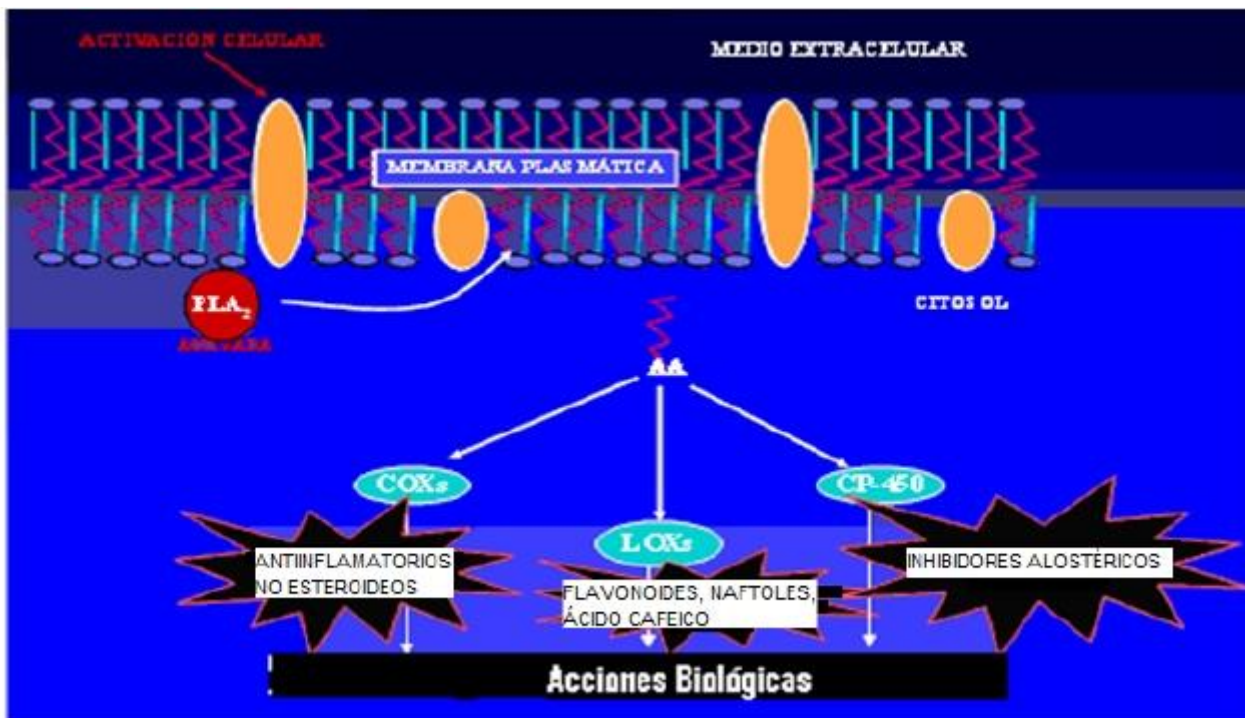


Fig. 2 Esquema de la actividad biológica y formación de los eicosanoides a partir de PUFAs por acción de las fosfolipasas de las membranas biológicas (gentileza de la Prof María Eugenia Pasqualini).

Debido a sus complejas acciones regulatorias se esquematizan en la tabla 1 las principales acciones fisiológicas de los eicosanoides debido a sus complejas acciones regulatorias

15.2.1.7 Los ácidos grasos y la estructura de las Membranas Celulares

La Membrana celular es una bicapa de ácidos grasos de 90 Å de espesor, hidrófoba, compartimentaliza en de las células y es clave en la homeostasis celular y la función de las hormonas asociadas a la diabetes ya que en ella se ubica el receptor de Insulina (Fig. 3) (8, 9).

Tabla 1 principales acciones biológicas de los ácidos grasos

Eicosanoides/ acción biológica	Agregación plaquetaria	Vasoconstric- ción	Vasodilatación	Ca ⁺⁺ Intracelular	Inflamación
TXs	+	+	-	+	+
PGI2	-	-	+	-	-
LTs	-	-	+	+	+
HETES	+	+	-	-	-

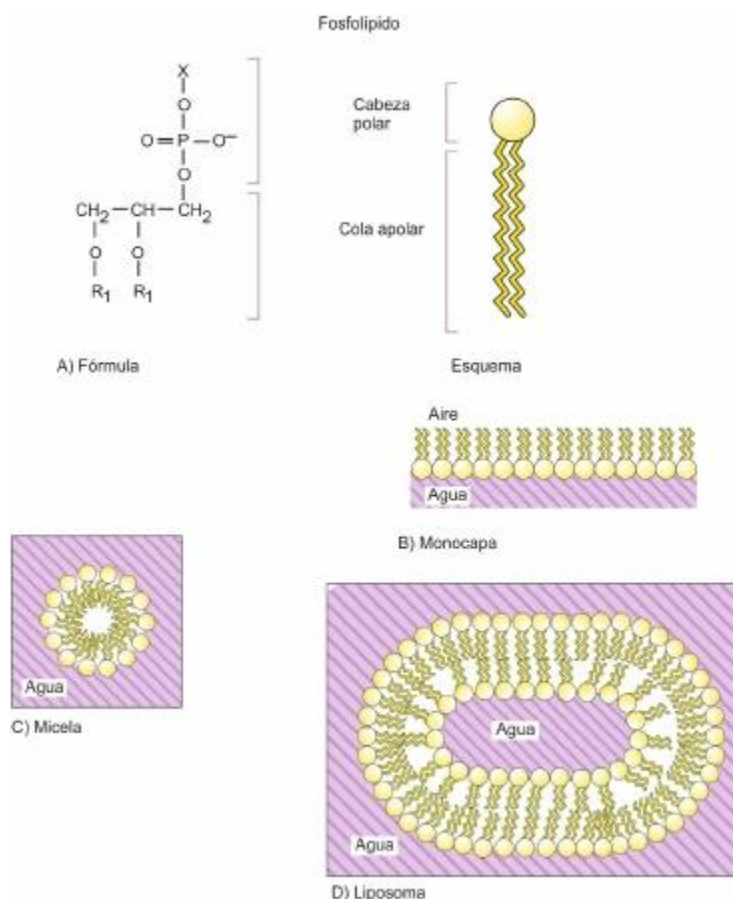


Fig. 3 Ácidos grasos y su tendencia a formar membranas y vesículas en un medio acuoso (Eynard A R, Valentich M.A. y Rovasio R.A. Histología y Embriología del ser Humano. Ed Médica Panamericana, Buenos Aires, 5 Edición, 2015).

Las células utilizan tan solo el ~ 5% de sus genes para sintetizar todos estos lípidos, lo que implica

que debe haber una ventaja evolutiva en esta complejidad y redundancia (9). Permite interrogarse porqué patologías tan complejas como DM2, que anteriormente se enmarcaba principalmente en una elevación anormal de la glucemia, ahora se muestra con una complejidad tal que excede un mero aumento de la glucosa.

Hemos mencionado que los lípidos almacenan energía, en forma de ésteres de triglicéridos o formando parte importante de la bicapa de las membranas celulares y actuando como mensajeros en la transducción de señales y procesos de reconocimiento molecular (9). Estos conceptos, son la base molecular necesaria para entender el posible uso racional del aporte nutricional supletorio de los PUFAs en la ED.

La insulina tiene un papel clave en la regulación de los procesos celulares, su mecanismo de acción se basa en la interacción con su receptor el cual activa la enzima fosoinositol 3-quinasa (PI-3-quinasa) que actúa sobre el fosfato inositol difosfato (PIP2), hidrolisándolo a inositol-tri3fosfato (IP3) que activa la proteinkinasa B o AKT (9-12).

15.2.1.8 Acciones biológicas los PUFAs

Los PUFAs, una vez liberados por acción de diversas fosfolipasas, activan una serie de proteínas acopladas a receptores G (GPCRs) como ser, GPR40, GPR41, GPR43, GPR84, y GPR120. Los receptores G tiene como función la transducción de señales. Los ácidos grasos de cadena corta son los agonistas específicos de GPR41 y GPR43, los ácidos grasos de cadena mediana activan el GPR84 y los de cadena larga activan el GPR40. La estimulación de GPR120 por los PUFAs incrementa el flujo de Ca^{2+} . La GPR120 se expresa en adipocitos, células de Kupffer y en células L enteroendocrinas del intestino, que producen la incretina, péptido similar al glucagon (GLP-1). La proteína GPR120 funciona como un receptor/sensor en macrófagos y adipocitos maduros. Mediante la interacción con GPR120, los PUFAs DHA y ácido eicosapentaenoico (EPA), median efectos anti-inflamatorios tales como inhibir los receptores Toll-like (TLR), una clase de receptores transmembrana que participan principalmente en las respuestas del sistema inmune innato (29). En la inflamación sistémica de bajo grado (ISBG) se desarrolla insulinoresistencia y las acciones anti-inflamatorias de los PUFAs $\omega 3$ se traducen entre otras acciones, a incrementar la sensibilidad a la insulina (8, 9).

15.2.1.9 Acción Antiinflamatoria del ácido docohexaenoico (DHA)

La acción antiinflamatoria del DHA uno de los más importantes metabolitos de la familia $\omega 3$, está asociada con la estimulación del receptor GPR120, lo que implica la inhibición del factor de crecimiento transformante β -quinasa activada 1 (TAK1), proporcionando un mecanismo común para la inhibición de las señalizaciones TLR y $TNF-\alpha$. Este receptor se expresa en adipocitos maduros, pero no en preadipocitos, ocasionando un aumento de la translocación de GLUT4 a la superficie celular, incrementando en consecuencia el transporte de glucosa. La sensibilización a la insulina por parte de los PUFAs $\omega 3$ en adipocitos contribuye así al tornar más eficientes las acciones de la insulina. Los músculos no presentan este fenómeno, al no expresar GPR120 (10).

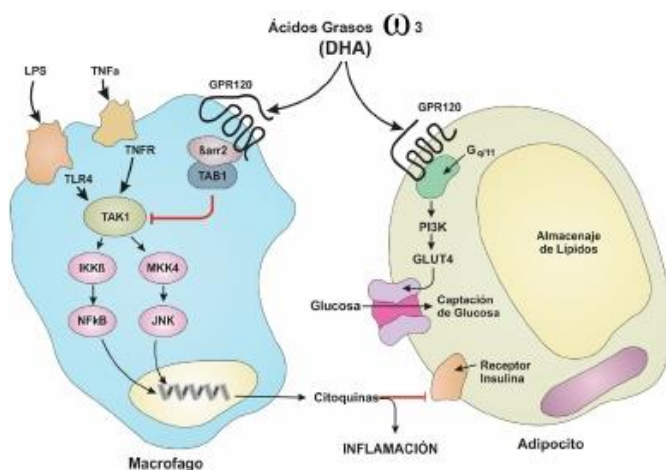


Fig. 4 Esquema del efecto antiinflamatorio ejercido por DHA (10)

El creciente número de resultados de estudios en animales sobre las funciones de los PUFAs $\omega 3$ en inflamación, sensibilidad a la insulina mediados por la activación de GPR120 indican que ello conforman un punto de control clave en la integración de los anti-inflamatorios y sensibilizadores a insulina (Fig 4). Con la alimentación adecuada, los PUFAs $\omega 3$ y $\omega 6$ se incorporan progresiva y equilibradamente a las membranas celulares en todos los tejidos del cuerpo. Así, los cambios en la composición de la dieta tienen efectos profundos en la composición biofísica de las membranas porque los lípidos de la membrana sirven como fuente de precursores para la síntesis de eicosanoides (11), moléculas de señalización celular implicadas en el crecimiento, desarrollo, modulación de la inflamación y en la vía de acción de la insulina (12).

Dado que la homeostasis celular está balanceada por estímulos exógenos y endógenos, el AA y el DHA entre otros AGEs son liberados de las membranas celulares principalmente por la acción de la fosfolipasa A2 (PLA2). En la Figura 3, se observa que el DHA sirve como precursor para la síntesis de eicosanoides biológicamente activos. Como son PGs, PGI, TXs y LTs que como ya señalamos, participan en la activación de plaquetas y leucocitos. Participan así en la elaboración de señales como las del dolor, la broncoconstricción, la regulación de secreciones gástricas... El incremento del consumo alimentario de $\omega 3$ en relación con $\omega 6$, o una reducción en la ingesta de $\omega 6$, al equilibrar la relación $\omega 3/\omega 6$ reduce la capacidad de los monocitos, neutrófilos y eosinófilos para sintetizar mediadores de la inflamación y la capacidad de las plaquetas para liberar tromboxano A2 (TxA2), un poderoso estimulador de la coagulación (8-12).

Los PUFAs EPA y DHA, sirven como precursores para eicosanoides anti-inflamatorios llamados resolvinas (Rvs) y protectinas (PD). Las Rvs promueven la resolución de la inflamación, siendo la serie D de Rvs derivadas de DHA y la serie E, del EPA respectivamente. Un derivado del DHA de interés, que retomaremos en la Discusión de esta tesis es la protectina D1 (PD1), con intensa acción neuroprotectora. La serie E de Rsv reducen la inflamación, regulan la migración e infiltración de los polimorfonucleares, reducen el número de las células dendríticas y modulan la producción de IL-12, dando lugar a la resolución de la respuesta inflamatoria y disminuyendo el daño tisular, que inexorablemente acompaña a la inflamación (8, 9).

15.2.1.10 El papel de los PUFAs en el sistema nervioso central (SNC)

Es importante comprender cómo las modificaciones en aporte dietario y en el perfil metabólico de los PUFAs tienen consecuencias en el funcionamiento del SNC. La deficiencia dietaria o metabólica de $\omega 3$ afecta la transmisión glutamaminérgica en la zona CA1 del hipocampo, que se torna más notable con el envejecimiento (10). Su aporte, en forma de aceite de pescado, que es rico en $\omega 3$, disminuye las complicaciones cerebrovasculares como la leucoarariosis, que se observa en la tomografía axial computada como la pérdida difusa de la densidad de la sustancia blanca del cerebro. La leucoarariosis y otras alteraciones de la sustancia blanca frecuentes en la diabetes mellitus tipo 2, se observan próximas a los ventrículos cerebrales y a la corteza cerebral profunda. La misma así como la atrofia cerebral se diagnostica en la clínica mediante imágenes obtenidas por diferentes técnicas, como la resonancia nuclear magnética (RNM) y la tomografía axial computada (TAC) (11). Desde los estudios pioneros de R.R. Brenner (La Plata, Argentina) de la década del '70, se sabe que en la DM2 se encuentra alterado el metabolismo de los PUFAs, ya que la conversión de ácido α -linolénico a ácido octadeca-6, 9, 12, 15-tetraenoico (18:4 $\omega 3$) por la acción de la $\Delta 6$ desaturasa, está disminuida (12,13). El aporte nutricional de AGEs especialmente los de larga cadena de carbonos y alto grado de insaturación contribuye entonces a disminuir los efectos de las complicaciones cardiovasculares diabéticas (14) y previene el desarrollo del daño cerebral (15).

15.2.1.11 El papel del ácido docosahexaenoico (DHA) en la función neuronal

El DHA de 22 C y 6 dobles ligaduras es el PUFA más abundante en el plasmalema de las neuronas. Su fuente obligada son los alimentos de la dieta, sea a partir del 18:3 $\omega 3$ (ALA) de los vegetales, o el mismo DHA proveniente de peces y frutos de mar y es imprescindible para la síntesis

y homeostasis de la astrogliia. Torna las membranas más fluidas y flexibles, permeables a iones y moléculas pequeñas, crea un ambiente apropiado para proteínas integrales altamente condensadas en neuronas, como diversos microdomains, rafts, receptores, canales iónicos, enzimas y proteínas periféricas (34-36). A su vez, la cantidad de fosfatidilserina en la capa interna de la membrana depende de la disponibilidad de DHA en las neuronas. Es así una molécula que promueve la supervivencia neuronal por translocación /activación de la quinasa Akt y Raf-1/MEK. El DHA facilita también la formación del complejo v-SNARE/t-SNARE necesario para la fusión de las vesículas sinápticas y membranas plasmáticas en el proceso imprescindible para la exocitosis de neurotransmisores. Puede suprimir las respuestas inflamatorias en el tejido nervioso y previene el daño neuronal (16). Una disminución en la concentración cerebral de DHA, como resultado de una dieta relativamente deficiente en ω 3 PUFAs o excesiva en ω 6, se asocia con disminución de la función cognitiva (17). El DHA tiene efecto neuroprotector al participar en la síntesis de neuroprotectina D1 (NPD1). Si se infunde neuroprotectina durante episodios agudos de isquemia-reperfusión cerebral, o se añade a las células durante el estrés oxidativo, esta inhibe el daño en el ADN frenando el disparo de apoptosis. Asimismo el DHA aumenta la expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 y Bcl-2 BclxL, disminuye la expresión de las moléculas pro-apoptóticas Bax y Bad, inhibe el estrés oxidativo inducido por activación de caspasa-3, e inhibe la expresión de IL-1 β , una citoquina intensamente proinflamatoria (18).

15.2.1.12 Los lípidos y su relación con los mecanismos de la acción de la insulina

A niveles fisiológicos, la insulina inhibe la producción de glucosa hepática, promueve la absorción de glucosa en el músculo esquelético, e inhibe la lipólisis. Su acción inadecuada lleva a deficiencias en la supresión de la producción de glucosa hepática, la eliminación de glucosa en el músculo esquelético y la inhibición de la lipólisis, lo que conduce a hiperglucemia relativa y aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres en plasma (19). Normalmente al aumentar la glucemia, hay una respuesta compensatoria por las células β que secretan más insulina, la cual incrementa la captación de glucosa en músculo esquelético e inhibe la producción de glucosa hepática para mantener la normoglucemia. En la IR la hipersecreción de insulina sostenida en el tiempo conduce a insuficiencia funcional de células β , utilización alterada de glucosa en ayunas, intolerancia a glucosa y finalmente, DM2 (20).

La insulina ejerce sus acciones fisiológicas al unirse al receptor de insulina (RIns) de las membranas celulares plasmáticas, autofosforilándolo. Luego, se une al dominio homólogo Src de la unidad reguladora de la fosfoinositol 3 quinasa (PI3K), lo cual cataliza la transformación del fosfolípido de la membrana plasmática, fosfatidilinositol difosfato (PIP2), resultando en el segundo mensajero, el inositol 3 fosfato (PI3). Este lípido ahora difunde al citoplasma, mientras que el resto de la molécula permanece en la hoja interna de la bicapa lipídica como 1, 2 diacilglicerol (DAG) (21, 22). El PI3 activa a continuación la proteína quinasa B (AKT), la cual fosforila la Rab GTPasa e inactiva la proteína AS160. Se reorganiza el citoesqueleto, dando como resultado la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en la membrana celular, facilitando así la entrada de glucosa en las células. Akt también fosforila y desactiva la glucógeno sintasa quinasa 3, que conduce a la activación de la síntesis de glucógeno, regula la transcripción de varios genes implicados en la gluconeogénesis y la lipogénesis a través del control de factores de transcripción. La señalización defectuosa de la insulina en varios niveles de esta compleja vía de acción, genera finalmente insulinoresistencia (23). Se debe mencionar como factores que también inducen IR al supresor de la señalización de citocinas (SOCS) (24), la fosforilación de la serina de RIns por ácidos grasos libres, (25), la activación de NF-kappa B mediada por vías inflamatorias, entre otras (26). Desde el punto de vista clínico, la adiposidad abdominal que se asocia con niveles plasmáticos de proteína C reactiva elevados (27), el depósito de lípidos en músculo esquelético e hígado está asociada con la patogénesis de la IR (28). Ello se relaciona con la ingesta excesiva de AG que disminuyen la sensibilidad a la insulina y la actividad de la Akt, generando finalmente IR (28).

15.3 Inflamación

15.3.1 Inflamación y Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)

Las ECNT incluyen entre otras patologías, la hipertensión arterial, cáncer de todas las variedades, enfermedad respiratoria crónica, diversas demencias y DM2. Afectan a personas de todas las nacionalidades y clases sociales alcanzando las dos últimas proporciones pandémicas (29). Causan el mayor porcentaje de muerte y discapacidad, representan el 60% de todas las defunciones, el 80% de muertes por patologías crónicas en los países de bajos y medianos ingresos y 44% de las muertes prematuras (29).

Desde una perspectiva histórica, la inflamación se consideró como la respuesta natural del huésped a un episodio infeccioso agudo y la ISBG una prolongación de la misma que ha adoptado importancia creciente, como una entidad nosológica per se, implicada en la fisiopatología de la ECNT (30). La DM2 está asociada a la ISBG reflejada por los niveles elevados al doble o triple de lo normal de citocinas originadas en el tejido adiposo como TNF- α , que se manifiesta por el incremento de receptores de TNF- α solubles, IL-6. Un marcador del síndrome metabólico y la proteína C-reactiva ultrasensible (PCR), entre otros marcadores más frecuentemente utilizados (31, 32). Así la ISBG es un blanco de posibles acciones de prevención y terapéutica, como se ahondará en el presente trabajo, donde se evaluará la presencia de IL-6 en plasma e hipocampo y la presencia de PCR, en plasma, como confiables marcadores inflamatorios de ISBG.

15.3.2 Inflamación e Insulinorresistencia (IR)

La IR se define como una respuesta inadecuada de insulina en tejidos sensibles (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo) a sus niveles circulantes en los que la ISBG participa en su patogénesis (33). En la IR, la rama innata del sistema inmunitario se activa reclutando macrófagos tisulares (34), liberándose citocinas proinflamatorias originando una inflamación sistémica de bajo grado que interfiere con las vías metabólicas (32,33). En la obesidad, linfocitos B y sus anticuerpos y linfocitos T, tales como CD8 + (células T efectoras) desencadenan un proceso inflamatorio (34). Subgrupos de linfocitos T participan en el reconocimiento de estímulos asociados con inflamación y respuesta inflamatoria (30). Linfocitos CD4 + CD25 + Foxp3 + T reguladoras (Treg) poseen un papel supresor en las enfermedades inflamatorias y se ha observado que esta variedad de linfocitos protegen a ratones obesos contra la inflamación (35). Simultáneamente se activan otro subconjunto de células inmunocompetentes, con funciones inmunomoduladoras, los linfocitos T asesinos por naturaleza (NKT) (36). A diferencia de las células T, que reconocen péptidos, los NKT reaccionan al estímulo de ciertos lípidos, producen citocinas inmunomoduladoras, proinflamatorias como IFN- γ y TNF α , pero también antiinflamatorias, como IL-4 e IL-10-, interactúan así equilibrando las funciones de múltiples tipos de células del sistema inmune, linfocitos T, B, macrófagos y células dendríticas (DC) (36). Por estas interacciones, los NKT modulan variadas respuestas inflamatorias e influyen en las consecuencias patológicas derivadas (37). Las células NKT se componen a su vez, de subpoblaciones, las células invariantes NKT (iNKT), que expresan un receptor de células T (TCR) (38), que es específico para antígenos lipídicos unidos por la molécula CD1d presentadora de antígeno (38,39). Aunque las iNKT pueden ser activadas directamente por antígenos lipídicos presentados por CD1d exógenos en células presentadoras de antígeno (APCs), estas células también pueden ser activadas por medios indirectos (39). Por ejemplo, una dieta rica en grasa saturada como el exceso de carnes rojas y grasa incrementa el número y actividad de macrófagos y linfocitos CD8 + T en la zona subventricular del encéfalo. Las células iNKT, al producir citoquinas pro y antiinflamatorias, influyen en la respuesta inmune (39), lo cual sugiere que el exceso de lípidos nutricionales del tipo grasa saturadas, es decir los “no-PUFAs” promueve la hiperactividad en células iNKT, aumentando la producción de citoquinas, como TNF- α , que tiene un papel patogénico pro-inflamatorio en la enfermedad metabólica y la perduración de la ICBG (40).

15.3.3 Inflamación y Síndrome Metabólico (SM)

El SM se caracteriza, entre otros parámetros alterados, por hiperglucemia, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperuricemia, alteración de la coagulación, TG elevados en plasma y reducción de los niveles plasmáticos de colesterol HDL (41, 42). Las personas con SM presentan perfiles metabólicos proinflamatorios y protrombóticos, riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. Datos recientes vincularon causalmente la obesidad y aumento de adiposidad con la génesis del SM y DBT2. Esto es ocasionado por conductas nutricionales erróneas; pero también puede lograrse su mejoría, por restricción calórica y el aporte de los ácidos grasos de cadena larga ω 3PUFAs, como EPA y DHA, pues estos, son antiinflamatorios (43), reducen los TG plasmáticos y tienen efectos antiobesidad (44). El exceso de TG en adipocitos como resultado del balance positivo crónico de energía, origina sobrepeso y desregulación de los patrones de secreción de adipocinas, asociándose al riesgo de ICBG (45). Los adipocitos (46), las células del estroma vascular, como preadipocitos (47) y los macrófagos (48) son origen de diversas citoquinas proinflamatorias. Por lo tanto la dieta desequilibrada es un factor importante en el desencadenamiento de la inflamación. En los roedores, la vía NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune-inflamatoria del tejido adiposo visceral, se activa 2 h después de una comida rica en ácidos grasos saturados (AGS) (49). A su vez, la inflamación del tejido adiposo es reducida disminuyendo la ingesta grasa (50). La obesidad se caracteriza por infiltración de los macrófagos del tejido adiposo (MTA) que se clasifican en 2 tipos principales, M1 estimulados por lipopolisacáridos (LPS), que producen citoquinas proinflamatorias como TNF, IL-6, e IL-1, especies reactivas de oxígeno como óxido nítrico. Los M2 en cambio, son activados por IL-4 e IL-13, expresan factores antiinflamatorios como IL-10. Así, la obesidad induce en las poblaciones de MTA un cambio fenotípico de M2 a M1, ocasionando reducción de IL-10 y aumento de citoquinas pro-inflamatorias, originando un eslabón molecular adicional para el establecimiento de la ICBG (51).

15.3.4 Inflamación y Diabetes

La inflamación sistémica de bajo grado (ISBG) es una condición anormal de progresiva relevancia en la clínica, que se define por la elevación crónica y progresiva en fluidos biológicos y los tejidos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ultrasensible y la aparición de valores elevados de diversas citoquinas como IL-6 y ciertos eicosanoides como LTB4 y tromboxano B2 (TxB2) entre otros marcadores. La ISBG se asocia a condiciones subclínicas y clínicas como insulinoresistencia, hipertensión, DM2, aterosclerosis, enfermedad coronaria, lupus, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer (EA), otras demencias, cáncer e hígado graso no alcohólico (EHNA) (52, 53). Estas patologías, otrora aparentemente no relacionadas entre sí, tienen en común entre diversas perturbaciones metabólicas, una alteración en el metabolismo de los AGE. Ello se manifiesta por una producción desequilibrada de eicosanoides proinflamatorios junto con una expresión disminuida del gen de insulina, disminución de la síntesis y liberación de ciertas lipoxinas antiinflamatorias con intensa acción en el SNC, como son, resolvinas, protectinas y maresinas (52).

El aporte dietario de ω 3 representa, al parecer, una posible estrategia preventiva y terapéutica antiinflamatoria, al brindar precursores (macronutrientes) moleculares a través de ciertos alimentos, sustancias antiinflamatorias (54) antioxidantes (55) y neuroprotectina D1 (56), lípidos bioactivos que poseen efectos antiapoptóticos a nivel cerebral (57). En la DM2 hay disminución del óxido nítrico (NO), incremento del estrés oxidativo y de compuestos proapoptóticos, como las diversas ceramidas, que también son lípidos complejos (58). Estos mecanismos fisiopatológicos perturbados generan una progresiva lipotoxicidad de las células β pancreática (59) y cerebro (60). La prevención de esta complicación podría lograrse con un suplemento nutricional con aceite de pescado para demorar, o prevenir, la evolución hacia la DM2 y la ED concomitante. Cabe señalar que estos macronutrientes han demostrado su inocuidad, dado que forman parte de la alimentación habitual.

15.3.5 Los PUFAs , su relación con el síndrome metabólico (SM) y la inflamación

Como vimos en la figura 1 de la página 6, los ácidos grasos derivados del el ácido linoleico (LA), pueden ser convertidos en ácido araquidónico (AA) y el ácido α -linolénico (ALA) origina EPA y

DHA . Los últimos se encuentran principalmente en alimentos de origen marino, como peces azules, sardinas, atún, jurel. La relación de PUFAs $\omega 6/\omega 3$ en la dieta occidental es aproximadamente 10:1 a 20:1. Los países con un consumo de pescado alto, como Japón, tiene una relación de 4:1 (61). La alta ingesta de ácidos grasos $\omega 6$ afecta la proporción de AA:EPA, lo cual se asocia como hemos visto, con riesgo de enfermedad cardiovascular (12). Se estima que los seres humanos evolucionaron durante el paleolítico con en una dieta con una proporción de AGE $\omega 6/\omega 3$ de 1/1, mientras que en las dietas occidentales actuales la proporción es de 15/1, al ser deficientes en AG $\omega 3$ y tener cantidades excesivas de AG $\omega 6$, lo cual se asociaría con ISBG, incluyendo DM2, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades sistémicas inflamatorias de bajo grado (ISBG) (62).

Así, la ingesta de EPA y DHA como tales o su precursor vegetal el ALA, reduce la adiposidad en seres humanos, al combinarlo con restricción calórica (63), aumentando la oxidación de ácidos grasos en hígado, tejido adiposo (64), intestino delgado (65) adipocitos (66) y miocitos (67). EPA y DHA activan la proteína quinasa (AMPK) en el tejido adiposo e inducen biogénesis mitocondrial (37, 68). Desplazan el equilibrio metabólico de los AG hacia la oxidación, en vez de su almacenamiento (41) (Fig.5).

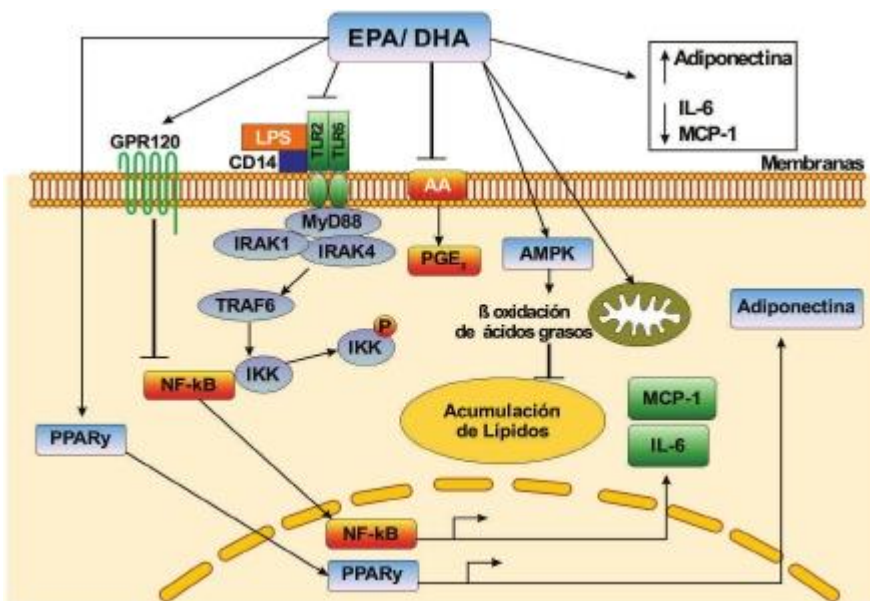


Fig. 5 Efectos integrados en el metabolismo del EPA y DHA en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo (41)

EPA y DHA modulan la secreción de adipocinas generadas en el tejido adiposo aumentando sus niveles plasmáticos en seres humanos (69) y roedores (70). Este efecto en adiponectina es dependiente del receptores activado de los peroxisomas (PPAR) comprobado por el hecho de que no se eleva en respuesta al aceite de pescado rico en DHA y EPA en ratones Knock out de PPAR α y γ (71). Inducen secreción de leptina y visfantina (citoquina que se expresa en el tejido graso visceral y sus niveles circulantes se correlacionan con la obesidad), reducen la expresión de citocinas proinflamatorias ,como TNF α , IL-6, MCP-1 y PAI-1. En síntesis, estas complejas interacciones antiinflamatorias de EPA y DHA dan fundamento molecular a sus efectos sensibilizantes a insulina (29,72). Así los $\omega 3$ PUFAS representan una alternativa para prevenir y eventualmente acompañar al tratamiento del SM (Fig.6).

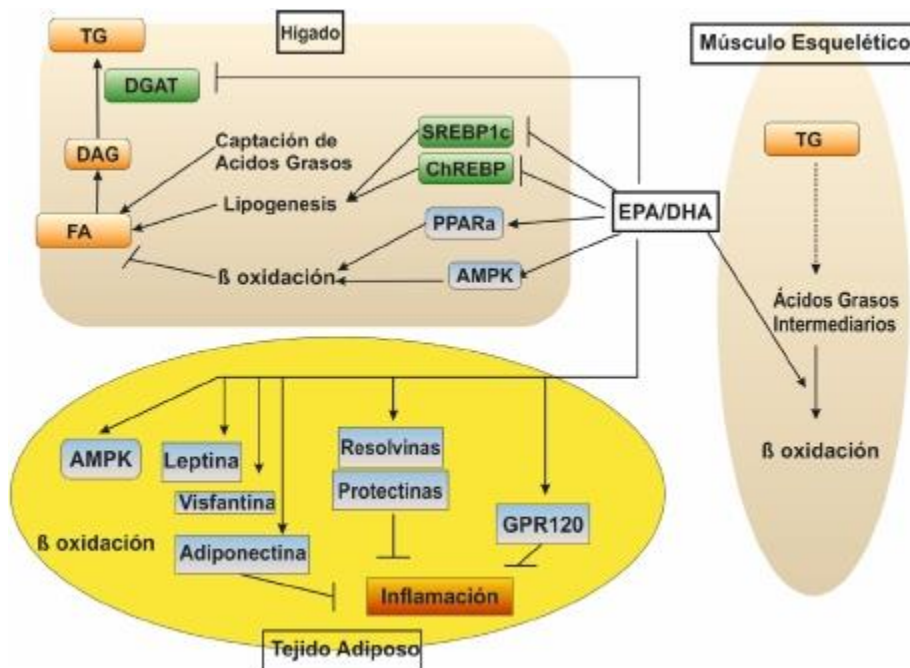


Fig. 6 Mecanismos por lo cual EPA y DHA integrantes de los fosfolípidos de la membrana celular modulan la función del tejido adiposo (41).

15.4 Diabetes y Deterioro Cognitivo

15.4.1 Hipertrigliceridemia e hiperglucemia y deterioro cognitivo (DC)

El SM es epidémico en occidente y existe una asociación entre obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y deterioro cognitivo (DC), (73). Así, se observó en roedores que un abundante consumo de fructosa origina hipertrigliceridemia, afectando la función cerebral por alteraciones en la membrana de ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$. Ello altera a su vez su fluidez y la función del receptor de insulina, evitando la activación del fosfatoinositol 2 fosfato, las vías Akt y CREB, provocando un aumento en el índice de resistencia a la insulina y disminución en la plasticidad sináptica y cognición (74) (Fig. 7).

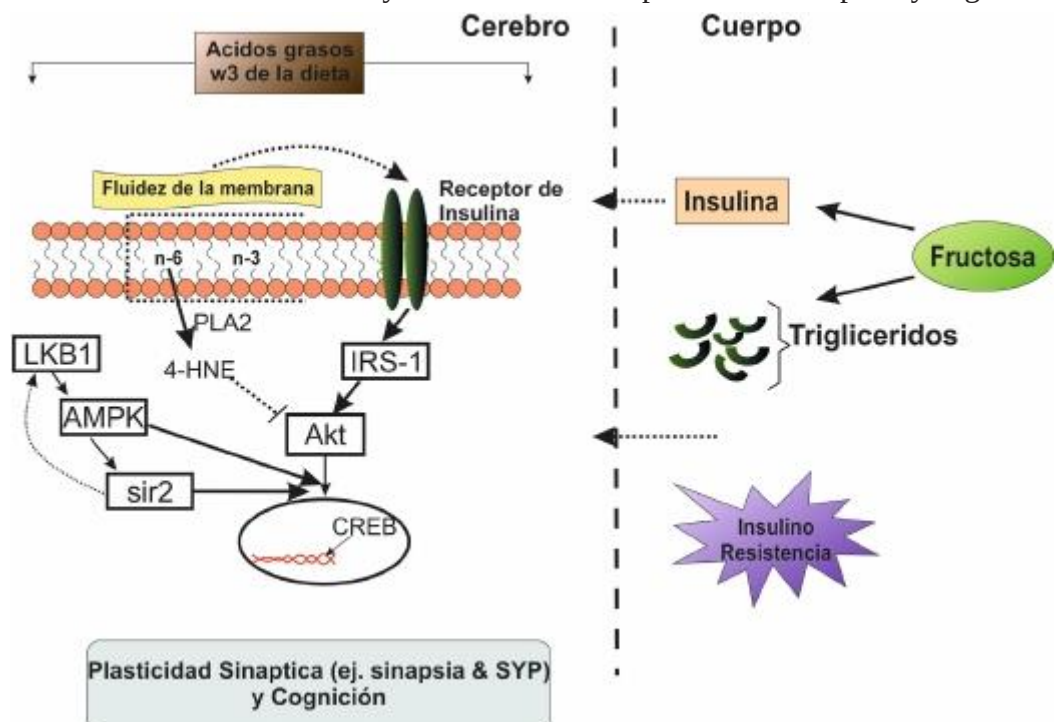


Fig. 7 Mecanismo fisiopatogénico por el cual IR alteraría el metabolismo cerebral (75)

El DC de ratones hipertrigliceridémicos inducidos por la dieta se revirtió al reducirse los TG (75). Un subgrupo deficiente en ácidos grasos $\omega 3$ mostraron déficits de memoria, agudizado por la ingesta de fructosa. Interrumpiendo vía de señalización de insulina en hipocampo, evidenciado por una disminución en la fosforilación del receptor de insulina, ausencia de activación de Akt, mejorando todas estas perturbaciones por el aporte de ácidos grasos $\omega 3$ dietarios (75).

15.4.2 Los ácidos grasos $\omega 3$ PUFAs y el Deterioro Cognitivo (DC)

La disminución de la memoria y la desorientación temporo espacial se asocian con disfunción del hipocampo e ISBG crónica, incrementando marcadores como: IL-6, factor de necrosis tumoral α , IL-1 β , que se redujeron con la ingesta regular de alimentos enriquecidos en $\omega 3$ PUFAs (76, 77). La expresión aumentada de citoquinas es causada por la reactividad glial, de microglia y astrocitos, que contribuyen al DC (78).

El estudio de la relación temporal entre DC y cambios moleculares en la zona CA1 del hipocampo reveló que los procesos inflamatorios crónicos, del tipo de la ICBG, son responsables del deterioro cognitivo (DC) (79). DHA y EPA, al tener propiedades antiinflamatorias, han sido propuestos como una estrategia terapéutica para tratar la ICBG (80). Se pudo observar en ratones ancianos que la suplementación con aceite de pescado rico en DHA y EPA durante dos meses protege al cerebro de una respuesta inflamatoria y del DC (81). El aceite de pescado tiene esta acción, al modular la excitabilidad de las membranas neuronales, facilitar la plasticidad sináptica y mejorar la generación de ATP mitocondrial en la zona CA1 del hipocampo, hechos todos que podrían proporcionar una conservación de la capacidad de aprendizaje y preservación de la memoria espacial (82).

15.5 Apoptosis

15.5.1 Apoptosis y Ácidos Grasos Libres (AGL)

El exceso de los AGL está implicado en la reducción de la masa de células β , efecto que se considera lipotóxico (83). La asociación de hiperglucemia e hipertrigliceridemia, denominada “glucolipotoxicidad” frecuente en DM2, es un factor contribuyente a la apoptosis de las células β con la consiguiente disminución de la masa celular y génesis de diabetes (84). Los AGL tendrían diferentes mecanismos de acción, tales como disminución de la fosforilación de la proteína kinasa B, o AKT o bien “estrés” del retículo endoplásmico (RE) (85). La hiperglucemia potencia el efecto deletéreo de los AGL en el RE (86). La acción oxidativa sobre las membranas del retículo endoplásmico (RE) parece afectar la señalización de insulina a través de la activación del activador del factor de transcripción 3 (ATF3), una proteína de respuesta al estrés metabólico implicada en la supresión de la expresión del gen del substrato del receptor a insulina 2 (IRS2) (87). La elevación crónica de los AGL se asocia con aumento de la apoptosis de las células β en roedores y ello se ha implicado también en la etiología de la pérdida progresiva de la masa de células β que sucede en la DM2. Asimismo estaría asociado a una inducción temprana de la activación de la vía JNK y FoxO1 (88). La asociación entre el incremento de los AGL y apoptosis como mecanismo lesional es un mecanismo que explicaría, porqué las ratas e-SS, desarrollan ED.

15.5.2 Apoptosis neuronal y aceite de pescado

El aceite de pescado aporta EPA, DHA, otros ácidos grasos, como MUFA, y otros diversos nutrientes. A partir del DHA se forma neuroprotectina D1 (NPD1) que induce: supervivencia neuronal, mediada por acciones en las proteínas Bcl-2 que intervienen en los pasos pre-mitocondriales de la cascada apoptótica, en la desfosforilación de la proteína S62Bcl-xL que participa controlando la expresión de factores anti-y pro-apoptóticos en respuesta al estrés oxidativo. El aceite de pescado rico en PUFAs $\omega 3$ es un regulador de la interacción PP2A/C/Bcl-xL, lo que sugiere una acción estímulo-respuesta específica dependiente de la fosforilación de Bcl-xL y modula la activación del factor Bcl-2, miembro de la familia antiapoptótica Bcl-2 (89). Estos hallazgos llevaron a la realización

de estudios en ratas a las cuales se les había inducido DBT con estreptozotocina. Estos animales presentaron apoptosis neuronal en hipocampo, aumento en la expresión de Bax y caspasa-3 junto con deficiencias en el aprendizaje. El suplemento dietario de aceite de pescado tuvo en ellos un efecto protector a nivel neuronal por efecto anti-apoptótico, mejorando el aprendizaje y memoria (90). Es por ello que fundamentamos en este trabajo ahondar en los efectos del suplemento dietario de EPA, un precursor del DHA en los procesos de ED del modelo experimental.

15.6 Sinapsis y aceite de pescado rico en ω 3

La sinapsis es el sitio de comunicación entre las neuronas y los astrocitos en el cual se intercambia información, se forman diversos circuitos y constituye un elemento clave de la neuroplasticidad (91). En la misma participan diferentes moléculas de unión como integrinas, neuroglinas, proteína de adhesión celular vascular (VCAM) y particularmente, proteínas como la sinaptofisina encargadas de transportar las vesículas sinápticas hasta su exocitosis. La sinaptofisina, es un polipéptido glicosilado localizado en la membrana de la vesícula sináptica y juega un papel importante en la regulación de la liberación de neurotransmisores. Su expresión responde a la formación sináptica durante el desarrollo embrionario y aun en la vida adulta, haciendo de esta proteína un marcador para la plasticidad sináptica (92). Es una herramienta útil en la investigación del envejecimiento fisiológico y patológico, el trauma o la isquemia del SNC y fue utilizada en este trabajo para evaluar el desarrollo de ED y la respuesta a los tratamientos realizados, tal como lo realizaron Wang y col en un modelo de ED utilizando ratas tratadas con estreptozotocina (93).

15.7 Modelos animales utilizados en este trabajo

La rata Wistar procede de una línea albina de la rata parda. Fue desarrollada en el Wistar Institute en 1906 para fines de investigación biomédica y su longevidad en cautividad es de 2-3 años. Presentan valores en plasma y estructura de sus órganos similares a los seres humanos, por lo cual se han constituido en modelos de estudio universales en los centros de investigación biomédicos.

Las ratas son mamíferos omnívoros, presentan una diferenciación morfofuncional entre sus miembros delanteros y traseros, pudiendo manipular objetos como la comida con las patas delanteras o “manos”. Son animales curiosos, rasgo relacionado con la capacidad de aprender y la inteligencia, entendida como la capacidad de resolver exitosamente situaciones conflictivas nuevas y poseen excelente memoria. Son capaces de adquirir nuevos conocimientos, tomar decisiones, realizar tareas complejas en pruebas especializadas y en la vida salvaje. Ello las convierte en un modelo adecuado para estudiar las patologías cerebrales en este caso la ED.

Las ratas Stillman Salgado (e-SS) son una línea endogámica de las ratas Wistar desarrolladas en la Universidad de Rosario por el grupo de Tarres y col. en la década del '90. Presentan hipertrigliceridemia precoz, a partir del 50 mes, cuando todavía son normoglucémicos. Desarrollan DM2 de lenta evolución caracterizada por la tolerancia alterada a la glucosa al 60 mes, que empeora con la edad. Los machos son más severamente afectados que las hembras. A pesar de su hiperglucemia, los machos eSS tienen un exceso de insulina circulante en los primeros meses de vida lo cual constituye un claro signo de resistencia a la insulina, que disminuye cerca del año de edad. Se han descrito complicaciones crónicas tales como esteatosis hepática. A los 6 meses se observan islotes pancreáticos con disrupción tisular, apoptosis y fibrosis. En riñón desarrollan lesiones similares a la DM2 del ser humano de larga evolución sin tratamiento adecuado como, glomeruloesclerosis de Kimmestiel Wilson, tubuloesclerosis, macroproteinuria e infiltrados intersticiales. Tienen las características de no desarrollar obesidad ni hipertensión arterial (94-97). En estudios preliminares se analizó el cerebro no observándose lesiones compatibles con depósitos de amiloide. Es de destacar que el grupo de Rosario propuso y fue aceptado a este animal como modelo experimental de DM2 en la prestigiosa revista *American Journal of Pathology* (95).

La vía intraperitoneal (IP) fue elegida para aportar los AG y el antiinflamatorio y antiapoptótico NDGA y porque permite aportar una cantidad exacta de la sustancia a evaluar sin pérdidas o derrames involuntarios o ser afectada por las sustancias existentes en el tracto alimentario como, enzimas, fibras alimentarias y bacterias entre otras. Esta vía permitió dar una cantidad pequeña de AG que al no

tener efecto calórico permiten estudiar su efecto antiinflamatorio, antiapoptótico y estimulante de la proteína sinaptofisina que participa en la sinapsis. Esta vía fue utilizada exitosamente en un modelo murino de epilepsia por Trépanier y col para administrar DHA (98) y Prince y col para evaluar la acción preventiva de los PUFAs ω -3 en la esteatosis hepática (99).

15.8 Hipótesis y Objetivos

Por todo lo expuesto en las secciones precedentes, la experiencia adquirida en el consultorio de atención geriátrica con un enfoque especial a las personas con diabetes, la necesidad de comprender la ED y obtener datos orientativos hacia una mejor terapéutica y prevención se planteó la siguiente hipótesis y objetivos

15.8.1 Hipótesis

Las ratas e-SS desarrollan al año de edad un cuadro compatible con ED cuyo mecanismo fisiopatológico se asocia a la lipototoxicidad, inflamación y estrés oxidativo. La misma podría mejorar ED con el aporte de PUFAs ω 3, con o sin el aporte de NDGA

15.8.2 Objetivos:

15.8.2.1 Objetivo general

- Establecer en el modelo experimental, de ratas eSS y caracterizar los signos compatibles con los que se observan en pacientes con ED.
- Evaluar como la administración en forma intraperitoneal de diversos PUFAs y NDGA modifican la aparición y evolución de la DM2 y los signos de ED en las ratas eSS, comparados con sus controles.
- Trasladar a la comunidad, un programa con recomendaciones basadas en los hallazgos de este trabajo

15.8.2.2 Objetivos particulares

- Identificar y caracterizar los signos macroscópicos microscópicos y de laboratorio comparables a ED en las ratas eSS.
- Correlacionar el deterioro de la función neurológica con los cambios en el perfil lipídico, estado inflamatorio, estrés oxidativo, apoptosis y envejecimiento, en los animales tratados con y sin el aporte exógeno de ω 3 y ω 6, con y sin el antiinflamatorio natural, el NDGA.

15.9 Materiales y Métodos

15.9.1 Consideraciones Éticas

El proyecto fue aprobado y el trabajo supervisado por el comité de ética local del, Instituto de Biología Celular (Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba) y por las regulaciones internacionales.

15.9.2 Materiales y Equipamiento

15.9.2.1 Animales de Experimentación

Se utilizaron solo ratas machos, un total de 138 animales. 100 ratas eSS, 20 para cada uno de los cinco grupos diabéticos tratados y sin tratar y 38 ratas de la cepa Wistar (control sano). Los animales e-SS fueron de la colonia que a tal fin formaron los autores del trabajo, en el bioterio del IBC. Las

ratas e-SS fueron gentilmente cedidas para su cría y reproducción por la Prof. Dra. M. C. Tarrés de la Universidad Nacional de Rosario al Director, Prof. Dr. Aldo R. Eynard. Los PUFAs fueron inyectados IP a fin de asegurar la dosis al evitar el derrame usual del alimento que hacen los animales cuando comen y dar una dosis que no tenga impacto calórico.

Las instalaciones del Instituto de Biología Celular (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Córdoba, Argentina) y del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud (INICSA), unidad efectora de doble dependencia CONICET y la FCM-UNC cuentan con bioterio, laboratorio de histopatología, equipos de cromatografía de gases (CG), cromatografía líquida, centrífugas, junto a cámara frigorífica, video microscopios infraestructura estándar, equipos e instrumental menor (sistema para electroforesis, baños termostatzados) y demás material pertinente.

15.9.2.3 Reactivos

Los reactivos, todos de calidad analítica, fueron obtenidos comercialmente de los laboratorios Wiener Lab Argentina, anticuerpos de Vector Lab y Cayman Chemicals Lab. El NDGA fue adquirido a Sigma Aldrich. Para la identificación de AG se obtuvieron los ésteres metílicos (FAME) y se identificaron por una mezcla de estándares comerciales (Nu-check, EE.UU.). Las determinaciones se realizaron según técnicas de rutina en nuestro laboratorio (100-102). Parte de los reactivos fueron gentilmente cedidos por el Prof. Undurti N. Das, Presidente y director de investigación de la compañía de biotecnología privada Ciencias LLC, Massachusetts, EE.UU., y Profesor de Investigación de Cirugía y Nutrición en SUNY (Universidad Estatal de Nueva York) Upstate Medical University, Syracuse, EE.UU. que forma parte de este proyecto y también por el aporte de la Fundación Grupo de Amigos de los Diabéticos (Personería Jurídica 231), Córdoba Argentina y la Fundación de la FCM-UNC.

15.9.3 Diseño experimental

Protocolo de trabajo

Los PUFAs fueron inyectados intraperitonealmente (IP) Para evitar los sesgos, los controles fueron inyectados con solución salina isotónica por la misma vía y con idéntica frecuencia y número total de inyecciones que las ratas tratadas.

Se administraron los PUFAs mensualmente a los diferentes grupos desde el día 40 hasta cumplir los 12 meses, de la siguiente manera: 1) Grupo Control e-SS (control diabético): solo solución salina isotónica; 2) ω 6 (e-SS): solución isotónica con 2,5 mg de AA al 90% (AA) . 3) ω 6 + NDGA (e-SS): solución isotónica con 2,5 mg de AA al 90% + 0,75 mg de NDGA. 4) ω 3 (e-SS): solución isotónica con 2,5 mg de aceite de pescado conteniendo 35% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 40% de ácido docosahexanoico (DHA). 5) ω 3 + NDGA (e-SS): solución isotónica con 2,5mg de aceite de pescado + 0,75 mg NDGA. 6) Wistar “control sano”: sólo solución salina isotónica.

15.10 Estudios realizados

15.10.1. Marcadores Clínicos:

Los animales se controlaron clínicamente dos veces por semana guiándose por una tabla de co-tejo durante la inspección, en la cual se observó características corporales como el color del pelo, aparición de alopecia, presencia de escamas pútridas, simetría de las partes corporales, presencia de cifosis u otra postura anómala... Se examinó la marcha y la presencia de disbasia al movilizarse, movimientos anómalos, respuesta ante los estímulos de llamado y del tacto. Se observó si los animales se alimentaban correctamente, las características de la orina color y olor, características de la

materia fecal, color, forma y consistencia. A la palpación torácica se evaluó que los movimientos respiratorios fueran armónicos y regulares descartándose la presencia de rales o de otra patología respiratoria. A la palpación cardíaca se observó si la frecuencia y regularidad de los latidos eran normales. Se palpó toda la superficie corporal en busca de posibles formaciones tumorales.

15.10.1.1 Peso

Los animales fueron pesados cada 15 días bajo condiciones estándares.

15.10.1.2 Sobrevida

Los animales que no se sacrificaran a los doce meses en un número de 1) Grupo Control e-SS (control diabético): 8; 2) ω 6 (e-SS): 8. 3) ω 6 + NDGA (e-SS): 9. 4) ω 3 (e-SS): 9. 5) ω 3 + NDGA (e-SS):9. 6) Wistar “control sano” :10, fueron seguidos durante treinta y cinco meses y/o hasta su muerte espontánea. En estos se controló: el peso, su comportamiento, movilidad, pelaje, respiración y alimentación cada 15 días.

15.10.1.3 Estudio de la Conducta animal:

- Test Neurocognitivo “Hole Board Test”-Prueba del Hueco (103)

En 16 animales de cada grupo se realizaron las pruebas de comportamiento cognitivo, a los 6 y 12 meses de edad .Las pruebas se llevaron a cabo bajo la luz del día entre las 09:00-15:00 después de ayunar, a partir de las 19:00 en adelante. La caja se mantuvo en la misma posición y temperatura, en cada ocasión. La dimensión de la caja es de 50x50 cm, con paredes blancas, un piso separado dos centímetros de la base , con cuatro agujeros iguales de 2,5 cm de diámetro cada uno, colocados en dos líneas equidistantes entre sí y de las paredes (Fig.9).

Con esta caja, los patrones de comportamiento que se pueden estudiar en términos generales pueden denominarse “exploración”, en términos de motivación, neofilia y neofobia. Neofilia puede definirse como la atracción que muestran las ratas hacia un objeto o lugar extraño, simplemente porque es novedad. Neofobia es la aversión que el animal muestra al acercarse a un objeto o lugar nuevo (104) .



Fig. 8 Caja para el Estudio de la conducta animal Prueba de “Hole Board Test” o Prueba del Hueco Estudio del Comportamiento “Hole Board Test” o Prueba del Hueco

Cada rata se posicionó en el centro de la caja. Durante 10 min, se siguieron los siguientes criterios de estudio del comportamiento, por el mismo observador. (I) “Movimiento”: tiempo durante el cual el animal deambula (Fig. 8); (II) “Head-Deep” (inmersión de la cabeza): el animal introduce su cabeza en uno de los agujeros, a una profundidad mínima tal que las orejas se posicionan en el mismo nivel con respecto al suelo de la caja (Fig. 9); (III) “Rear” (alzarse en dos patas): el animal se para sobre sus patas traseras y levanta sus patas delanteras del suelo, extendiendo su cuerpo verticalmente, posición en bipedestación que puede mantener varios segundos (Fig 10) (105).

“Movimiento”: se observa durante cuanto tiempo el animal se desplaza durante los 10 minutos en cada examen.

“Head-Deep”, está relacionada con el procesamiento de la información (106), el comportamiento exploratorio y la neofilia (105). “Movimiento” se asocia con un sistema intacto sensitivo y motor y está relacionado con el procesamiento de los estímulos de motivación-conductuales y procesos de plasticidad funcionales. Tiene un asiento anatómico en el extremo del giro dentado del hipocampo (107).



Fig. 9 Estudio del Comportamiento Head-Deep
“Hole Board Test” o Prueba del Hueco

“Head-Deep”: se observa cuantas veces el animal introduce la cabeza en uno de los cuatro agujeros de la caja, durante los 10 minutos en cada examen.

“Rear” es un marcador útil de neofilia, pues se asocia con la actividad eléctrica del hipocampo, es un componente crucial de la orientación visuoespacial asociado con el aprendizaje visuoespacial, el equilibrio y la memoria (108).



Fig. 10 Estudio del Comportamiento Rear
“Hole Board Test” o Prueba del Hueco

“Rear”: se observa cuantas veces el animal se para en sus patas traseras durante los 10 minutos de cada examen.

15.10.4 Estudio Diagnóstico por imágenes.

- Tomografía Axial Computada de cerebro (TAC)

A los doce meses, se efectuó una TAC de cerebro a cuatro animales de cada grupo estudiado. Para la realización del estudio fueron anestesiados con isoflurano. Se utilizó un equipo de tomografía helicoidal de giro continuo (Picker R) en el Instituto Di Rienzo de Diagnóstico por Imágenes de Villa Carlos Paz, gracias a la gentileza del Dr Luis Alberto Rulli. Para evaluar el cerebro de los animales y por peculiaridades del pequeño tamaño del cerebro murino, el equipo utilizado debió adaptarse al análisis de las imágenes de esta especie.

Se estudiaron las diferentes tonalidades de la escala de grises y basándose en la práctica realizada y estandarizada en pacientes se estableció una escala diseñada de 1 a 5, la cual se denominó “homogeneidad tisular”, donde 1 se asoció con la uniformidad del color gris perteneciente al grupo “Wistar” (control no diabético) tomado como referencia y 5 a la presencia de “islas” de color negro como la máxima expresión de daño tisular (Fig. 11). Estas diferencias fueron establecidas con la ayuda del software GraphPad Prism 5.

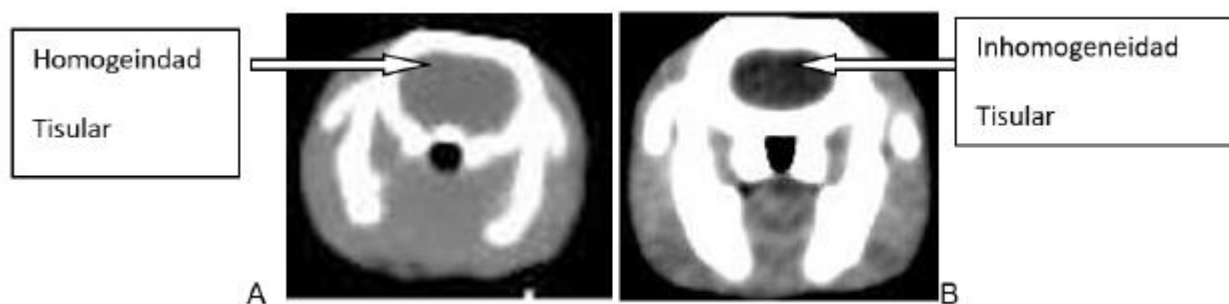


Fig. 11 TAC de cerebro murino A: rata Wistar, B: rata e-SS Control

15.10.2 Determinaciones Bioquímicas

15.10.2.1 Obtención de la muestra

1. En la determinación de la glucemia en sangre capilar se punzó el extremo distal de la cola con un digitopunzor y se obtuvo una gota de sangre.
2. Al final de cada período establecido y con el objetivo de obtener plasma o sangre entera, a fin de realizar las determinaciones bioquímicas, el animal fue anestesiado con isoflurano. Luego se sometió a hipertermia al extremo distal de la cola del animal para provocar vasodilatación mediante la introducción de la misma en agua caliente a 40°C. Se extrajo sangre aproximadamente 0.5-1ml de sangre por animal en tubo de vidrio, con el agregado de anticoagulante como citrato de sodio 70%.

La sangre, inmediatamente extraída fue centrifugada a 1.500 G por diez minutos obteniéndose el plasma que se conservó a -80°C.

A los doce meses de edad seis animales de cada grupo fueron anestesiados con isoflurano y se obtuvo sangre para las determinaciones bioquímicas hasta su exanguinación, la cual fue separada en sangre entera para la determinación de HbA1c y plasma, para los demás análisis. Luego se pro-

cedió a la autopsia sistemática así como para la extracción de los diversos órganos y tejidos para su evaluación histopatológica.

15.10.2.2 Parámetros relacionados con la Glucemia:

15.10.2.1 Glucemia en ayunas: Los animales estuvieron en ayunas diez horas previas a la medición de la glucemia semanal. Se obtuvo la sangre por punción de la cola y se midió en sangre total con un equipo “Accucheck Performa” ® del laboratorio Roche Diagnostics

15.10.2.2 Prueba de Tolerancia oral a la Glucosa (PTOG): Los animales estuvieron en ayunas diez horas previas a la medición de la glucemia. Se obtuvo la sangre por punción de la cola y se midió en sangre total con un equipo “Accucheck Performa” ® del laboratorio Roche Diagnostics. Luego de una administración de una carga de dos gramos de glucosa /Kg de peso por sonda nasogástrica, se controló la glucemia a las dos horas. Se consideró que los animales eran diabéticos cuando se midió una cifra de 125 o más mg/dl en ayunas en dos oportunidades y 200 mg/dl a las dos horas del aporte de glucosa.

15.10.2.3 Hemoglobina glicosilada (HbA1c): se midió en sangre total mediante la técnica estándar de turbidimetría, considerándose un punto de corte de 6.5 mg/dl o superiores.

15.10.2.4 Estudio de los lípidos

15.10.2.4.1 y 12.10.2.4.2 Estudio del Colesterol Total y Triglicéridos: Se determinaron los valo

-

res de colesterol total y triglicéridos, mediante pruebas fotolorimétricas con kits del laboratorio Wiener®.

15.10.2.4.3 Estudio de los Ácidos Grasos por Cromatografía (GC): Los lípidos de las muestras de tejido se obtuvieron por el método de Folch y fueron metilado con metóxido de sodio. La separación, cuantificación y la identificación de los esteres metílicos (FAME) resultantes se realizó utilizando una columna capilar (20 m de longitud BPX, 0,25 mm ID, película de 0,25 micras, SUPELCO ©, EE.UU.) en un cromatógrafo de gases© (Perkin-Elmer) Clarus 500 (16,28,32).

15.10.2.5 Marcadores de estrés oxidativo:

15.10.2.5.1 y 15.10.2.5.2 Estudio de la Actividad de la Enzima GammaGlutamylTranspeptidasa

en Plasma y Cerebro : Los niveles plasmáticos y de tejido cerebral de la la actividad de la enzima gamma glutamil transpeptidasa (GGT), una enzima clave en el metabolismo antioxidante, se midieron en seis animales de cada grupo al 12º mes por un método colorimétrico (Weiner Lab ®) (110)

.

15.10.2.5.3 Hidroperóxidos y 15.10.2.5.4 Lipoperóxidos

Estudio de los niveles de Lipo e Hidroperóxidos en plasma: se estudiaron en plasma mediante la técnica de xyleneol- orange, en seis animales de cada grupo, al 12º mes (102,110).

15.10.2.6 Marcadores de inflamación:

15.10.2.6.1 Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR) : A los 12 meses en diez animales de cada grupo de estudio, se midió en suero la proteína C reactiva Ultrasensible(PCR) mediante el turbitest. Este estudio es de rutina en la práctica clínica lo cual facilita la transferencia de los conocimiento obtenidos en la experimentación animal a los seres humanos.

15.10.2.6.2 Medición de Interleucina 6 (IL-6) en plasma e hipocampo: La IL-6 en plasma fue cuantificada con el kit HumanIL-6 ELISA kit II (LabBDLab®) según el protocolo del laboratorio.

El estudio de la IL-6 en hipocampo fue realizado gentilmente en el laboratorio de la Fundación Para la Salud por el Prof Dr. Gerardo Gatti, quien determinó la expresión de ARNm de IL6 por PCR en tiempo real en tejido de hipocampo en cuatro animales de cada grupo. Para ello se siguieron los siguientes pasos:

Obtención de células del hipocampo: se disecó la zona del SNC a estudiar (111) y se cortaron en pequeñas piezas (1-2 mm³), sumergiéndolas en 300ul de tripsina de 0,25% y se incubaron a 37°C por 30 min. Las suspensiones celulares resultantes se filtraron sucesivamente a través de filtros celulares de 70 y 40 µm de poro. Las células se resuspendieron en PBS, y posteriormente se evaluó su viabilidad utilizando el colorante supravital azul de tripano y simultáneamente se determinó el número de células en cada suspensión celular.

El ARN total se extrajo a partir de las suspensiones celulares obtenidas de hipocampo (punto 1.1), con TRIzol® y se cuantificó utilizando un método fluorométrico (The Qubit® 2.0 Fluorometer, Life Technologies). La reacción de transcripción reversa se realizó partiendo de 2 µg del ARN total. En una primera etapa la muestra se incubó con 2U de DNAsa (Life Technologies) por 15 min a temperatura ambiente. Luego, se detuvo la reacción con 1ul de EDTA 25mM (Life Technologies) y se incubó por 10 min a 65°C. Posteriormente las muestras se incubaron 1 hora a 42°C con 0,5 µg de oligo (dT) (Promega), 25 U del inhibidor de ribonucleasas (RNasin) (Promega), 1 mM deoxinucleótidos trifosfatos (Life Technologies) y 200 U M-MLV de transcriptasa reversa en el buffer de reacción MMLV 5X (Promega). Las muestras de copias de ADN se amplificaron utilizando SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) utilizando oligonucleótidos específicos (Life Technologies). Las muestras de ADNc se amplificaron por triplicado con un StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Para cada muestra, la abundancia de ARNm se normalizó con respecto a la cantidad de ARNm de β-actina (utilizado como gen de referencia).

La secuencia de oligonucleótidos para este ensayo es: IL6_Fw TAGTCCTTCCTACCCCAAC-TTCC, IL6_Rev TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC; β-actina_Fw CCGCATCCTCTTCCTCCCT, β-actina_Rev GCCACAGGATTCCATACCCAG.

15.10.2.7 Estudio de la apoptosis

15.10.2.7.1 Citometría de Flujo: Se estudió la apoptosis en ratas de 12 meses, en células del hipocampo en cuatro animales de cada grupo. Para ello se obtuvo la muestra del hipocampo. Se empleó el Kit ANNEXIN V: PE APOPTOSIS DETECTION KIT I (BD Bioscience®) según el protocolo comercial del laboratorio.

15.10.2.7.2 Estudio de la apoptosis mediante la técnica del TUNEL: Mediante la detección de la desoxinucleotidil terminaltransferasa (TdT) por inmunoperoxidasa (114), mediante el kit de ApopTag® Peroxidase se estudiaron diez animales de cada grupo.

15.10

.3 Estudios morfológicos y morfométricos

15.10.3.1 Técnica de HE y 15.10.3.2 Técnica de Nissl

Se realizaron las técnicas de H-E y Nissl (Fig 22). Las muestras de tejido fueron fijadas en formol al 10% neutralizado con acetato de calcio. El cerebro una vez extraído se deshidrató e incluyó en parafina. Se utilizaron múltiples cortes en el plano coronal ~ 1,5 mm detrás del Bregma con un

micrótopo a 5 µm de cada muestra, los que posteriormente se colorearon con hematoxilina y eosina y con la Técnica de Nissl (violeta de cresilo al 0,1% durante dos minutos según técnica de rutina del laboratorio) (115). Las secciones fueron evaluados utilizando fotomicrografías obtenidas en un

microscopio de luz Leika a 40x. Las imágenes se analizaron con el programa Axion Vision.

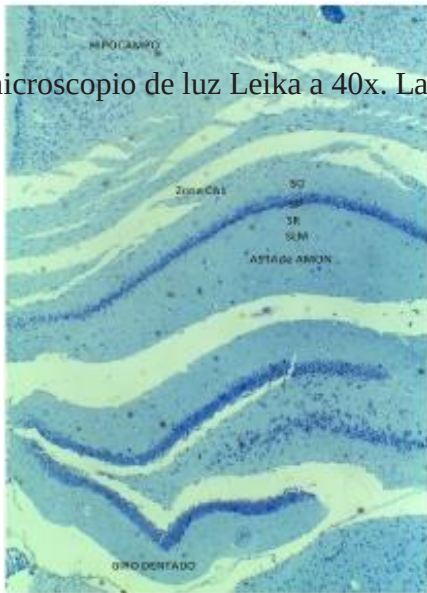


Fig. 12 Hipocampo. Nissl 10 x. Giro dentado y el Asta de Amón. Se puede identificar la zona CA1 y los estratos oriens (SO), piramidal (SP), reticular (SR) y lacunosomolecular (LM).

En la zona CA1 del Asta de Amón (110-113) y en el Giro Dentado se estudiaron las características morfológicas y la organización estructural de las neuronas con técnicas de HyE y Nissl (115) en campos seleccionados con el método de la cuadrícula de 10 x y 40x. Se denominó “neurodegeneración” a los cambios morfológicos anómalos de las células (núcleo, citoplasma), estableciéndose una escala diseñada de 1 a 10 en base a la acidofilia o basofilia del citoplasma, al estado de la cromatina nuclear, su morfología y disposición en estratos. Donde 1 corresponde a células con citoplasma basófilo de forma regular, núcleo esférico con cromatina laxa y nucleolo prominente. En tanto, el otro extremo corresponde a 10, células acidófilas con núcleo de forma irregular picnótico sin nucleolo visible, la presencia eosinofilia en el citoplasma, células “achicharradas” (o shrunken), e intensa vacuolización citoplasmática con disminución del espesor de la capa y dispersión de la misma (116, 117) (Fig 23).

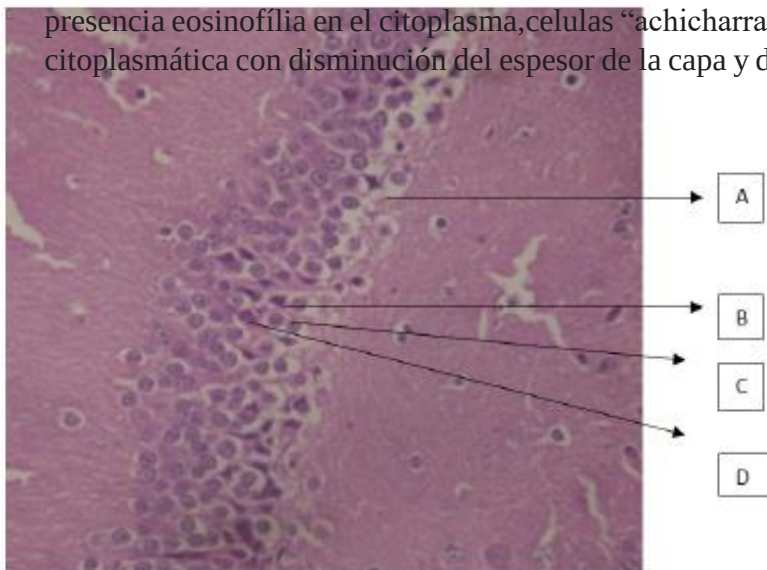


Fig. 13 Giro Dentado del Hipocampo. H-E 40 x. Rata e-SS Control H-E 40 x
A) célula picnótica.
B) célula “naranja”
C) célula ganglionar “normal”.
D) Célula piramidal “normal”.

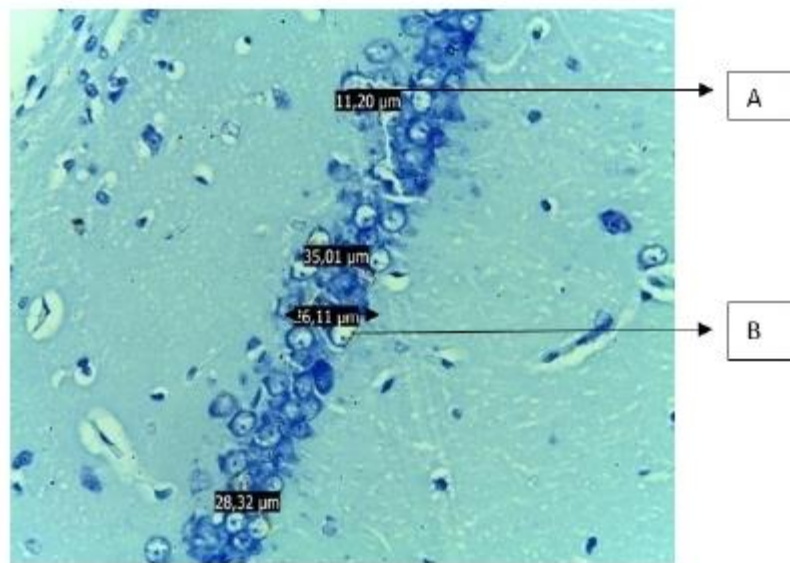


Fig. 14 Capa piramidal de la zona CA1 del Asta de Amón del Hipocampo Nissl 40x.Rata Wistar (control no diabético).
 A) Dispersión, núcleo de célula ganglionar en el límite de la capa piramidal.
 B) Espesor

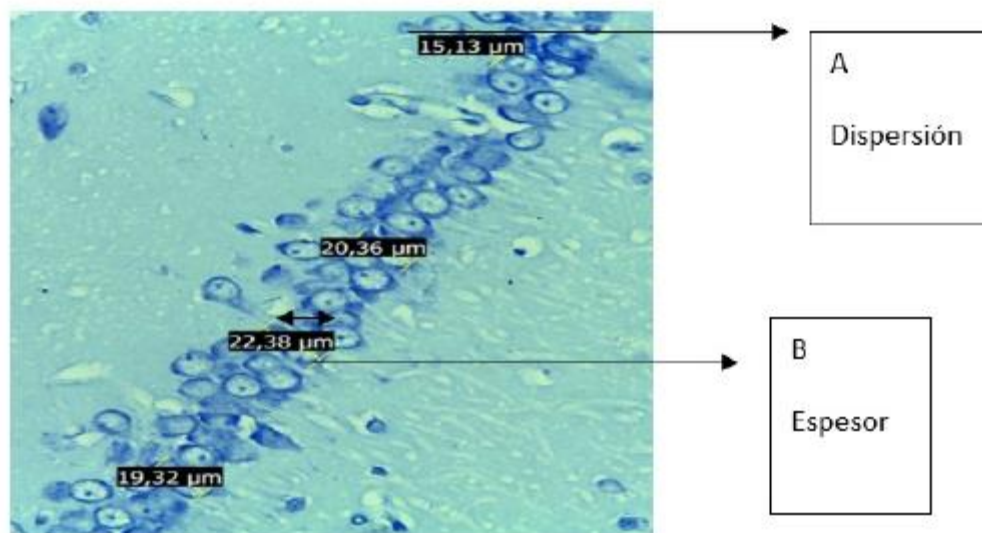


Fig. 15 Capa piramidal de la zona CA1 Hipocampo Nissl 40x.Rata e-SS Control (control diabética). Se observa la dispersión y disminución del espesor de la capa piramidal del hipocampo en las ratas diabéticas comparada con los animales Wistar (no diabéticos) (Fig.24)

Con la técnica de Nissl se analizó la organización “estructural” estudiándose el espesor del estrato piramidal de la zona CA1 (Fig. 24 y 25), midiéndose la distancia en, tres oportunidades por campo, entre las células ganglionares y el paralelismo entre las mismas buscando la presencia de dispersión (A). A nivel de la sustancia blanca se evaluó la presencia de espongirosis, una anomalía histológica consiste en la aparición de pequeñas vacuolas en el citoplasma de las células. El

diámetro de estas vacuolas varia entre las 20 y 200 micras. Las vacuolas se forman en cada capa de la corteza cerebral y ,además, pueden agregarse para dar lugar a grandes vacuolas que distorsionan substancialmente la arquitectura citológica (Fig. 26).

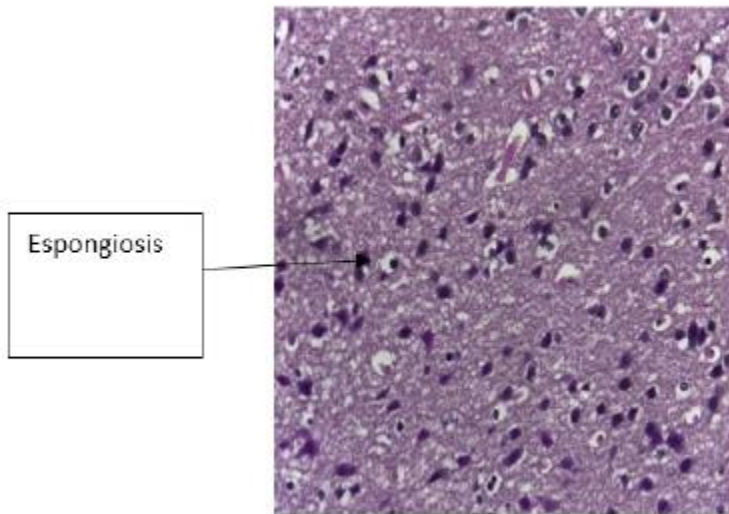


Fig. 16 Sustancia Blanca en la cual se observa espongiosis. H-E 40 x. Rata e-SS

15.10.3.3 Inmunohistoquímica

Se evaluó la expresión del Anticuerpo antisinaptophysin (Dako Lab®) mediante detección inmunohistoquímica a través del sistema biotina-estreptavidina-peroxidasa(DAB) en material del hipocampo incluído en parafina, en cortes de 5 μ m de espesor. Este anticuerpo fue utilizado para estudiar la normalidad o afectación de las sinapsis en el hipocampo(118) (Fig. 27). Tales evaluaciones se realizaron comparando los diversos grupos experimentales con ayuda del atlas de referencia (119 y 120).La tinción con el Ac anti-A β antibody se utilizó para observar depósitos de amiloide (121). El Ac anti-Proteína PG p9.5 (Fig. 28) , se utilizó para estudiar el citoesqueleto de las neuronas e identificarlas en el hipocampo (120) .

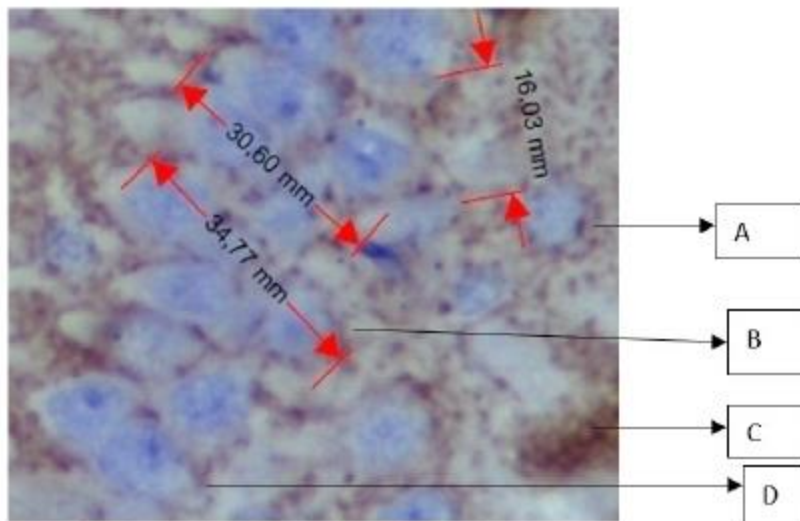


Fig. 17 Capa piramidal de la zona CA1 del Asta de Amón del Hipocampo Ac antisinaptofisina 40x de una rata Wistar (control no diabético)
A)Dispersión espesor de la capa.
B) Espesor de la capa .
C) Ac Antisinaptofisina.
D) Contraste con violeta de cresilo. citoplasmática

15.11 Análisis estadístico:

Los resultados se expresaron como media $\pm$ SEM. Las comparaciones entre los múltiples grupos se realizaron mediante ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis seguido por el test de Dunn. Se utilizó la prueba t de Student apareado para analizar los resultados de OOGT. La significación estadística fue $<0,05$ y INFOSTAT 3.1 y se empleó el software GraphPad Prism 5 para el análisis de las imágenes.

15.12 Resultados

13.12.2.2.3 Cromatografía de Gases (por su importancia se describe primero)

Tras la administración IP de los PUFA's desde el día 40 hasta los 12 meses, las ratas e-SS(diabéticas) en comparación, con Wistar,aumentaron los niveles de MUFA's registrándose una disminución significativa en los PUFA's $\omega 3$ y $\omega 6$ en las ratas e-SS control, como aquellos que recibieron AA. En cambio se obtuvieron valores similares de los perfiles AG comparables a los de las ratas Wistar en los animales tratados con $\omega 3$, con o sin NDGA.

TABLA 2: Perfiles de ácidos grasos totales en plasma.

ACIDO GRASO	Control eSS	$\omega 6$	$\omega 6$ +NDGA	$\omega 3$	$\omega 3$ +NDGA	Wistar
14:0	0,5 $\pm$ 0,1	1,16 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,08	0,7 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 1,3
16:0	14,49 $\pm$ 4,7	32,26 $\pm$ 10,8	26,5 $\pm$ 11,7	15,4 $\pm$ 0,1	18 $\pm$ 8,4	13,4 $\pm$ 6,4
18:0	8,14 $\pm$ 2,9	12,17 $\pm$ 1,7	10,6 $\pm$ 0,4	6 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 1,4	10,9 $\pm$ 1,1
24:0	0,43 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,007	0,2 $\pm$ 0,01	0 $\pm$ 0	1,9 $\pm$ 0,3
Saturados	23,56 * $\pm$ 9,1	45,89 *# $\pm$ 13,82	38,2 *# $\pm$ 12,7	22,2 *# $\pm$ 1,37	25 *# $\pm$ 11,6	27,9 # $\pm$ 10,1
14:1 $\omega 9$	0,34 $\pm$ 0,1	0,58 $\pm$ 0,04	1,1 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,05	1,3 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 0,01
16:1 $\omega 7$	5,18 $\pm$ 4,1	1,66 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 1,3	9,8 $\pm$ 0,3	31 $\pm$ 1,8	1,3 $\pm$ 0,1
18:1 $\omega 9$	21,5 $\pm$ 8,1	14,63 $\pm$ 8,8	13,3 $\pm$ 4,31	22,3 $\pm$ 0,8	13 $\pm$ 1,1	12,1 $\pm$ 8,1
20:1 $\omega 9$	0,31 $\pm$ 0,1	0,34 $\pm$ 0,007	2,2 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,1	0 $\pm$ 0	5,3 $\pm$ 0,4
22:1 $\omega 9$	0,3 $\pm$ 0,3	0,25 $\pm$ 0,006	1 $\pm$ 0,02	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	2,3 $\pm$ 0,1
Monoinsaturados	27,6 * $\pm$ 13	17,46 *# $\pm$ 7,533	24,5 *# $\pm$ 6,43	33,3 # $\pm$ 6,43	45,4 * $\pm$ 3,8	22,5 # $\pm$ 6,81
18:2 $\omega 6$	23,7 $\pm$ 8,8	19,75 $\pm$ 0,08	15,2 $\pm$ 1,7	27,6 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 1,4	17 $\pm$ 9
18:3 $\omega 6$	5 $\pm$ 8,4	1,22 $\pm$ 0,002	1,2 $\pm$ 0,6	0 $\pm$ 0	1,6 $\pm$ 0,05	1,4 $\pm$ 0,02
18:3 $\omega 3$	1,5 $\pm$ 0,6	0,22 $\pm$ 0,001	1,3 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,3	13,6 $\pm$ 1,3	1,5 $\pm$ 0,9
20:2 $\omega 6$	0,2 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,005	1,2 $\pm$ 0,06	0,2 $\pm$ 0,02	0 $\pm$ 0	3,3 $\pm$ 0,3
20:3 $\omega 3$	1,2 $\pm$ 0,7	0,08 $\pm$ 0,01	1,5 $\pm$ 1	8 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,2
20:4 $\omega 6$	9,2 $\pm$ 3,1	9,2 $\pm$ 0,3	6,1 $\pm$ 1	0,8 $\pm$ 0,02	1,7 $\pm$ 0,3	16,2 $\pm$ 3,4
20:4 $\omega 3$	0,1 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,01	0 $\pm$ 0	2,3 $\pm$ 0,05	0 $\pm$ 0	3,7 $\pm$ 0,2
22:6 $\omega 3$	0,0 $\pm$ 0	0,2 $\pm$ 0,01	1,1 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,01	5 $\pm$ 0,4
22:5 $\omega 3$	1,1 $\pm$ 1,3	1,13 $\pm$ 0,01	2,3 $\pm$ 0,05	1,4 $\pm$ 0,05	3,1 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,1
PUFA's $\omega 3$	4 * $\pm$ 2,9	1,83 $\pm$ 0,058	6,2 $\pm$ 1,63	15,1 $\pm$ 0,81	19,3 * $\pm$ 2,42	16,4 # $\pm$ 1,8
PUFA's $\omega 6$	38,2 $\pm$ 14,4	30,37 *# $\pm$ 0,39	23,7 # $\pm$ 4,36	29 # $\pm$ 0,14	12 # $\pm$ 1,75	38 # $\pm$ 12,72
Poliinsaturados Totales	42,2 $\pm$ 17,3	32,2 $\pm$ 0,423	29,1 $\pm$ 5,99	44 $\pm$ 0,95	31,1 $\pm$ 4,17	54,3 $\pm$ 14,52

15.12.1 Marcadores Clínicos

15.12.1.1 Peso Corporal

En la etapa de post-destete (45 días de edad), las ratas e-SS mostraron un mayor peso en el primer mes en comparación con el grupo Wistar. Sin embargo todos los grupos alcanzaron un peso similar al año de estudio. Es importante destacar que no se observó obesidad en ninguno de los grupos.

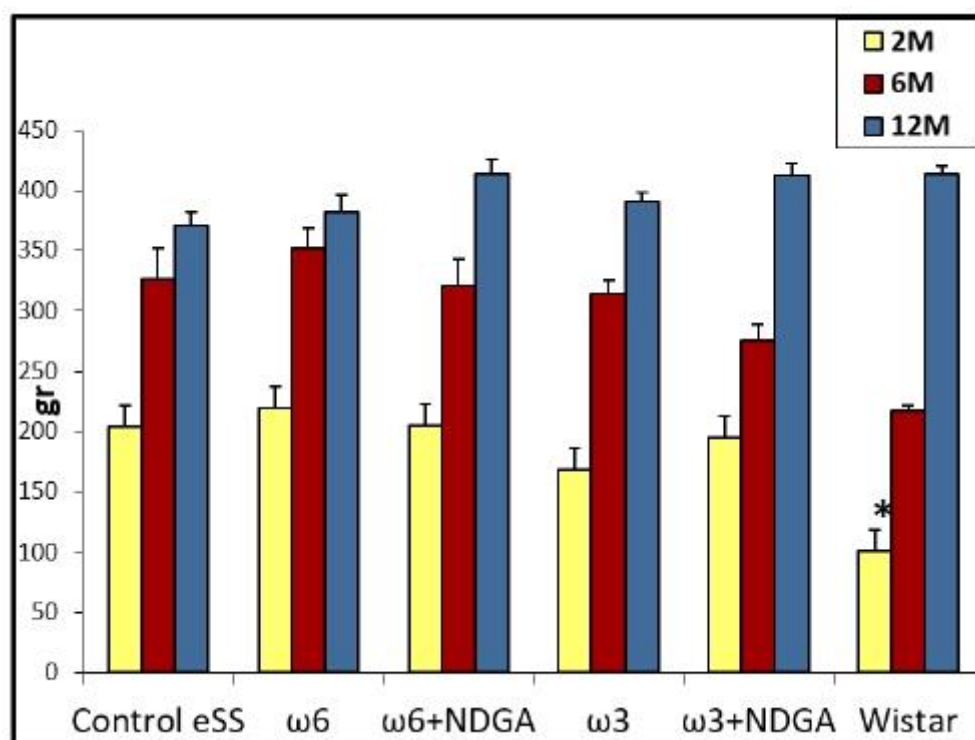


Fig. 19: Peso de los animales a los 45 días, 6 y 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica la diferencia significativa, $p < 0.05$.

15.12.1.2 Estudio de la conducta animal “Hole Board Test” o Test del Hueco

Las pruebas cognitivas se realizaron en 20 animales de cada grupo a los 6 meses y en 18 animales de cada grupo a los 12 meses sobre un total de 20 por cada grupo e-SS y 38 del grupo Wistar. Los exámenes de comportamiento mostraron una mayor actividad motora en el grupo e-SS a los 6 meses comparado con las ratas Wistar (control sano).

A los 12 meses estos parámetros se modificaron pues los animales e-SS control (sin tratamiento), tuvieron un peor desempeño que los animales Wistar (control no diabético). En cambio los grupos de animales diabéticos que recibieron NDGA + $\omega 6$, NDGA + $\omega 3$, o solo $\omega 3$, tuvieron un desempeño más parecido a las ratas Wistar (control no diabético) (Fig.30). Al observar las actividades de búsqueda específica compatible con una salida de escape, como lo es el “Head-Deep”, en el cual el animal introduce la cabeza en un hueco de la base de la caja, se registró un comportamiento similar al ítem “Movimiento”. Lo cual también se pudo observar al estudiar el parámetro “Rear”, observándose una creciente dificultad en todos los animales aún los Wistar pero significativamente mayor en los grupos e-SS control (sin tratamiento) y al grupo $\omega 6$ probablemente asociada al envejecimiento. Los grupos que recibieron NDGA + $\omega 6$, NDGA + $\omega 3$, o solo $\omega 3$, tuvieron un desempeño más semejante al de las ratas Wistar.

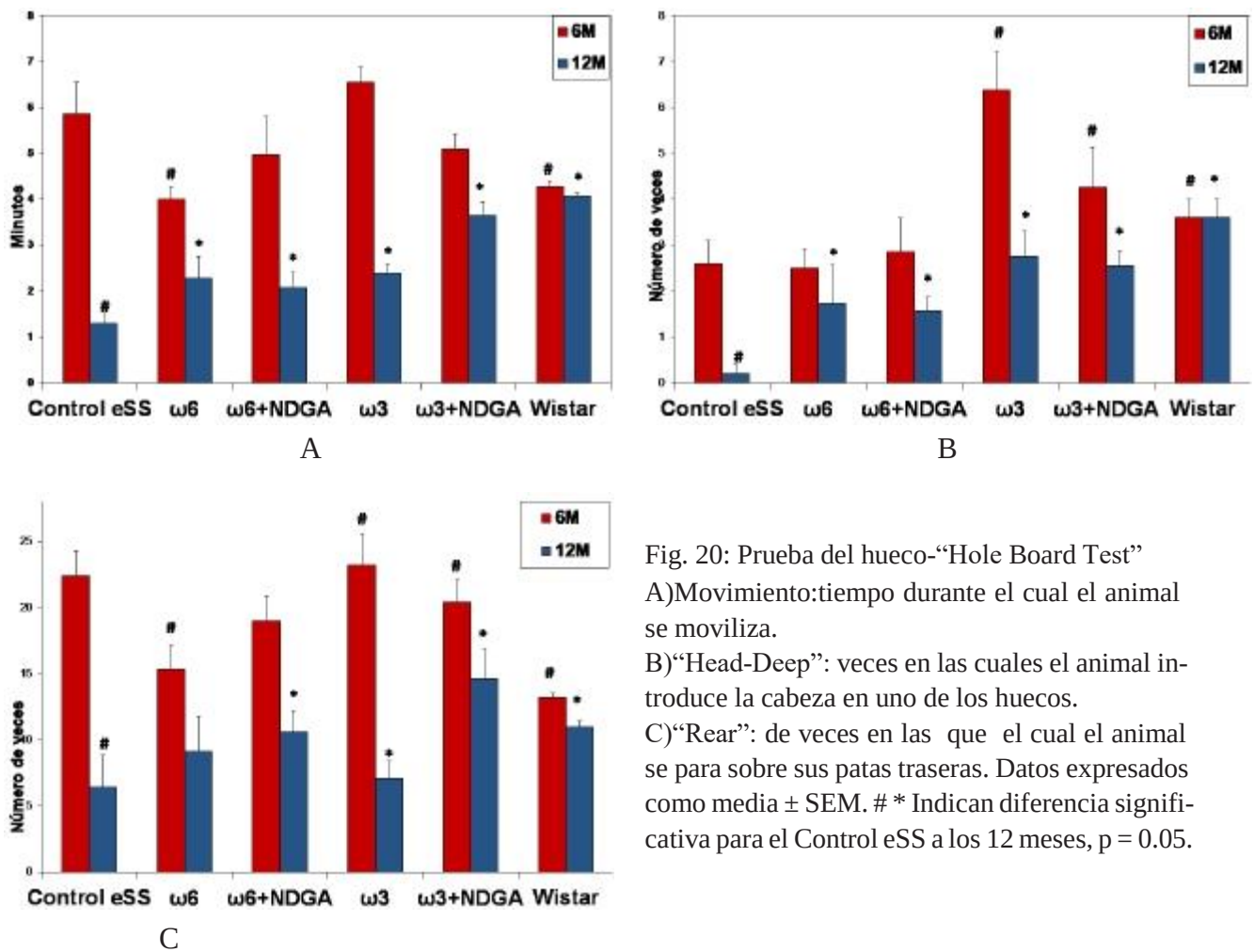


Fig. 20: Prueba del hueco-"Hole Board Test"
A) Movimiento: tiempo durante el cual el animal se moviliza.
B) "Head-Deep": veces en las cuales el animal introduce la cabeza en uno de los huecos.
C) "Rear": de veces en las que el animal se para sobre sus patas traseras. Datos expresados como media $\pm$ SEM. # * Indican diferencia significativa para el Control eSS a los 12 meses, $p = 0.05$.

15.12.1.3 Estudio de Diagnóstico por imágenes Tomografía Axial Computada (TAC)

Heterogeneidad en la sustancia blanca Los animales que recibieron NDGA + $\omega 6$ o NDGA + $\omega 3$, o solo $\omega 3$, mostraron imágenes más parecidas a las ratas Wistar (control sano, imágenes homogéneas)

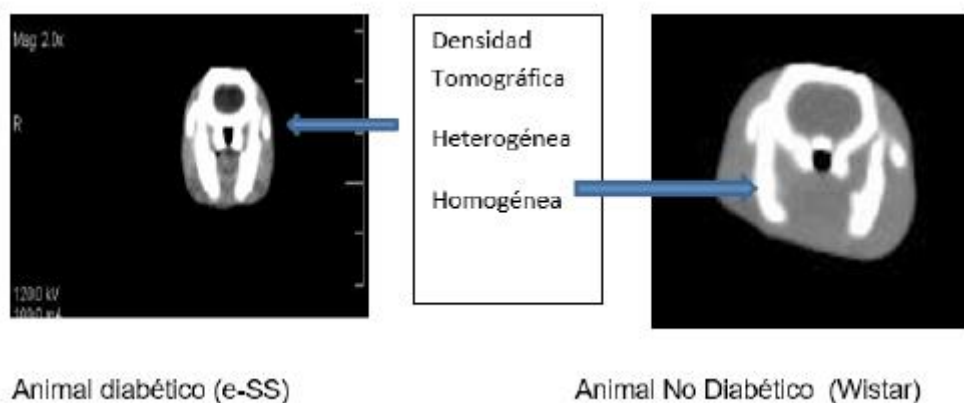


Fig. 21: TAC Imágenes y su análisis, se observa pérdida de la homogeneidad tisular a los 12 meses, evidente en el grupo e-SS control (sin tratamiento). Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indican la diferencia significativa con el grupo control eSS, $p \leq 0.05$

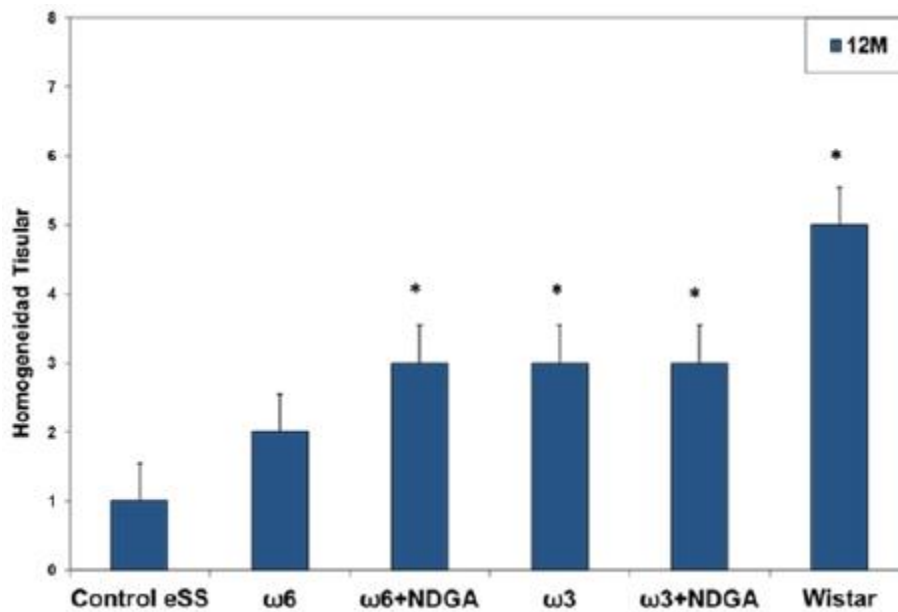


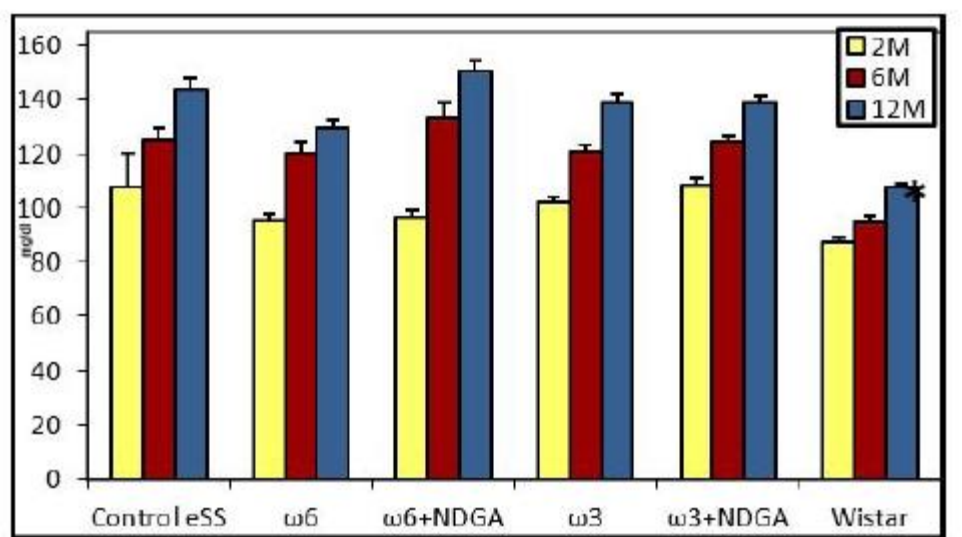
Fig. 21: TAC Imágenes y su análisis, se observa pérdida de la homogeneidad tisular a los 12 meses, evidente en el grupo e-SS control (sin tratamiento). Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indican la diferencia significativa con el grupo control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2 Determinaciones Bioquímicas:

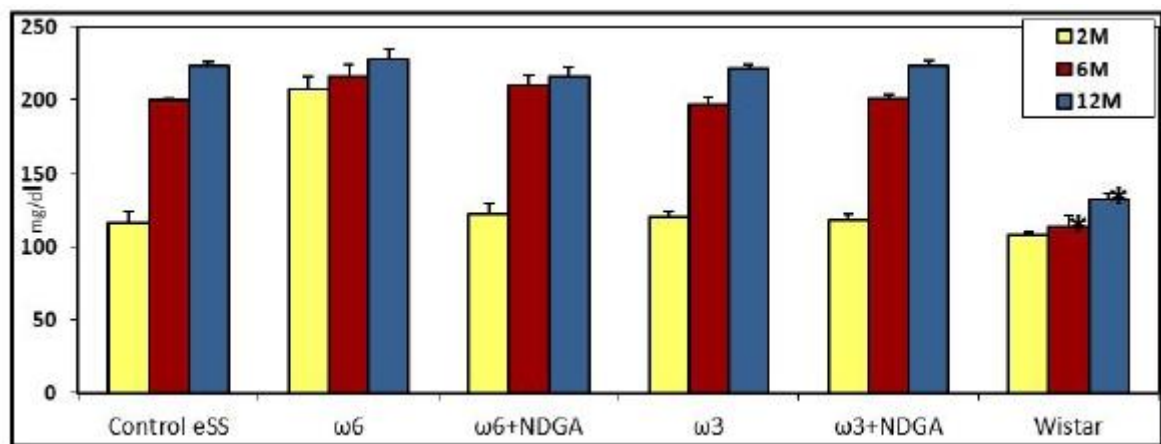
15.12.2.1 Parámetros relacionados con la glucemia

15.12.2.1.1 Glucemia en Ayunas y 15.12.2.1.2 Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)

En las ratas e-SS se observó glucemia en ayunas y postprandial normal a los dos meses de edad y valores anómalos, compatibles con la condición de diabetes en el 60 mes. Dichos valores plasmáticos se mantuvieron elevados hasta el final del experimento a los 12 meses. No hubo diferencias estadísticas asociadas a los tratamientos efectuados entre los grupos diabéticos. La glucemia en ayunas del grupo Wistar (control no diabético) se mantuvo en rangos normales que oscilaron entre 80 y 100 mg/dl a lo largo del período experimental (Fig. 22).



A



B

Fig. 22: Dosaje de la Glucemia. PTOG de los animales a los 2, 6 y 12 meses.

A) Glucemia en ayunas, B) Glucemia postprandial.

Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indican diferencia significativa para el Control eSS, $p \leq 0.05$.

15.12.2.1.3 Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

En las ratas e-SS se observaron valores de HbA1c compatible con diabetes en el 60 mes alcanzando valores de 7.8 a 8 mg/dl que se mantuvieron hasta finalizado el experimento a los 12 meses. No hubo diferencias entre los diferentes tratamiento realizados a los grupos diabéticos. El grupo Wistar se mantuvo en un rango normal de 5 mg/dl a lo largo de todo el experimento (Fig.32).

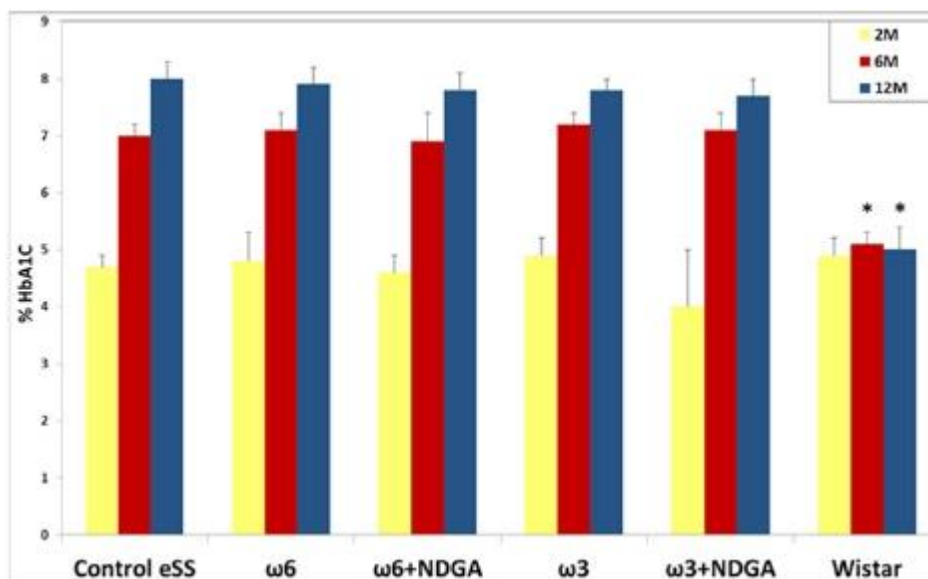


Fig.23: Dosaje de HbA1c. expresada como media $\pm$ SEM.

* Indica diferencia significativa para el Control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2.2 Parámetros relacionados con el metabolismo lipídico

15.12.2.2.1Trigliceridemia

Todos los grupos estudiados tuvieron valores normales cercanos a los 120 mg/dl hasta los 45 días de edad. Los animales diabéticos a los 6 meses de edad estos valores se incrementaron a valores patológicos que superaron los 200mg/dl. Se pudo observar una diferencia no significativa entre los

diferentes tratamientos. Así, los animales tratados con $\omega 3$ mostraron valores de 200 a 230mg/dl llegando a 250mg/dl en las ratas control(sin tratamiento) y se mantuvieron elevados hasta los 12 meses en que finalizó el experimento. El grupo Wistar se mantuvo durante toda la experiencia en valores normales que oscilaron entre 80 y 120mg/dl (Fig.24).

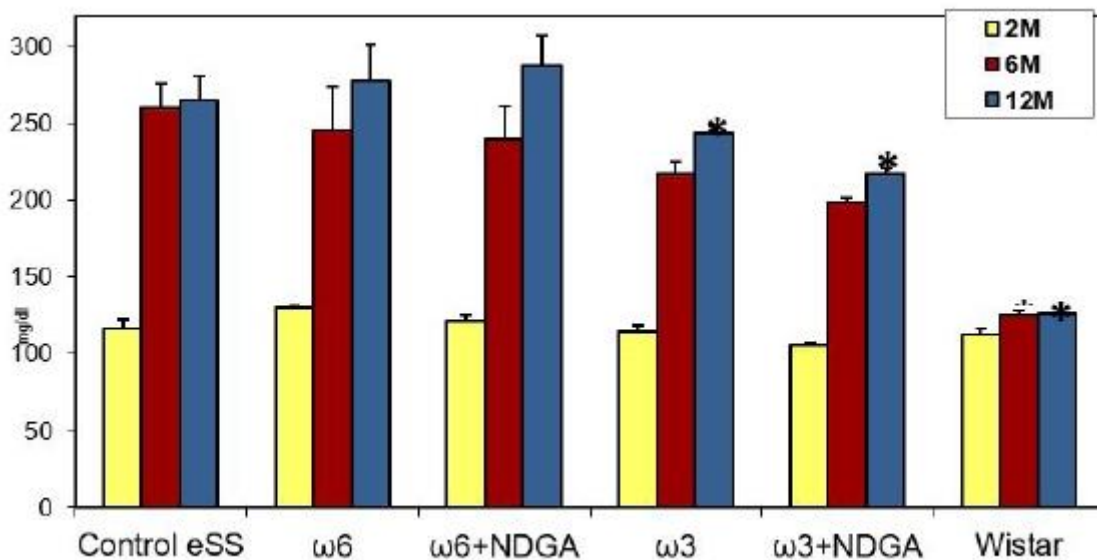


Fig. 24: Dosaje de los Triglicéridos plasmáticos. A los 2, 6 y 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indican diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2.2.2 Colesterolemia (Col)

Los valores plasmáticos de Col total se mantuvieron dentro de valores que oscilaron entre 90 y 120 mg/dl en todos los grupos sin diferencias significativas entre ellos (Fig.25).

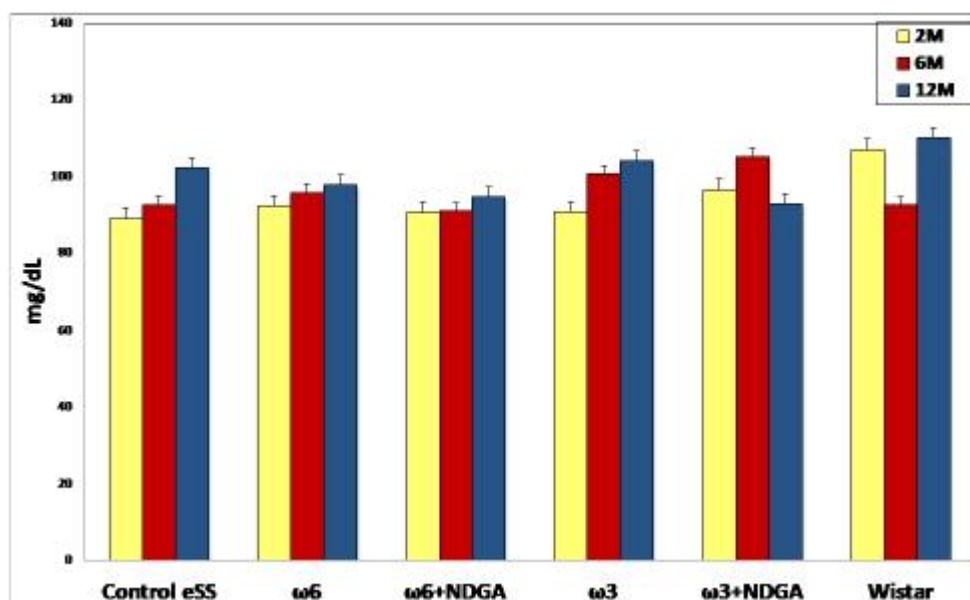


Fig. 25. Dosaje del Colesterol Total. A los 2, 6 y 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indican diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2.3 Parámetros relacionados con la inflamación

15.12.2.3.1 Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR)

En este trabajo se consideró que los valores normales de PCR en las ratas son normales hasta 3.0mg/L (121). Se observó que a los 12 meses los niveles plasmáticos de PCR se incrementaron significativamente ($p < 0,05$) en las ratas e-SS en comparación con las Wistar. Los grupos que recibieron NDGA+ $\omega 6$ o NDGA+ $\omega 3$ o solo $\omega 3$, mostraron valores más bajos de PCR que los no tratados, especialmente cuando recibieron NDGA+ $\omega 3$. Las ratas Wistar mostraron valores normales en todo el experimento (Fig.26).

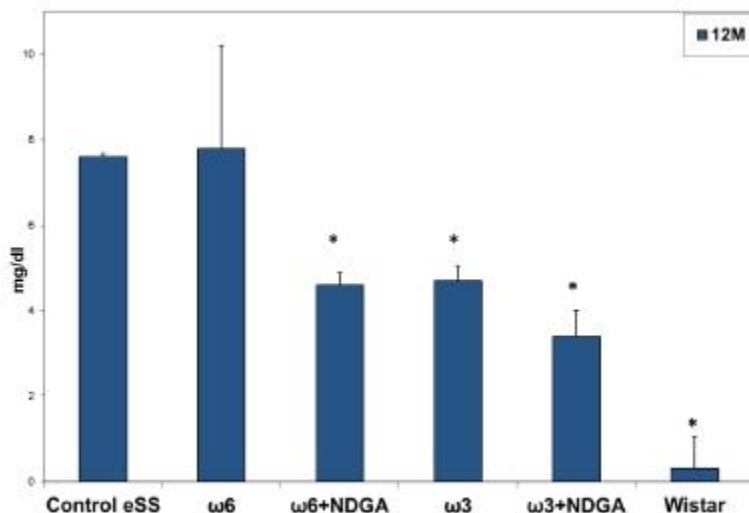
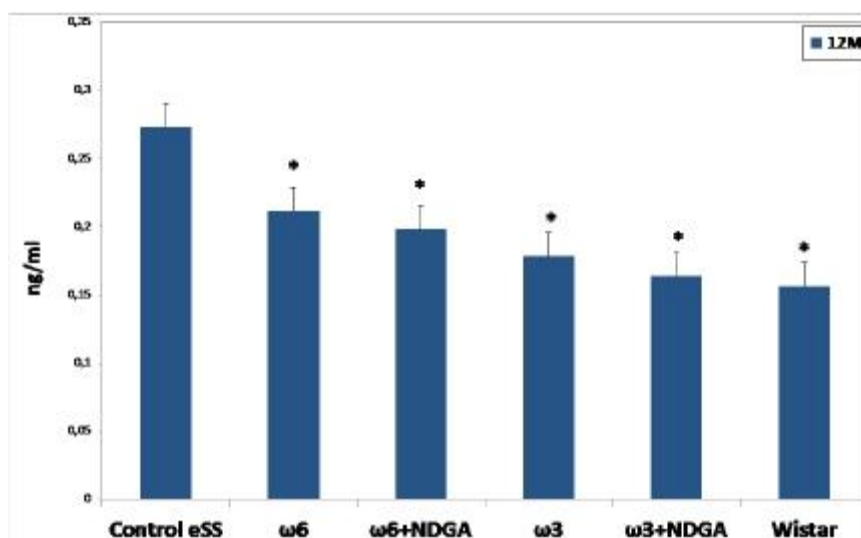


Fig. 26: Los niveles de PCR plasmática de los animales a los 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2.3.2 y 13.12.2.3.3 IL-6 en Plasma e Hipocampo

En el análisis realizado a los 12 meses, tanto en plasma (medida por ELISA) como en hipocampo (medida por PCR) los valores de IL-6 hallados fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) que en los grupos e-SS control y en los que recibieron sólo $\omega 6$, o $\omega 3$. En cambio dichos niveles fueron menores en los tratados con NDGA. En las ratas Wistar (control sano) se observaron los valores más bajos, considerados normales (Fig. 27).

A



B

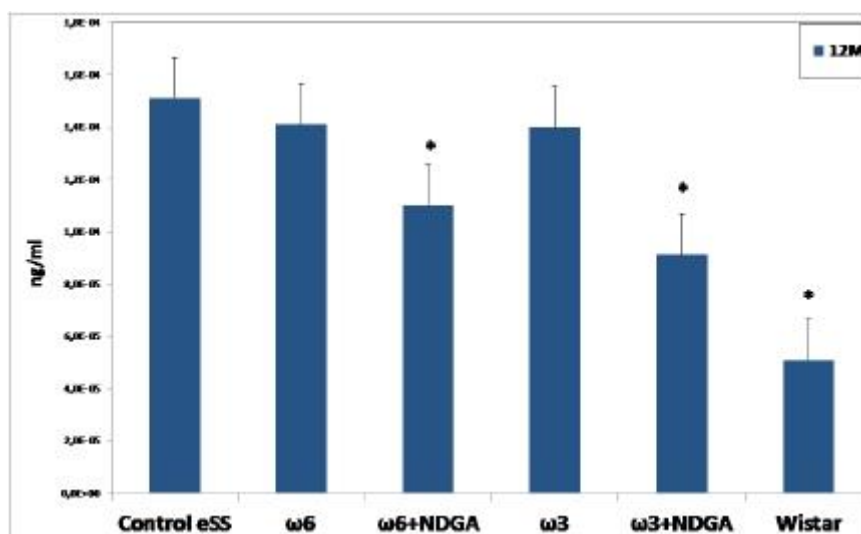


Fig. 27. Niveles de IL-6 en Plasma e Hipocampo. A) IL-6 plasmática.

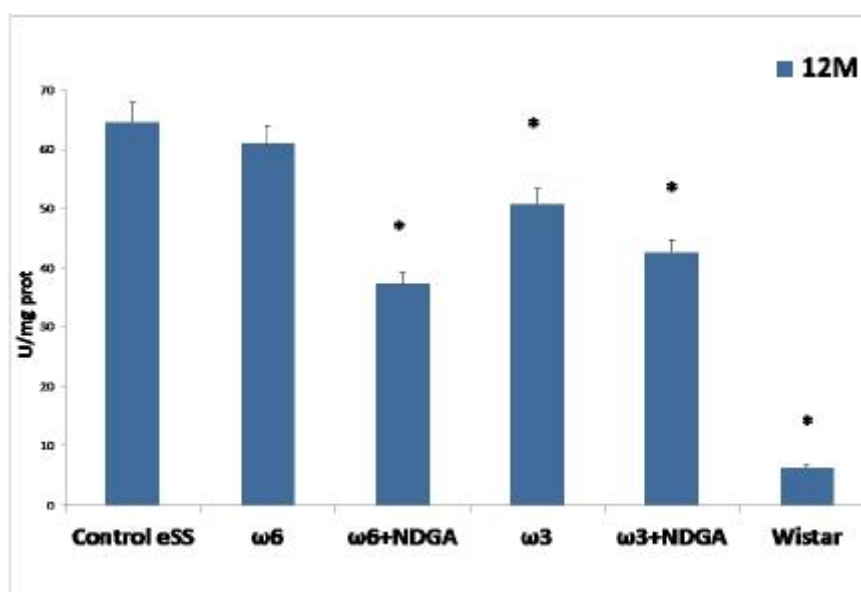
B) IL-6 Hipocampo de los animales a los 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM.

* Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2.4 Parámetros relacionados con estrés oxidativo

15.12.2.4.1 y 15.12.2.4.2 Actividad de Gama Glutamyltranspeptidasa (GGT) en Plasma y tejido Cerebral

Las ratas e-SS a los 12 meses mostraron altos niveles de GGT en plasma y tejido cerebral. En contraste en el plasma de los animales tratados con NDGA hubo disminución de los valores de GGT en relación con los animales control, acercándose a los valores observados de las ratas Wistar (control no diabético). En el tejido cerebral sólo el grupo tratado con $\omega 3$ + NDGA presentó una disminución significativa ($p < 0.05$) de la actividad de la GGT, presentando el grupo Wistar los valores más bajos (Fig. 28).



A

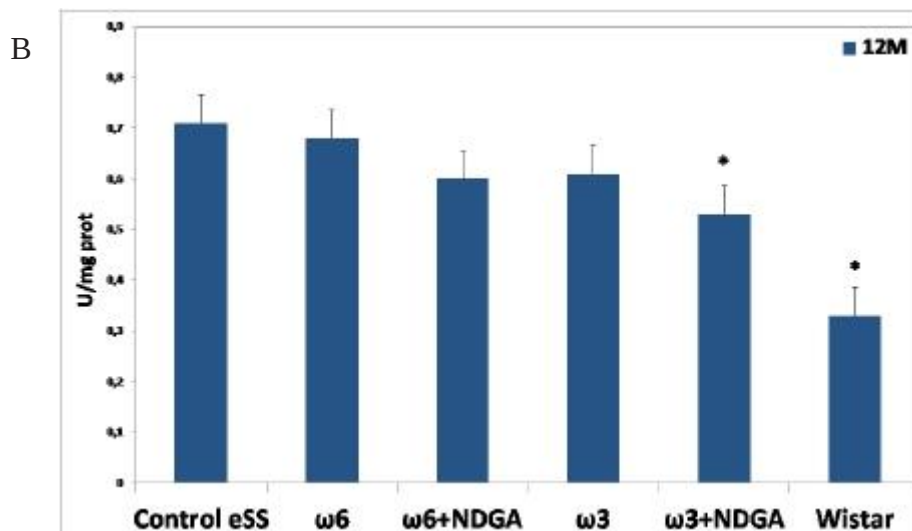
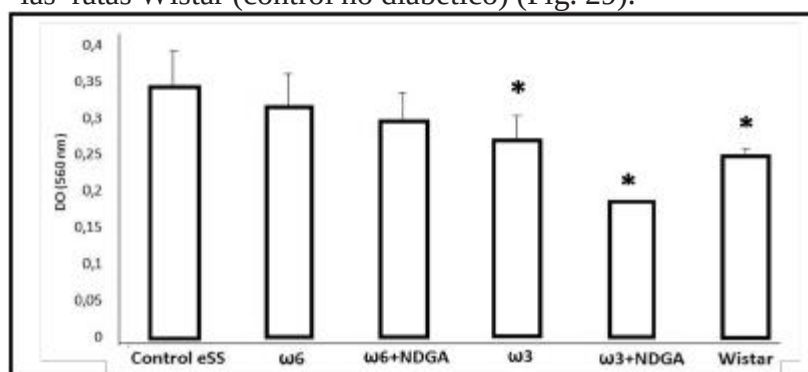


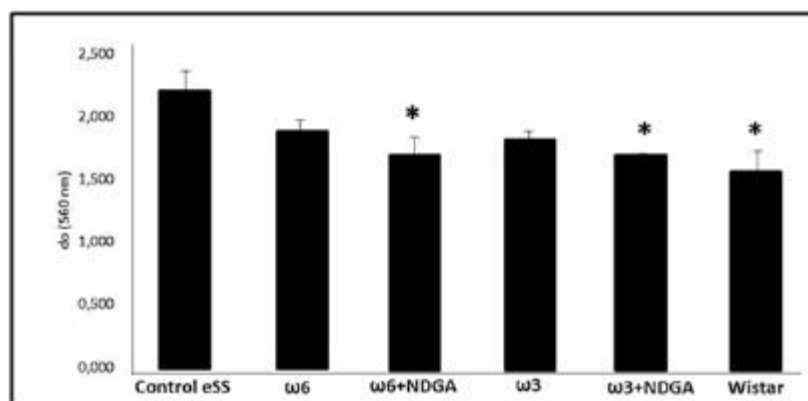
Fig. 28: Actividad de GGTP. (A) el plasma y (B) en tejido cerebral de los animales a los 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control e-SS, $p \leq 0.05$

15.12.2.4.3 y 15.12.2.4.4 Lipoperóxidos e Hidroperóxidos plasmáticos

Las ratas e-SS, a los 12 meses tienen altos niveles de lipoperóxidos e hidroperóxidos en plasma. En los animales tratados con NDGA + $\omega 6$ o NDGA + $\omega 3$, ó solo $\omega 3$, se registró una disminución de los valores en relación con los animales control, acercándose los mismos a los registrados en las ratas Wistar (control no diabético) (Fig. 29).



(A)



(B)

Fig. 29:
A) Actividad de los Lipoperóxidos
B) Actividad de los Hidroperóxidos en el plasma de los animales a los 12 meses. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control e-SS, $p \leq 0.05$.

15.12.2.5 Parámetros relacionados con apoptosis

15.12.2.5.1 Citometría de Flujo en tejido de hipocampo

Las ratas e-SS control mostraron a los 12 meses en hipocampo valores de recuento de apoptosis significativamente mayores a la cuantificación observada en los otros grupos. Los grupos Wistar (control no diabético) y $\omega 3$ mostraron los recuentos más bajos de apoptosis ($p < 0,05$) (Fig. 30).

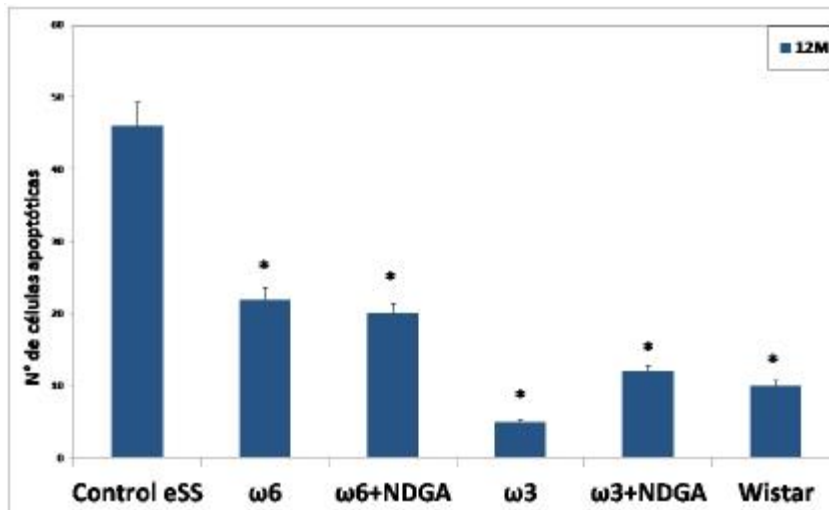


Fig. 30: Recuento de Apoptosis por Citometría de Flujo en hipocampo a los 12 meses de edad. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica una diferencia significativa para el grupo control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.2.5.2 Técnica del TUNEL en Hipocampo

Se realizó a los 12 meses y se buscó visualizar la presencia de apoptosis en hipocampo, analizarla con el software GraphPad Prism 5 para compararla con el estudio de citometría de flujo. Como se puede observar en las (Fig.40y 41), las ratas e-SS control(sin tratamiento) son las que presentan significativamente mayores registros de apoptosis comparado con los otros grupos. Se destaca que los animales Wistar(control sano) también presentan apoptosis, si bien en mucho menor grado que los animales e-SS sin tratamiento.

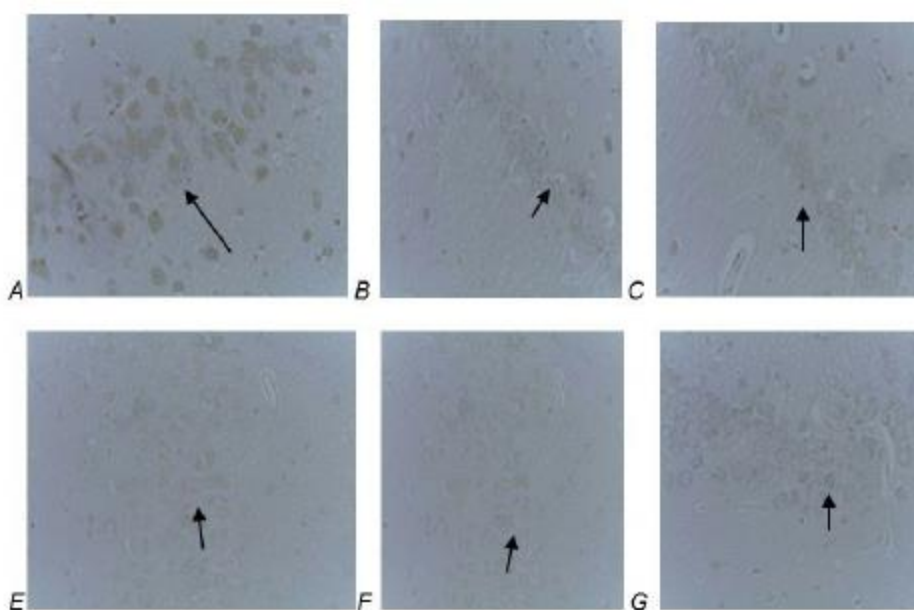


Fig. 31 Estudio de la apoptosis mediante la técnica del TUNEL en Hipocampo. A) Control e-SS (sin tratamiento), B) $\omega 6$, C) NDGA+ $\omega 6$, D) $\omega 3$, E) NDGA+ $\omega 3$ y F) Wistar (control no diabético).

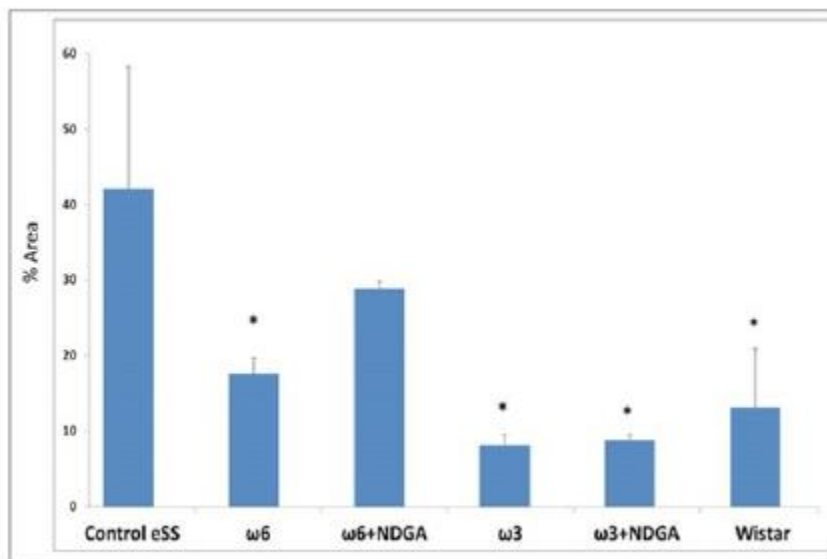


Fig. 32 Análisis de la presencia de células apoptóticas. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.3 Estudios Morfológicos y Morfométricos

15.12.3.1 Estudio Histopatológico de la Sustancia Blanca

Al examen histopatológico con H-E, las ratas e-SS control diabética evidenciaron severas lesiones compatibles con espongiosis significativamente mayores que los recuentos observados en los otros grupos de animales e-SS. El grupo Wistar no presentó espongiosis (Fig. 33).

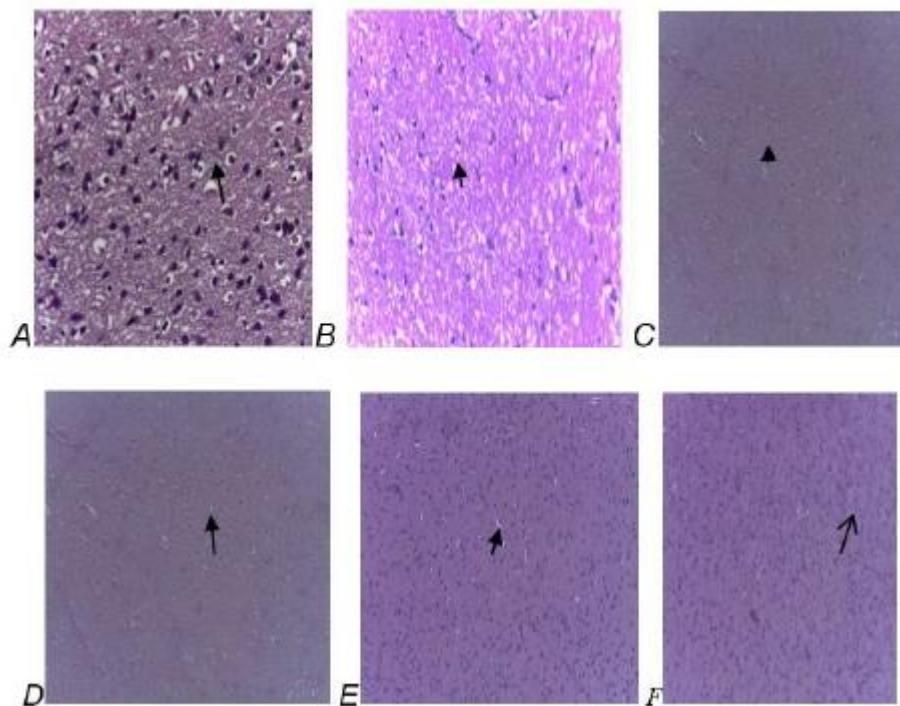


Fig. 33 Imágenes de la Sustancia Blanca H-E 40 x. Espongiosis ($\rightarrow$)
A) Control e-SS, B) $\omega 6$, C) NDGA+ $\omega 6$, D) $\omega 3$, E) NDGA+ $\omega 3$ y F) Wistar (control no diabético)

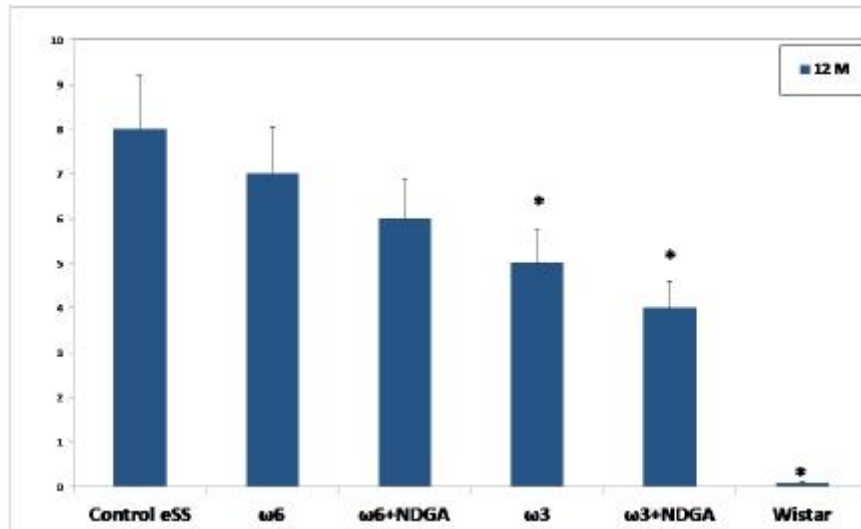


Fig.34 Análisis Colorimétrico software Graph Pad Prism 5 sobre una escala arbitraria. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.3.2 Estudio Histopatológico de la zona CA1 del Hipocampo

El examen del espesor y dispersión celular en la zona de CA1 y del Giro Dentado del hipocampo mediante la observación a 40x de preparados teñidos con H-E y Nissl mostró que las ratas e-SS control evidenciaron lesiones compatibles con ED. En el grupo de animales e-SS el daño tisular, la disminución del espesor y la dispersión fueron estadísticamente mayores ($p < 0,05$), que en el grupo Wistar (Fig.33, 34 y 35) en el cual no se observan lesiones anatómopatológicas Wistar. Los animales tratados con $\omega 3$ y NDGA+ $\omega 3$ presentaron resultados que mostraron lesiones estadísticamente menores que el grupo e-SS control o los tratados con $\omega 6$ o NDGA+ $\omega 6$

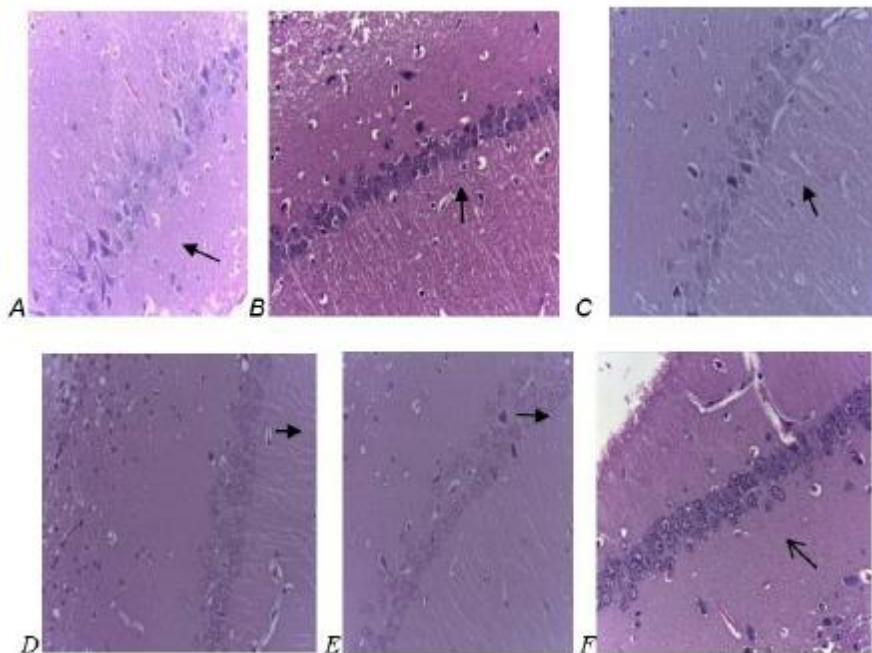


Fig. 35 Hipocampo Zona CA1 H-E 40 x. Lesión neuronal ($\rightarrow$)
A)Control e-SS, B) $\omega 6$, C) NDGA+ $\omega 6$, D) $\omega 3$, E) NDGA+ $\omega 3$ y F) Wistar.

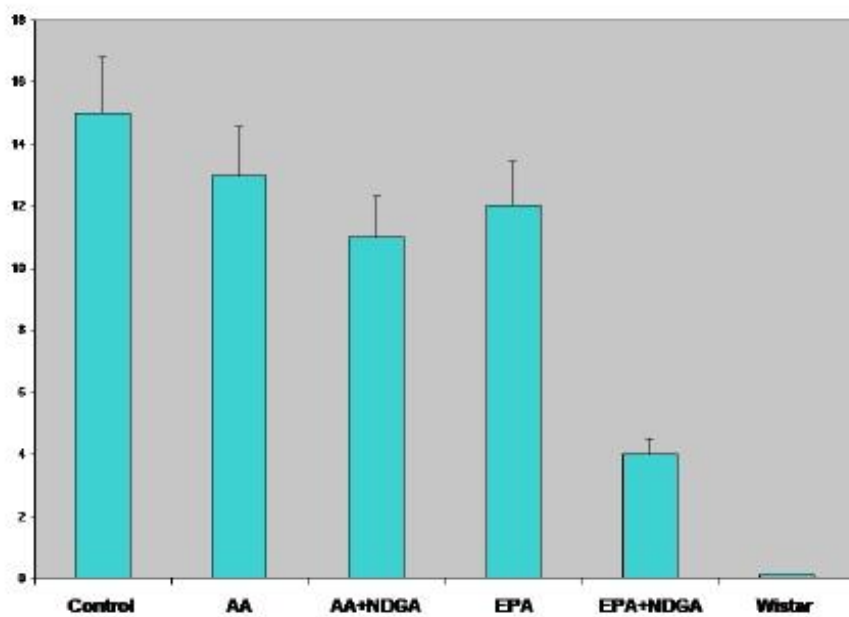


Fig. 36 Análisis Colorimétrico en base al software GraphPad Prism 5. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.3.3 Estudio Histopatológico de la zona CA1 del Hipocampo

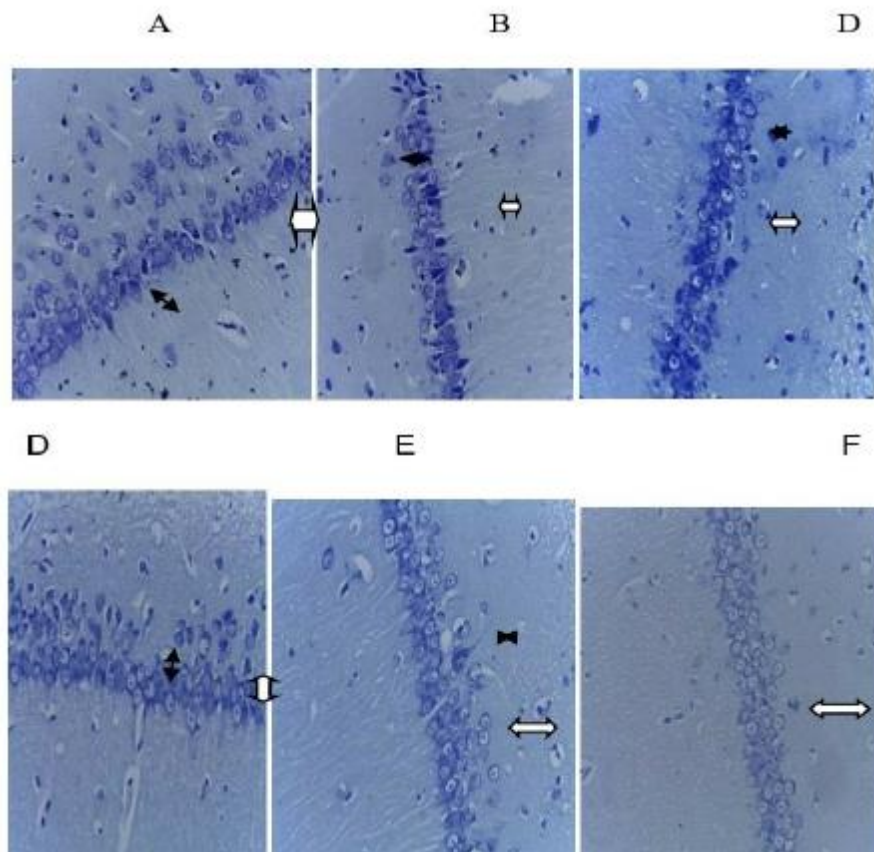


Fig. 37 Zona CA1 del Hipocampo. Dispersión (↔) Espesor (↔) Nissl 40x. A) Control e-SS (sin tratamiento), B) $\omega 6$, C) NDGA+ $\omega 6$, D) $\omega 3$, E) NDGA+ $\omega 3$, F) Wistar. Análisis de la capa piramidal de la Zona CA1 del Hipocampo. A) Dispersión. B) Espesor. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

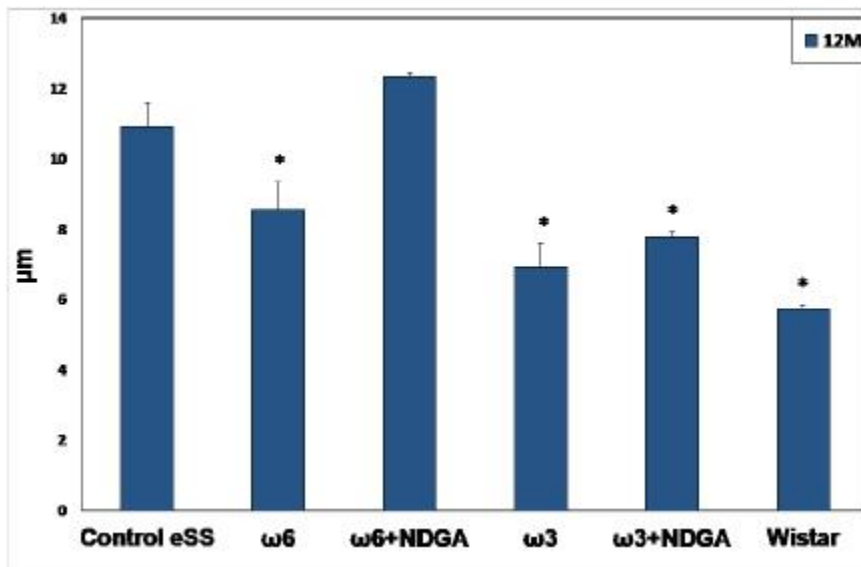


Fig. 38 Análisis Colorimétrico en base al software GraphPad Prism 5 de la dispersión y el espesor de la zona CA1 del Hipocampo. Datos expresados como media $\pm$ SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$

15.12.3.4 Estudio Histopatológico del Giro Dentado

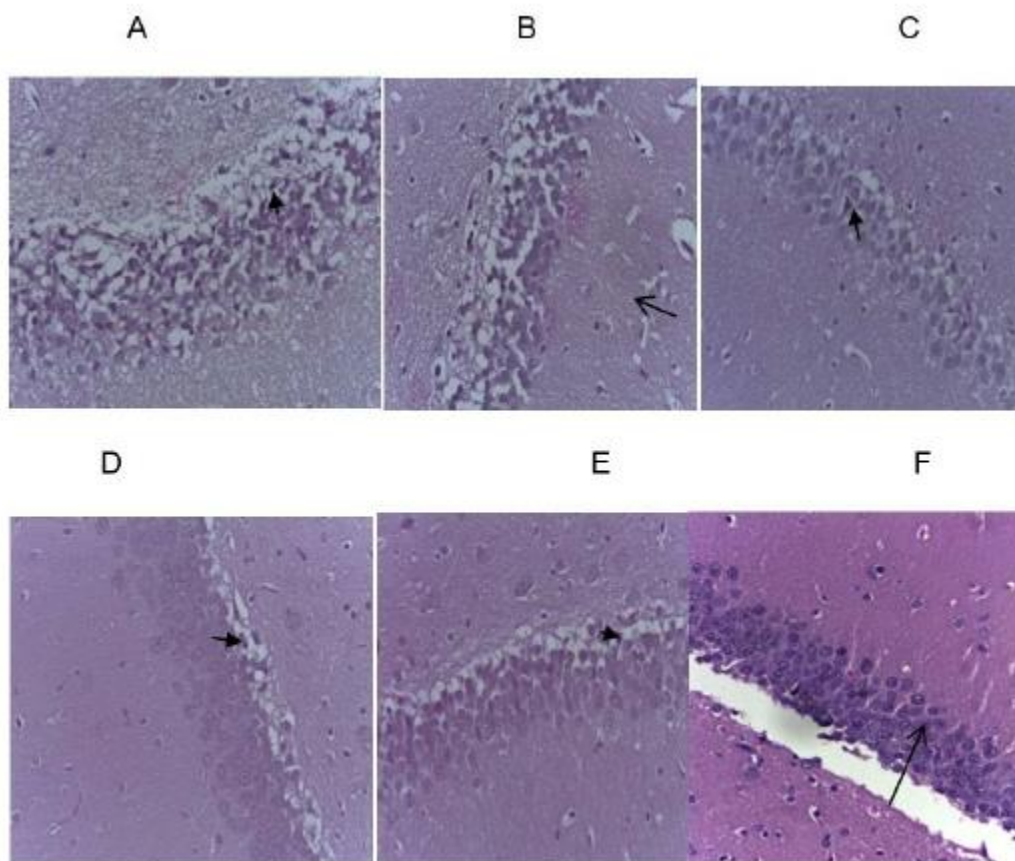


Fig. 39 Giro Dentado. Imágenes de lesión neurol ($\rightarrow$) H-E40x A) Control e-SS (sintratamiento), B) $\omega 6$, C) NDGA+ $\omega 6$, D) $\omega 3$, E) NDGA+ $\omega 3$, F) Wistar (control no diabético)

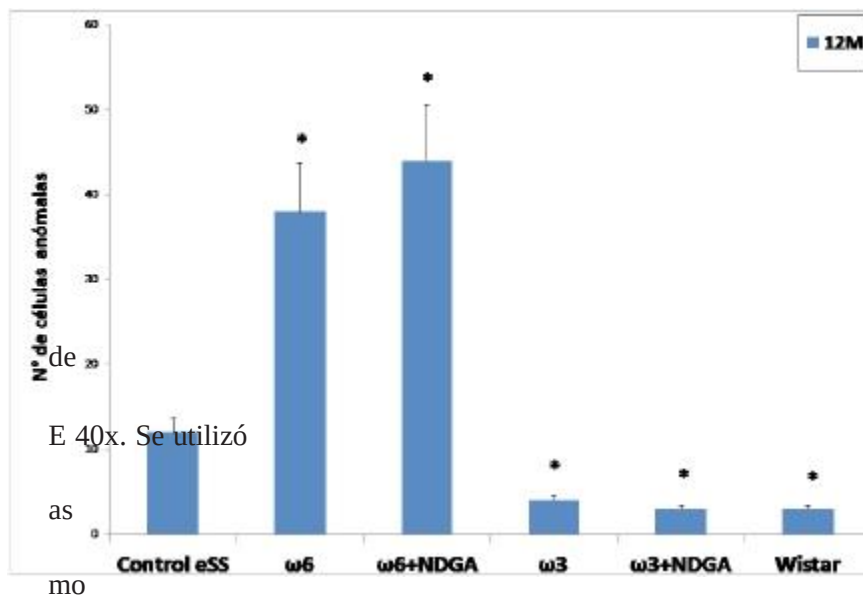


Fig. 40 Giro Dentado. Imágenes de
lesión neuronal H-E 40x. Se utilizó
el software ImageJ para realizar las
mediciones. Datos expresados como
media ± SEM.
* Indica diferencia significativa para
el control eSS, $p \leq 0.05$.

15.12.3.5 Inmunohistoquímica Marcación de Sinaptofisina

Detección de sinaptofisina efectuada a los 12 meses en la zona CA1 del hipocampo los animales sin tratamiento (e-SS control) mostraron significativamente ($p < 0,05$) menos inmunomarcación con Ac antisinaptofisina en relación al grupo Wistar (control no diabético), así como con respecto a los grupos tratados con NDGA + ω6 y NDGA + ω3, o solo ω3 ($p < 0,05$) (Fig. 41).

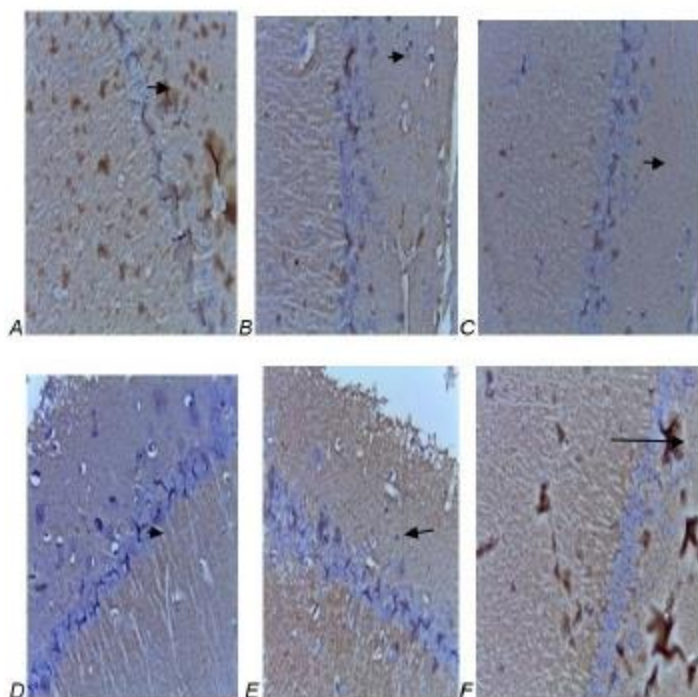


Fig. 41a. Inmunomarcación Ac anti sinaptofisina (→). Zona CA1 del Hipocampo A) Control e-SS(sintratamiento), B) ω6, C) ω6+NDGA, D) ω3, E) ω3+NDGA y F) Wistar (control no diabético). Se utilizó el software ImageJ para realizar las mediciones. Datos expresados como media ± SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$.

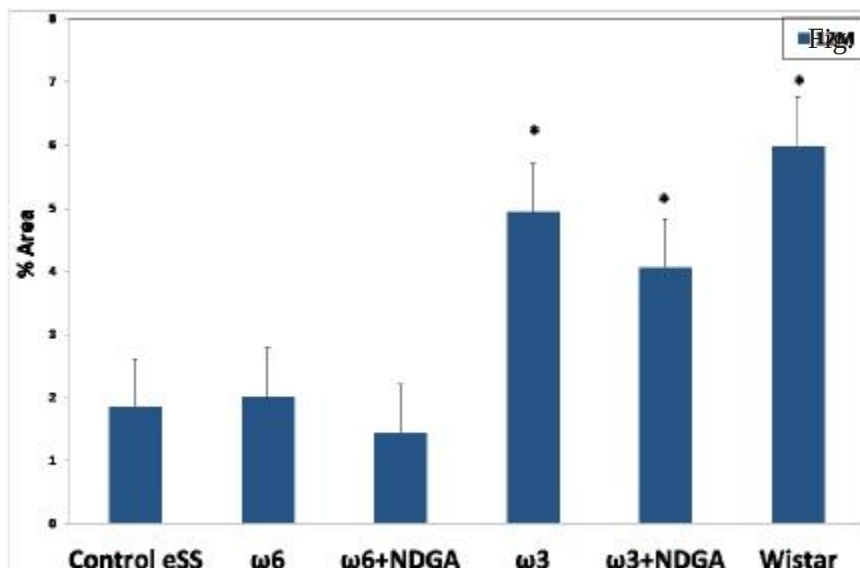


Fig. 41b. Inmunomarcación Ac anti sinaptofisina (→). Zona CA1 del Hipocampo
 A) Control e-SS(sintratamiento), B) ω6, C)ω6+NDGA, D)ω3, E) ω3+NDGA y F) Wistar (control no diabético). Se utilizó el software ImageJ para realizar las mediciones. Datos expresados como media ± SEM. * Indica diferencia significativa para el control eSS, $p \leq 0.05$.

15.12.4 Sobrevida

Estas observaciones se describen al final como hallazgo adicional ya que se observó en aquellos animales que no fueron sacrificados para otras observaciones.

El grupo e-SS control (diabéticas sin tratamiento) mostró una supervivencia significativamente menor al grupo Wistar (control no diabético) y que los animales tratados con ω6 + NDGA, ω3 y ω3 + NDGA o ($p < 0,05$) que alcanzaron los 30 meses de vida.

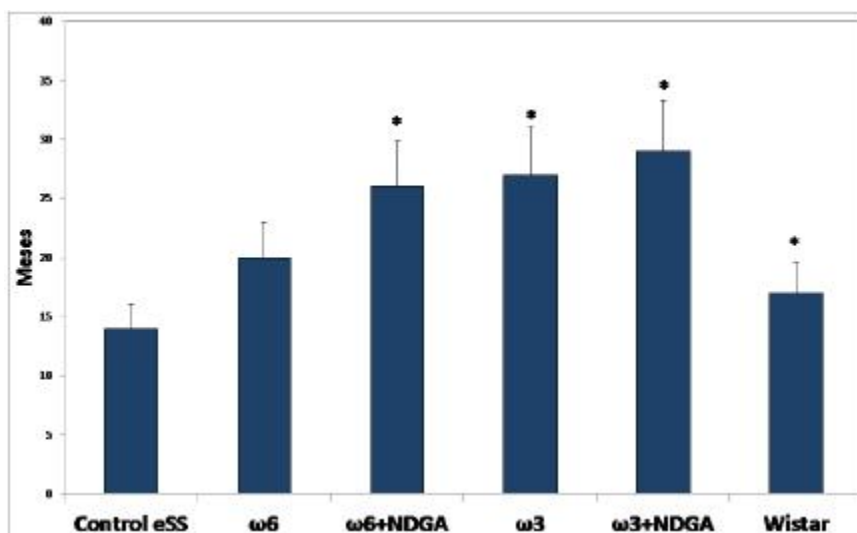


Fig. 42: Sobrevida Los tiempos de supervivencia de las cohortes de animales. Datos expresados como media ± SEM. * Indica la diferencia significativa, $p \leq 0.05$

15.13 Discusión

La DM2 es una enfermedad plurimetabólica ocasionada por la falta o utilización inadecuada de insulina, asociada a un proceso inflamatorio crónico. Su etiopatogenia se asocia con glicolipotoxicidad, condición anormal en la cual la hiperglucemia y el exceso de ácidos grasos saturados libres se relacionan con la progresiva apoptosis de las células β (84,122), mientras que ciertos PUFAs parecen cumplir una función protectora (123), efecto que hemos observado en los resultados de esta Tesis. Las ratas e-SS, por desarrollar DM2 asociada a la glicolipotoxicidad y complicaciones vinculadas a la misma, constituyen un modelo adecuado para estudiar el progresivo daño metabólico asociado con la ED, fenómeno no estudiado con anterioridad en este modelo (94-97). El hecho de que estos animales diabéticos no desarrollen hipertensión o ateromas, dos factores vasculares comunes en el desarrollo de la lesión cerebral, refuerza la etiología metabólica de la ED, independientemente que en el ser humano la hipertensión y la enfermedad vascular sean factores contribuyentes a la misma (124). Este mismo razonamiento se aplica para la ausencia de depósitos de amiloide, o la obesidad en las ratas e-SS. Por lo tanto, según los datos obtenidos en nuestro estudio, el daño cerebral se debería principalmente a DM2 y a los trastornos metabólicos o fenómenos asociados con el envejecimiento (125, 126).

El Estudio ponderal (Fig. 29) de los animales de los diversos grupos estudiados permitió observar que las crías de animales de madres diabéticas nacieron con más peso que aquellas de madre no diabéticas (Wistar). Ello estaría relacionado a la condición diabética materna y es observado con frecuencia en bebés de madres diabéticas (127). Durante el transcurso del estudio, esta diferencia desapareció y ya no se observaron diferencias significativas en etapas más avanzadas de la vida, así como tampoco con respecto al desarrollo de obesidad en ninguno de los grupos, condición que es frecuente en otros modelos animales (128) y pacientes (129). La importancia de la ausencia de obesidad en este modelo de DM2 y reside en que ello permite separar un factor fisiopatológico frecuente, en las complicaciones crónicas de la DM2.

La hipertrigliceridemia es un hecho frecuente en los pacientes con DM2 y está asociada con sus complicaciones. Constituye un hecho fisiopatogénico asociado a la progresiva muerte de las células β por apoptosis (130), lo cual lleva a una disminución de la insulinemia y el desarrollo de DM2. Es importante remarcar que esta hipoinsulinemia coincide con la aparición de las complicaciones crónicas de la DM2. En nuestro trabajo se observó que la hipertrigliceridemia (Fig.36) precedió al desarrollo de DM2 (Fig. 35), fenómeno ya descrito por el grupo de Tarres y colaboradores (94-97) al igual que la disminución de la insulinemia luego del 60 mes de edad. Ello se asocio con apoptosis de las células β , siendo así la causa probable de la DM2 en estos animales (83, 84). La hipertrigliceridemia, uno de los factores que aporta a la complejidad de la DM2 cuyas complicaciones dependen no solo de la hiperglucemia, sino también del trastorno de los lípidos. Esta observación coincide con la experiencia clínica en la cual es frecuente observar que la hipertrigliceridemia afecta desfavorablemente la historia natural de la DM2 (131-133).

Observamos que el aporte de ω 3 PUFAs con y sin NDGA se asoció a una disminución los valores de los TGs plasmáticos en las ratas diabéticas a los 12 meses de edad, lo cual estaría relacionado con una mejoría en los parámetros conductuales, disminución de la ISBG, del estrés oxidativo, apoptosis y daño tisular, observados estos últimos en los preparados teñidos con H-E y Nissl y técnicas de citometría de flujo y TUNEL y mayor expresión de sinaptofisina. Los hallazgos descritos estarían asociados a la modulación del mecanismo de lipotoxicidad, el cual a través de la activación de la vía celular de ciertas proteínas mal plegadas, como es la frecuente la afectación en los pacientes diabéticos de la proteína interactiva thioredoxin(Txnip), miembro de la superfamilia, que regula la acción de las proteínas disulfido isomerasas claves en la respuesta de la señal de las proteínas mal plegadas(UPR) desencadenada entre otros factores por el exceso de nutrientes que lleva a estrés del retículo endoplásmico, inflamación,estrés oxidativo y apoptosis (134, 135). A ello se suma la disregulación de moléculas claves en el control de los procesos metabólicos, como son: la proteína reguladora vinculante al colesterol (SREBP)-1c, receptor farnesoid X (FXR), proteínas “forkhead” O (FoxO) 1, ubiquitin C-terminal hidrolasa L (UCHL) 1, gen regulatorio N-myc (NDRG) 2, familia de proteínas perilipinas, la proteína regulatoria 1 (Sirt1), polipéptido activador de la adenilato ciclasa

pituitaria (PACAP) y gerlina (136).

El estudio de los AG mediante CG (Tabla 2) permitió observar un incremento de los PUFAs 18:2n6 y 18:3n6 y una disminución de los PUFAs 22:6n3 y 22:5n3 en los animales diabéticos no tratados, comparado con las ratas Wistar cuyo perfil de AG es considerado el patrón “normal”. Estos hechos estarían corroborando el bloqueo parcial de las enzimas $\Delta 6$ y $\Delta 5$ desaturasas, como observaron Demcakova E y col. (137) en las ratas e-SS. Las perturbaciones metabólicas en la desaturación de los PUFAs, descrita en la condición diabética en general y en las ratas e-SS, en particular, ha sido vinculada, con el síndrome metabólico y su consecuente estado inflamatorio crónico (138). En los animales tratados por vía IP con el aporte de AG solos o con el agregado de NDGA se pudo observar un incremento en los PUFAs 22:6n3 y 22:5n3, especialmente en el grupo tratado con $\omega 3$ +NDGA (Tabla 2), el NDGA ejerce profundos efectos sobre una serie de anomalías metabólicas, que incluyen la mejora de la obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión, esteatosis y metabolismo alterado de la glucosa, por su acción antiinflamatoria y antioxidante (139).

Así, en los animales diabéticos tratados con aceite de pescado, rico en EPA y DHA encontramos perfiles de PUFAs valores más semejantes al grupo Wistar. Estos resultados y respuestas abren interesantes interrogantes para futuras investigaciones: ¿el efecto beneficioso fue debido solo al aporte directo, por vía IP de los PUFAs de larga cadena, saltándose el impedimento del bloqueo parcial de la $\Delta 5$, o $\Delta 6$? por qué fueron más eficientes, en lo que a la condición de diabetes se refiere los $\omega 3$ EPA y DHA? ¿por qué fue casi nulo y en algunos parámetros hasta casi contraproducente el aporte de $\omega 6$ AA? ¿Cómo y por qué sucede el efecto sinérgico y beneficioso del aporte de $\omega 3$, junto con el compuesto antiinflamatorio NDGA? El campo de estudio que así se abre es muy estimulante para continuar investigando la DM2 en este modelo, las ratas e-SS.

Se observó en las ratas e-SS un incremento progresivo en los valores de la glucemia y la HbA1c hasta llegar a los seis meses de edad a valores compatibles con los observados en la DM2, que se mantuvieron moderadamente elevados hasta finalizar la experiencia, como lo observaron Tarres y col (94-97). No se observó modificación significativa de estos valores con el aporte de PUFAs y/o NDGA. Entonces, si bien en el grupo tratado con $\omega 3$, solo o con el agregado de NDGA, hubo mejorías en la conducta, imágenes tomográficas, ISBG, estrés oxidativo y daño celular, no pareció deberse, en nuestras condiciones experimentales a un efecto sobre la glucemia, sino a otros mecanismos que no pudimos precisar según el grado de profundización del presente trabajo. Podemos proponer que estaría asociado multicausalmente a una disminución de los TG, la inflamación y el estrés oxidativo, en el fenómeno de la glicolipotoxicidad asociada a DM2 (54, 84).

El estudio de la conducta animal mediante el “Hole Board Test” (Fig. 31) permitió evaluar la conducta de búsqueda y escape, asociada con el desarrollo de la memoria visuoespacial y comprensión del espacio, relacionado a la función del hipocampo (107, 108). En las pruebas realizadas al sexto mes de edad las ratas diabéticas (e-SS), mostraron mayor deterioro en las tres pruebas del “Hole Board Test” con respecto a los animales no diabéticos (Wistar) ampliando y corroborando las observaciones de Francis y col (106). La hipermotilidad observada por nosotros estaría relacionada con la hiperfagia, que induciría una mayor conducta exploratoria y de búsqueda. Al año de edad se pudo observar en todos los animales una disminución en el puntaje del estudio del “Hole Board Test”, es decir, menos movilidad y búsqueda. Ello fue más evidente en el grupo diabético sin tratamiento. Los animales tratados con $\omega 3$ u $\omega 6$ +NDGA u $\omega 3$ solamente mostraron valores intermedios (Fig. 30). Estas observaciones pueden vincularse al hipocampo, donde se asocian las aferencias sensoriales mediante mecanismos sinápticos y participa en las conductas de búsqueda y orientación subyacentes al aprendizaje, la memoria visuoespacial y de trabajo. A su vez, el hipocampo, por enlaces y sinapsis en la corteza entorrinal, participa en funciones motoras, motivacionales y emocionales complejas (109). El asta de Amón del hipocampo es sensible a diferentes noxas, como la inflamación crónica, el estrés oxidativo, en especial, en la zona CA1 donde registramos lesiones que se traducirían en perturbaciones conductuales como las descriptas.

En el estudio imagenológico realizado in vivo con TAC (Fig. 31) se observaron alteraciones en la tomodensitometría, lesiones que se pueden asociar a imágenes de leucoarariosis, comparables con los datos obtenidos por el grupo de Utrecht Diabetic Encephalopathy Study en pacientes diabéticos (109), o a lesiones de la sustancia blanca

(WMLS), que señalan un sustrato anatómico dañado en la DM2 (11, 106, 140). Debemos mencionar, como otra limitación de este estudio, el relativo pequeño volumen del cerebro de las ratas y el hecho que los equipos utilizados están calibrados para pacientes. Esto determina condicionantes en la comparación pero, a pesar de ello, pudimos obtener datos no cruentos y valiosos del cerebro en este modelo. Así, el análisis de las imágenes se pudo observar que los animales tratados con aceite de pescado, rico en EPA y DHA, y en aquellos a los que se les adicionó NDGA, tuvieron menos lesiones tomodensitográficas que los animales no tratados, o que recibieron $\omega 6$ solamente. El grupo Wistar, que constituyó el modelo imagenológico del patrón normal no mostró alteraciones. El estudio histopatológico con H-E y Nissl del tejido cerebral se focalizó en el hipocampo y la sustancia blanca. A nivel de la sustancia blanca (Fig.42) se observó espongiosis, siendo más evidente en el grupo e-SS control y menos notable en el grupo tratado con aceite de pescado + NDGA y ninguna relevante en el grupo control Wistar. A nivel del hipocampo, especialmente en la zona CA1 o sector Sommers de la capa piramidal, se observó dispersión del neuropilo y celular, adelgazamiento y vacuolización citoplasmática, siendo más evidente en el grupo e-SS control y menos significativa en el grupo tratado con aceite de pescado + NDGA, no observándose lesiones en grupo Wistar (Fig.43, 44). Hallazgos similares también se presentaron en el giro dentado del hipocampo (Fig.45). Nuestras observaciones son compatibles a los hallazgos previos sobre ED en animales y pacientes (125, 126) así como en el estudio de Amin y col (111). Estos últimos autores observaron daño en hipocampo asociado a cambios conductuales en ratas, en las que se generó DM2 mediante una dieta alta en grasa saturadas (111).

Los circuitos del cerebro humano se componen de más de un billón de neuronas y de un cuatrillón de sinapsis, en cuya plástica y permanente conectividad subyace, aparentemente, toda percepción humana, emoción, pensamiento y conducta (115). Los estudios experimentales en una variedad de especies han revelado que la estructura general del SNC se desarrolla sobre bases genéticas. Sin embargo los circuitos neuronales están expuestos a fenómenos de neuroplasticidad constantes relacionados con factores medioambientales como los que ocurren en la DBT2 especialmente por la glicolipotoxicidad, cuya etiopatogenia se esquematiza en la (Fig.48). La observación de dispersión celular en la capa piramidal de la zona CA1, podría corresponder a perturbaciones de las uniones

sinápticas. Fue para ahondar en esta hipótesis que realizamos un estudio con Ac antisinaptofisina, siguiendo el protocolo de Wang Jian-Qin y col. (141). Observamos así alteraciones en la expresión de esta proteína en el Asta de Amón de los animales diabéticos (Fig.46) pero, no en los animales sanos (Wistar). Es interesante que los grupos tratados con $\omega 3$ solo, o asociado con NDGA presentaron valores semejantes al grupo control sano (Wistar). Tal observación evidenciaría daños en las sinapsis en la ED de las ratas e-SS así como el efecto favorable del aceite de pescado rico en EPA y DHA, con o sin el agregado del antiinflamatorio NDGA, en la protección sináptica ligado a el incremento en la expresión de la proteína sinaptofisina, fundamental en la sinapsis neuronal (142). La expresión de sinaptofisina se incrementaría con la ingesta de PUFAs especialmente de $\omega 3$, como lo mostraron recientemente Hajjar y col. (143). Comprender la utilidad y mecanismo de acción de los PUFAs permitirá a quienes trabajan en la atención de personas diabéticas tener una posibilidad más en los recursos terapéuticos en la ED.

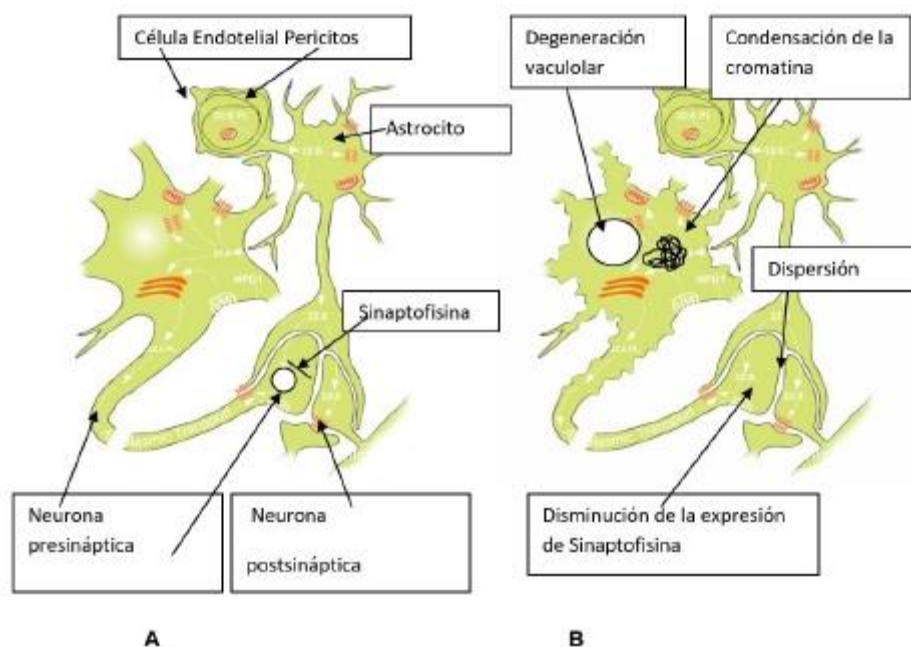


Fig. 46 Esquema de una Unidad Neurovascular donde se observa la relación entre el capilar, el astrocito y la sinapsis tripartita. A neurona de rata Wistar (no diabética) B neurona rata e-SS (diabética sin tratamiento) modificada de Bazan N G y col.(143).

Los hallazgos histológicos en los preparados del hipocampo teñidos con H-E y Nissl mostraron la presencia de apoptosis. Entonces, se recurrió a las técnicas de citometría de flujo y TUNEL (Fig.41, 42) a fin de cuantificar más precisamente la presencia de apoptosis en el hipocampo. Observamos que el aporte de $\omega 3$ con y sin NDGA en las ratas diabéticas protegió en algún grado a las células del hipocampo del deterioro por apoptosis asociado a DBT al compararla con las ratas diabéticas sin tratamiento. Estas observaciones coinciden con los hallazgos de Zhao y col.(90) quienes mostraron en un modelo de ED de ratas diabéticas inducida por estrptozotocina un incremento de la expresión de Bax y caspasa-3, que causó la apoptosis de neuronas piramidales CA1 y contribuyó aún más a los déficits en el aprendizaje y la memoria (90). Cabe remarcar que en la investigación de Zhao y col. se empleó estresptozotocina para inducir la diabetes experimental. Esta droga produce la muerte masiva,abrupta y total de las células β pancreáticas (90). La DM así lograda experimentalmente se asemeja más a una DM1, por el contrario, en nuestro modelo de DM la condición patológica es espontánea, aparecen progresivamente, la pérdida de células β y el daño pancreático y se agravan con la edad del animal (94-97) por lo que se asemeja a la DM2 humana tal como fuera propuesto por Tarres y col (94-97). Es ésta la variedad de DM que constituye la mayor preocupación a nivel universal, por sus característica de pandemia y afectación plurimetabólica. Este trabajo aporta datos originales y pertinentes a esta problemática. Nuestros resultados explican parcialmente el mecanismo de las complicaciones crónicas en la DM2 y aportamos resultados sobre porqué el tratamiento con aceite de pescado y el antiinflamatorio NDGA tienen efecto neuroprotector .

Observamos un incremento de fenómenos inflamatorios sistémicos en los animales diabéticos comparados con las ratas control sana(Wistar). Comprobamos que los parámetros inflamatorios estaban menos alterados en las ratas tratadas con aceite de pescado, especialmente aquellos que además recibieron NDGA. Estos resultados se pueden revisar en las figuras de PCR ultrasensible (Fig. 36), e IL-6 en plasma e hipocampo (Fig. 37). Estos hallazgos permiten asociar la relación entre lesión cerebral e inflamación crónica, fenómeno que se observa en procesos neurodegenerativos del SNC, como los descritos por Solfrizzi en el envejecimiento humano (145) y por Olsson y col. en una revisión de la etiopatogenia de los procesos neurodegenerativos más frecuentes (146). Tal como observamos en el hipocampo de las ratas diabéticas sin tratamiento, lo cual demuestra que la microglia se activaría en la Encefalopatía Diabética (Fig 43).

Uno de los efectos protectivos del aceite de pescado sumado al NDGA, podría deberse a la capacidad de los PUFA $\omega 3$ a ligarse y estimular la acción de los receptores nucleares citoplasmáticos proliferadores de peroxisomas (PPAR), del receptor X del hígado y del receptor de ácido retinoico (RAR γ),

que actúan sobre la expresión génica de la desaturasa estearoil CoA (SCD) y la FA desaturasa -1 y -2 (FASDS1 y -2) (145). En conjunto, contrapesarían el bloqueo de enzimas desaturantes $\Delta 5$ y $\Delta 6$ que sucede en la DM2 (12, 13, 137).

Nuestros resultados sobre los ensayos realizados para estudiar el estrés oxidativo como mecanismo fisiopatogénico asociado a la glicolipotoxidación e inflamación permitió observár en los animales e-SS no tratados o que recibieron $\omega 6$ una elevación de los valores de marcadores del estrés oxidativo, como ser la enzima GGTP en plasma y cerebro (Fig.38). Esta enzima también suele incrementarse en la DM2 debido a esteatosis o esteatohepatitis. Pero ello no se observó en este trabajo, como tampoco la elevación de las transaminasas GOT y GPT. Observamos, a su vez, el incremento en marcadores de estrés oxidativo como son los lipoperóxidos (Fig.39, A) e hidroperóxidos (Fig.39, B). Valores, que fueron estadísticamente menores en los grupos que recibieron aceite pescado solo, o con NDGA y en el grupo control no diabético (Wistar). El estrés oxidativo es el mecanismo fisiopatológico más importante y frecuente asociado a las complicaciones crónicas en la DM2 en humanos (148) y animales de experimentación (149), incluso en el estado prediabético (150). Nuestras observaciones estarían relacionadas con la acción antioxidante de los PUFAs, $\omega 3$ y del NDGA, que se asocian en su efecto neuroprotector a la acción de los PUFAs $\omega 3$ pues aumentan constantemente los niveles de neurotactina D1 (151).

Como un hallazgo adicional, surgido del desarrollo de este trabajo fue la sobrevida comparativa de los animales en los diversos grupos. En este marco registramos el impacto del tratamiento con aceite pescado y $\omega 6$ solos o con el agregado de NDGA en la sobrevida a 35 meses, ya que existen datos bibliográficos asociados al aporte de PUFAs y mortalidad. En un estudio epidemiológico Bell y col, (n de 70.495 participantes) con edades entre 50 a 70 años al inicio del trabajo (2000-2002) que fueron seguidos hasta el año 2006 se observaron, 3.051, fallecimientos, observándose que un mayor consumo de EPA y DHA de la dieta se asoció con un menor riesgo de mortalidad total (hazard ratio (HR) = 0,82, 95% intervalo de confianza (IC): 0,73 a 0,93) y por cáncer (HR = IC: 0,77; 95%: 0,64; 0,92), pero sólo registraron una pequeña reducción de muerte por enfermedad cardiovascular (HR = 0,87 IC del 95%: 0,68, 1,10) (152). Molino y col., en una revisión sobre la utilidad de los PUFAs en ancianos observaron que los $\omega 3$ PUFAs son capaces de modular favorablemente la inflamación, la hiperlipidemia, la agregación plaquetaria y la hipertensión. Concluyeron que estos PUFA $\omega 3$ podrían tener importantes beneficios en la reducción del riesgo de deterioro cognitivo, frecuente en las personas mayores (153). Así, en el seguimiento sistemático, durante treinta y cinco meses de los restantes animales que no fueron sacrificados para otros estudios (Fig.47), observamos una mayor longevidad en el grupo que recibió $\omega 3$, con y sin NDGA, seguido por el grupo tratado con $\omega 6$. Estos hallazgos podrían estar relacionados con un mejor control metabólico e inflamatorio sistémico.

Los cuadros demenciales presentan una base metabólica poco conocida y comprendida en el caso de la ED se asocia a la glicotoxicidad. La patología neurodegenerativa más frecuente en la práctica clínica que comparte similitudes es la EA. En el marco del estudio longitudinal del Envejecimiento de Baltimore, Varma y col realizaron estudios metabólicos cuantitativos y específicos en el cerebro y en la sangre para identificar los correlatos sistémicos de la neuropatología y sus asociaciones con las medidas prodrómicas y preclínicas de la progresión de la EA. Identificaron un panel de 26 metabolitos de dos clases principales: esfingolípidos y glicerofosfolípidos. Encontrando que las distintas especies de esfingolípidos, incluida la esfingomielina (SM) con residuos de acilo, suman C16: 0, C18: 1 y C16: 1 (SM C16: 0, SM C18: 1, SM C16: 1) e hidroxiesfingomielina con resto de acilo suma C14 : 1 (SM (OH) C14: 1) se asociaron con la gravedad de la patología de la EA en la autopsia y la progresión de la EA a lo largo de las etapas prodrómica y preclínica. Las concentraciones sanguíneas se asociaron con un mayor riesgo de conversión futura a EA incidente: SM C16: 0 (hazard ratio [HR] = 4.430, intervalo de confianza del 95% [IC] = 1.703- 11.520, p = 0.002), SM C16: 1 (HR = 3.455, IC 95% = 1.516-7.873, p = 0.003), SM (OH) C14: 1 (HR = 3.539, IC 95% = 1.373-9.122, p = 0.009), y SM C18: 1 (HR = 2.255, IC 95% = 1.047-4.855, p = 0.038). Las especies de esfingolípidos identificaron el mapa de varias rutas implicadas en la EA, incluida la fosforilación de tau, el metabolismo de amiloide- β (A β), la homeostasis de calcio, la biosíntesis de acetilcolina y la apoptosis (154). Los hallazgos de este estudio sugieren que el metabolismo de los ácidos grasos insaturados está significativamente desregulado en los cerebros de pacientes con diversos grados

de patología de Alzheimer. Lo cual coincide con las observaciones realizadas en nuestro estudio y serían posibles marcadores de daño cerebral asociado a patologías neurodegenerativas .

15.14 Conclusiones

En base a las Hipotesis y objetivos planteados a partir de los resultados obtenidos surgen las siguientes conclusiones:

1. Los hallazgos neurocognitivos, morfológicos y moleculares en este modelo (rata e-SS) son compatibles con ED.
2. La fisiopatología se asocia con marcadores de glicolipotoxicidad, inflamación y marcadores de estrés oxidativo.
3. Los animales tratados con ω 3 junto NDGA mostraron una mejora de estos parámetros, acercándose a los valores observados en los controles sanos (Wistar), mostrando que los ω 3 PUFAs junto con el antiinflamatorio NDGA protegen el cerebro en los animales diabéticos abriendo un camino para tratar la ED. Estos efectos beneficiosos observados en nuestro modelo y en las condiciones experimentales empleadas, no fue logrado con la adición del ω 6-AA.

15.15 Propuesta Traslacional

La utilización del dosaje de los ácidos grasos sanguíneos como marcadores del daño del SNC y su utilización en la evaluación de la respuesta al tratamiento nutracéutico, de estimulación cognitiva y física y el tratamiento farmacológico permitirá adecuar los tratamiento a la evolución de los pacientes.

15.16 Glosario de Abreviaturas

- AA: Ácido araquidónico
- AG : Ácidos grasos
- AGE: Ácidos grasos esenciales
- AGL: Ácidos grasos libres
- AGS: Ácidos grasos saturados
- ALA: Ácido α -linolénico
- AL: Ácido alfa linoleico
- ALD: Adrenoleucodistrofia
- AE: Ácido eicosapentanoico
- AKT: Proteinkinasa B
- Col: Colesterol
- CG: Cromatografía de gases
- DC: Deterioro cognitivo
- DHA: Ácido docosahexaenoico
- DM1: Diabetes mellitus tipo 1
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2
- EPA: Ácido eicosanopentanoico
- HETES: Ácidos hidroxi-eicosatetraenoicos

- Fig: Figura
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- ECNT: Enfermedades crónicas no transmisibles
- ED: Encefalopatía diabética
- ERE: Estrés del retículo endoplásmico
- eSS : Ratas espontáneamente diabéticas Stillman Salgado
- FAME: Esteres metílicos
- FCM: Facultad de Ciencias Médicas
- FL: Fosfolípidos
- GPCRs: Proteínas acopladas a los receptores G
- HbA1c: Hemoglobina A glicosilada
- HyE: Hematoxilina y eosina
- HPLC: Cromatografía líquida
- IBC: Instituto de Biología Celular
- iNKT : Células invariantes NKT
- INICSA: Instituto Nacional de Ciencias de la Salud
- IP: Intraperitoneal
- IP3: inositol-tri3fosfato
- IR: Resistencia a la Insulina
- IRS2: Insulin receptor substrate 2
- ISBG: Inflamación sistémica de bajo grado
- LPS: Lipopolisacáridos
- LT: Leucotrienos
- LTB4: Leucotrieno B4
- MO: Microscopía óptica
- MET: Microscopía electrónica de transmisión
- NDGA: Ácido nordehidroguaiarético
- NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- NO: Óxido Nítrico
- NKT: Linfocitos T asesinos por naturaleza
- PCR: Proteína C Reactiva Ultrasensible
- PD: Enfermedad de Parkinson
- PGs: Prostaglandinas
- PGIs: Prostaciclina

- PH: Prueba del hueco
- PI 3K :Fosfoinositol 3 kinasa
- PIP2: Fosfoinositol difosfato
- PUFAs : Ácidos grasos poliinsaturados
- PPAR: Receptores activadores de los peroxisomas
- PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa
- RE: Retículo endoplásmico
- RIns: receptor de insulina
- SM: Síndrome Metabólico
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TG: Triglicéridos
- TXs: Tromboxanos
- Tx A2: Tromboxano A2
- UNC: Universidad Nacional de Córdoba
- UNR: Universidad Nacional de Rosario
- VCAM: Proteína de adhesión celular vascular

15.17 Referencias

1. Wild S, Roglic G, Green A, and King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
2. Christopher T. Kodl and Elizabeth R. Seaquist Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus *Endocrine Reviews* 2008; 29 : 494-511
3. Keen H and Mattock MB Complications of Diabetes Mellitus: Role of Essential Fatty Acids Chap 34 pag 447-4-55 Horrobin D. F.Omega-6 Essential Fatty Acids Pathophysiology and roles in Clinical Medicine Wiley-Liss New York 1990
4. Eynard AR Potential of essential fatty acids as natural therapeutic products for human tumors. *Nutrition*. 2003 ; 19 :386-8
5. Pasqualini ME, Mohn CE, Petiti JP, Manzo P, Eynard AR. COX and LOX eicosanoids modulate platelet activation and procoagulation induced by two murine cancer cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63: 377-83.
6. Blanco A Química Biológica Cap 14 251-283. Ed El Ateneo Buenos Aires 2006
7. Eynard AR, Lopez CB. Conjugated linoleic acid (CLA) versus saturated fats/cholesterol: their proportion in fatty and lean meats may affect the risk of developing colon cancer. *Lipids Health Dis*. 2003 29;2:6.
8. Eynard A R, Valentich M.A. y Rovasio R.A. Histología y Embriología del ser Humano. Ed Panamericana Buenos Aires 5 Edición ,en prensa 2015.
9. Gerrit van Meer, Dennis R. Voelker, and Gerald W. Feigenson Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9: 112–124.
10. Latour A, Grimal B, Champeil-Potokar G, Hennebelle M, Lavialle M, Dutar P, Potier B, Billard J, Vancassel S, Denis I Omega-3 fatty acids deficiency aggravates glutamatergic synapse

and astroglial aging in the rat hippocampal CA1. *Aging Cell*. 2013; 12:76-84.

11. Lee J H, Yera Choi, Jun Ch, Hong Y S, Cho H B, Kim J E, and Lyoo I K Neurocognitive Changes and Their Neural Correlates in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Endocrinol Metab*. 2014; 29 (2): 112–121.
12. Brenner RR, Omar J. Rimoldi, Yolanda B. Lombardo, María S.González, Ana M. Bernasconi, Adriana Chicco, Juan C. Basabe Desaturase activities in rat model of insulin resistance induced by a sucrose-rich diet. *Lipids* 2003; 38:733-742
13. Brenner RR. Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 68:151-62.
14. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how?. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000 ;63:351-62.
15. Singh RB, Gupta S, Dherange P, De Meester F, Wilczynska A, Alam SE, Pella D, Wilson DW. Metabolic syndrome: a brain disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012 ; 9: 1171-83.
16. Walczewska A, Stępień T, Bewicz-Binkowska D, Zgórzyńska E The role of docosahexaenoic acid in neuronal function *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011; 65:314-27.
17. Champeil-Potokar G, Denis I, Goustard-Langelier B, Alessandri JM, Guesnet P, Lavialle M Astrocytes in culture require docosahexaenoic acid to restore the n-3/n-6 polyunsaturated fatty acid balance in their membrane phospholipids. *J Neurosci Res* 2004; 75:96-106.
18. Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol*. 2005; 15:159-66.
19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW., Jr Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112:1796–808.
20. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219–46.
21. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333–46.
22. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:85–96.
23. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Chavey C, Freidinger K, Hilton DJ, Hotamisligil GS, Van Obberghen E. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. *J Biol Chem*. 2001; 276:47944–9.
24. Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21:589–98.
25. Zick Y. Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance. *Sci STKE*. 2005; 2005:pe4.
26. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360:57–8.
27. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol*. 2010;106:56–61.
28. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118:2992–3002.
29. Daar AS, Singer PA, Persad DL, et al. Grand challenges in chronic non-communicable di-

seases. *Nature*. 2007;450 :494–496.

30. Wu L., Parekh V.V., Gabriel C.L., Bracy D.P., Marks-Shulman P.A., Tamboli R.A., Kim S., Mendez-Fernandez Y.V., Besra G.S., Jefferson P. Lomenick J.P., Williams B., Wasserman D.H., and Van Kaer L. Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 ; 109: E1143–E1152.
31. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98:1154–1162.
32. Eynard AR, Navarro A. Crosstalk among dietary polyunsaturated fatty acids, urolithiasis, chronic inflammation, and urinary tract tumor risk. *Nutrition*. 2013 ;29:930-8.
33. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118:2992–3002
34. Winer S, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009;15:921–929.
35. Feuerer M, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15:930–939.
36. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:297–336.
37. Lynch L, et al. Invariant NKT cells and CD1d(+) cells amass in human omentum and are depleted in patients with cancer and obesity. *Eur J Immunol*. 2009;39:1893–1901.
38. Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, Smyth MJ, Van Kaer L. NKT cells: What's in a name? *Nat Rev Immunol*. 2004;4:231–237.
39. Van Kaer L. NKT cells: T lymphocytes with innate effector functions. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:354–364.
40. Schipper HS, Rakhshandehroo M, van de Graaf SF, Venken K, Koppen A, Stienstra R, Prop S, Meerding J, Hamers N, Besra G, Boon L, Nieuwenhuis EE, Elewaut D, Prakken B, Kersten S, Boes M, Kalkhoven E. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance. *J Clin Invest*. 2012 4;122:3343-54.
41. Kalupahana N S, Claycombe K J, and Moustaid-Moussa N (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Mechanistic Insights. *Adv Nutr*. 2011; 2: 304–316
42. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
43. Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81:187–91.
44. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747–57.
45. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111–9.
46. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijzer J. The secretory function of adipocytes in the physiology

of white adipose tissue. *J Cell Physiol.* 2008;216:3–13.

47. Harkins JM, Moustaid-Moussa N, Chung YJ, Penner KM, Pestka JJ, North CM, Claycombe KJ. Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3–L1 cells and C57BL/6J and ob/ob mice. *J Nutr.* 2004;134:2673–7.
48. Zhou HR, Kim EK, Kim H, Claycombe KJ. Obesity-associated mouse adipose stem cell secretion of monocyte chemotactic protein-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1153–8.
49. Magne J, Mariotti F, Fischer R, Mathe V, Tome D, Huneau JF. Early postprandial low-grade inflammation after high-fat meal in healthy rats: possible involvement of visceral adipose tissue. *J Nutr Biochem.* 2010;21:550–5.
50. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17:179–88.
51. DeFuria J, Bennett G, Strissel KJ, Perfield JW II, Milbury PE, Greenberg AS, Obin MS. Dietary blueberry attenuates whole-body insulin resistance in high fat-fed mice by reducing adipocyte death and its inflammatory sequelae. *J Nutr.* 2009;139:1510–6.
52. Das UN. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition.* 2010; 5:459–73
53. Lopez CB, Barotto NN, Valentich MA, Eynard AR. "Morphological and biological characterization of two mesenchymal murine tumors and the modulation of their growth parameters by n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids" *prost. Leuk. Essent. Fatty Acids* 59:3412–, 1998.
54. Briaud I, Harmon J S, Kelpe C L, Babu G and Poitout V Lipotoxicity of the Pancreatic β -Cell Is Associated With Glucose-Dependent Esterification of Fatty Acids Into Neutral Lipids. *Diabetes* 2001; 50:315–321
55. Farooqui AA. n-3 fatty acid-derived lipid mediators in the brain: new weapons against oxidative stress and inflammation. *Curr Med Chem.* 2012;4:532–43.
56. Zhao Y, Calon F, Julien C, Winkler JW, Petasis NA, Lukiw WJ, Bazan NG Docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase- and PPAR γ -mediated mechanisms in Alzheimer's disease models. *PLoS One.* 2011 ;6:e15816.
57. Notarnicola M, Messa C, Refolo MG, Tutino V, Miccolis A, Caruso MG Polyunsaturated fatty acids reduce fatty acid synthase and hydroxyl-methyl-glutaryl CoA-reductase gene expression and promote apoptosis in HepG2 cell line. *Lipids Health Dis.* 2011; 18:10:10.
58. Comba A, Maestri DM, Berra MA, Garcia CP, Das UN, Eynard AR, Pasqualini ME. Effect of ω -3 and ω -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis.* 2010 ;9:112.
59. Das UN. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids in Health and Disease* 2008, 7:9
60. Díaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus. *Nutrition* 2014, 628–635

61. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* (Maywood). 2008;233:674–88.
62. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol*. 2011 ;44(2):203-15.
63. Putti R, Sica R, Migliaccio V, Lionetti L. Diet impact on mitochondrial bioenergetics and dynamics. *Front Physiol*. 2015 ; 8;6:109.
64. Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:637–43.
65. Danielle Swanson, Robert Block, and Shaker A. Mousa Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life *Adv Nutr*. 2012 ; 3: 1–7.
66. van Schothorst EM, Flachs P, Franssen-van Hal NL, Kuda O, Bunschoten A, Molthoff J, Vink C, Hooiveld GJ, Kopecky J, et al. Induction of lipid oxidation by polyunsaturated fatty acids of marine origin in small intestine of mice fed a high-fat diet. *BMC Genomics*. 2009;10:110.
67. Guo W, Xie W, Lei T, Hamilton JA. Eicosapentaenoic acid, but not oleic acid, stimulates beta-oxidation in adipocytes. *Lipids*. 2005; 40:815–21.
68. Wensaas AJ, Rustan AC, Just M, Berge RK, Drevon CA, Gaster M. Fatty acid incubation of myotubes from humans with type 2 diabetes leads to enhanced release of beta-oxidation products because of impaired fatty acid oxidation: effects of tetradecylthioacetic acid and eicosapentaenoic acid. *Diabetes*. 2009;58:527–35.
69. Figueras M, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Effects of eicosapentaenoic Acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: improvement of the inflammatory status. *Obesity* (Silver Spring). 2011;19: 362–9.
70. Krebs JD, Browning LM, McLean NK, Rothwell JL, Mishra GD, Moore CS, Jebb SA. Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30:1535–44.
71. Kuda O, Jelenik T, Jilkova Z, Flachs P, Rossmeisl M, Hensler M, Kazdova L, Ogston N, Baranowski M, et al. n-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2009; 52:941–51.
72. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, Pongratz RL, Cline GW, Sono S, Gillum M, Shulman GI. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes*. 2006; 55:924–8
73. Elias MF, EliasPK, D’Agostino RB Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:260-268
74. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 2004 53:1253–1260

75. Rahul Agrawal and Fernando Gomez-Pinilla 'Metabolic syndrome' in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *The Journal of Physiology*, 2012; 590: 2485-2499
76. Lister JP, Barnes CA. Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Arch Neurol*. 2009; 66:829–833.
77. Godbout JP, Johnson RW. Interleukin-6 in the aging brain. *J Neuroimmunol*. 2004; 147:141–144.
78. Landfield PW, Rose G, Sandles L, Wohlstadter TC, Lynch G. Patterns of astroglial hypertrophy and neuronal degeneration in the hippocampus of ages, memory-deficient rats. *J Gerontol*. 1977; 32:3–12.
79. Kadish I, Thibault O, Blalock EM, Chen KC, Gant JC, et al. Hippocampal and cognitive aging across the lifespan: a bioenergetic shift precedes and increased cholesterol trafficking parallels memory impairment. *J Neurosci*. 2009; 29:1805–1816.
80. Laye S. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010; 82:295–303.
81. Virginie F. Labrousse, Agnes Nadjar, Corinne Joffre, Laurence Costes, Agnès Aubert, Stéphane Grégoire, Lionel Bretillon, and Sophie Layé Short-Term Long Chain Omega3 Diet Protects from Neuroinflammatory Processes and Memory *PLoS One*. 2012;7: e36861.
82. Yang RH, Wang F, Hou XH, Cao ZP, Wang B, Xu XN, Hu SJ. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids improves learning performance of diabetic rats by regulating the neuron excitability. *Neuroscience*. 2012 ;212: 93-103.
83. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52:102–110.
84. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008; 29:351–366.
85. Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50:752–763
86. Bachar E, Ariav Y, Ketzinel-Gilad M, Cerasi E, Kaiser N, et al. Glucose amplifies fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells via activation of mTORC1. *PLoS ONE*. 2009;4:e4954.
87. Li D, Yin X, Zmuda EJ, Wolford CC, Dong X, et al. The repression of IRS2 gene by ATF3, a stress-inducible gene, contributes to pancreatic beta-cell apoptosis. *Diabetes*. 2008;57: 635–644.
88. Martinez SC, Tanabe K, Cras-Meneur C, Abumrad NA, Bernal-Mizrachi E, et al. Inhibition of Foxo1 protects pancreatic islet beta-cells against fatty acid and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Diabetes*. 2008;57: 846–859.
89. Antony R, Lukiw WJ, Bazan NG. Neuroprotectin D1 induces dephosphorylation of Bcl-xL in a PP2A-dependent manner during oxidative stress and promotes retinal pigment epithelial cell survival. *J Biol Chem*. 2010; 285:18301–18308.

90. Zhao CH, Liu HQ, Cao R, Ji AL, Zhang L, Wang F, Effects of dietary fish oil on learning function and apoptosis of hippocampal pyramidal neurons in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.* 2012 ; 1457:33-43.
91. Perea G, Sur M, Araque A. Neuron-glia networks: integral gear of brain function. *Neuron-glia networks: integral gear of brain function. Front Cell Neurosci.* 2014 ; 6;8:378.
92. Martinez G, Di Giacomo C, Carnazza ML, et al. MAP2, synaptophysin immunostaining in rat brain and behavioral modifications after cerebral postischemic reperfusion. *Dev Neurosci.* 1997;19:457–464
93. Wang JQ, Yin J, Song YF, Zhang L, Ren YX, Wang DG, Gao LP, Jing YH. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res.* 2014;796840.
94. Gomez Dumm IN, Montenegro S, Tarrés MC, Martinez SM, Igal RA. Early lipid alterations in spontaneously diabetic rats. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam.* 1998; 48:228-34
95. Tarrés MC, Martinez SM, Montenegro S, Llorens A, Picena JC, Naves. The eSS rat. A model for non-insulin-dependent human diabetes. *Am J Pathol.* 1992 ,141:761-3
96. Picena JC, Montenegro SM. *Medicina (B Aires)*. Dynamic modifications in islets of Langerhans in two lines of spontaneously diabetic rats. 2007;67:331-40
97. Daniele SM, Montenegro SM, Tarres MC, Picena JC, Martinez SM. The eSS rat, a nonobese model of disordered glucose and lipid metabolism and fatty liver. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 17;2:15.
98. Trépanier MO, Lim J, Lai TK, Cho HJ, Domenichiello AF, Chen CT, Taha AY, Bazinet RP, Burnham WM. Intraperitoneal administration of docosahexaenoic acid for 14 days increases serum unesterified DHA and seizure latency in the maximal pentylenetetrazol model. *Epilepsy Behav.* 2014 ;33:138-43.
99. Prince E, Lazare FB, Treem WR, Xu J, Iqbal J, Pan X, Josekutty J, Walsh M, Anderson V, Hussain MM, Schwarz SM. ω -3 Fatty Acids Prevent Hepatic Steatosis, Independent of PPAR- α Activity, in a Murine Model of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 ;38:608-16.
100. Comba A, Maestri DM, Berra MA, Garcia CP, Das UN, Eynard AR, Pasqualini ME. Effect of ω -3 and ω -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis.* 2010; 8;9:112.
101. Cremonezzi DC1, Silva RA, del Pilar Díaz M, Valentich MA, Eynard AR. Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA) differentially modulate melamine-induced preneoplastic urothelial proliferation and apoptosis in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2001; 64:151-9.
102. Comba A, Lin YH, Eynard AR, Valentich MA, Fernandez-Zapico ME, Pasqualini ME. Basic aspects of tumor cell fatty acid-regulated signaling and transcription factors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 ; 30:325-42.
103. File S.E., Wardill A.G. Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. *Psychopharmacology.* 1975; 44:53–59.

- 104.Greenberg R. The role of neophobia and neophilia in the development of innovative behaviour of birds. In: Reader S.M., Laland K.N., editors. *Animal Innovation*. Cambridge University Press; Cambridge: 2003. pp. 175–196.
- 105.Brown G R and Nemes C The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: is heading-dipping a valid measure of neophilia? *Behav Processes*. 2008 ; 78: 442–448.
- 106.Toth C, Schmidt AM, Tuor UI, Francis G, Foniok T, Brussee V, Kaur J, Yan SF, Martinez JA, Barber PA, Buchan A, Zochodne DW.Diabetes, leukoencephalopathy and rage. *Neurobiol Dis*. 2006 ;23:445-61.
- 107.Almaguer-Melian W, Bergado JA, López-Rojas J, Frey S, Frey JU. Differential effects of electrical stimulation patterns, motivational-behavioral stimuli and their order of application on functional plasticity processes within one input in the dentate gyrus of freely moving rats in vivo. *Neuroscience*. 2010; 165:1546-58.
- 108.Lever C, Burton S, O’Keefe J. Rearing on hind legs, environmental novelty, and the hippocampal formation. *Rev Neurosci*. 2006; 17:111-33.
- 109.de Bresser J, Audrey M. Tiehuis A M , van den Berg E, Reijmer Y, Jongen C, Biessels G J, and on behalf of the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group Progression of Cerebral Atrophy and White Matter Hyperintensities in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1309-1314
- 110.Soria EA, Eynard AR, Quiroga PL, Bongiovanni GA. Differential effects of quercetin and silymarin on arsenite-induced cytotoxicity in two human breast adenocarcinoma cell lines. *Life Sci*. 2007 ;81:1397-402.
111. Amin SN, Younan SM, Youssef MF, Rashed LA, Mohamady I. A histological and functional study on hippocampal formation of normal and diabetic rats. *F1000Res*. 2013 . 9;2:151. doi: 10.12688/f1000research.2-151.v1. eCollection 2013.
- 112.Norwood B A, Bumanglag A V,Osculati F, Sbarbati A, Marzola P, Nicolato E, Fabene P F, and Sloviter R S.Classic hippocampal sclerosis and hippocampal-onset epilepsy produced by a single “cryptic” episode of focal hippocampal excitation in awake rats.*J Comp Neurol*. 2010 ; 518: 3381–3407.
- 113.Anarkooli I J,Ganji H B , and Pourheidar M The Protective Effects of Insulin and Natural Honey against Hippocampal Cell Death in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Published online , 2014. doi: 10.1155/2014/491571
- 114.Megan M. Garrity, B.S., Lawrence J. Burgart, M.D., Darren L. Riehle, B.A., C.T., Eunice M. Hill, B.S., C.T., Thomas J. Sebo, M.D., Ph.D., Thomas Witzig, M.D. Identifying and Quantifying Apoptosis: Navigating Technical Pitfalls . *Mod Pathol* 2003;16:389–394.
- 115.Reichmann F, Painsipp E, Holzer P, Kummer D, Bock E, Leitinger G.A novel unbiased counting method for the quantification of synapses in the mouse brain. *J Neurosci Methods*. 2014; 3;240 C:13-21.
- 116.Ba A, B V and HaN SH Thiamine administration during chronic alcohol intake in pregnant and lacting rats: effects on the offspring neurobehavioural development *Alcohol & Alcoholism*.;1996; 31:27-40.

117. Warren JD, Schott JM, Fox NC, Thom M, Revesz T, Holton JL, Scaravilli F, Thomas DG, Plant GT, Rudge P, Rossor MN Brain biopsy in dementia. *Brain*. 2005 ;128:2016-25.
118. Hajjar T, Meng Goh Y, Rajion MA, Vidyadaran S, Li TA, and Ebrahimi M Alterations in neuronal morphology and synaptophysin expression in the rat brain as a result of changes in dietary n-6: n-3 fatty acid ratios. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 113.
- 119.- Hylin MJ, Orsi SA, Zhao J, Bockhorst K, Perez A, Moore AN, Dash PKJ Neurotrauma. Behavioral and histopathological alterations resulting from mild fluid percussion injury. 2013; 30:702-15.
120. Davies DC, Horwood N, Isaacs SL, Mann DM The effect of age and Alzheimer's disease on pyramidal neuron density in the individual fields of the hippocampal formation. *Acta Neuropathol*. 1992; 83:510-7.
121. Xu J, Ma C, Han L, Gao H, Zhou Q, Yang M, Chen Ch, Deng Q, Huang Q, and Huang F Optimized rapeseed oils rich in endogenous micronutrients ameliorate risk factors of atherosclerosis in high fat diet fed rats *Lipids Health Dis*. 2014; 13: 166.
122. Díaz-Gerevini GT, Dain A, Pasqualini ME, Lopez CB, Das UN, Eynard AR and Repossi G. Diabetic encephalopathy: beneficial effects of supplementation with fatty acids ω 3 and nordihydroguaiaretic acid in a spontaneous diabetes rat model. *Lipids in Health and Disease*. 2019; 18:43.
123. Wei D, Li J, Shen M, Jia W, Chen N, Chen T, Su D, Tian H, Zheng S, Dai Y, Zhao A. Cellular production of n-3 PUFAs and reduction of n-6-to-n-3 ratios in the pancreatic beta-cells and islets enhance insulin secretion and confer protection against cytokine-induced cell death. *Diabetes*. 2010 ; 59:471-8.
124. Prasad S, Sajja RK, Naik P, Cucullo L. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil*. 2014 ;2:125.
125. Sima AA. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2010 ;47:279-93.
126. Díaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR. Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus. *Nutrition*. 2014; 30:628-35
127. Yamashita H, Yasuhi I, Fukuda M, Kugishima Y, Yamauchi Y, Kuzume A, Hashimoto T, Sugimi S, Umezaki Y, Suga S, Kusuda N. The association between maternal insulin resistance in mid-pregnancy and neonatal birthweight in uncomplicated pregnancies. *Endocr J*. 2014;61:1019-24.
128. Ueta K, O'Brien TP, McCoy GA, Kim K, Healey EC, Farmer TD, Donahue EP, Condren AB, Printz RL, Shiota M. Glucotoxicity targets hepatic glucokinase in Zucker diabetic fatty rats, a model of type 2 diabetes associated with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Jun 1;306:E1225-38.
129. Ding D, Chong S, Jalaludin B, Comino E, Bauman AE. Risk factors of incident type 2-diabetes mellitus over a 3-year follow-up: Results from a large Australian sample. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015. 14. pii: S0168-8227.00099-6.

130. Jiao J, Dou L, Li M, Lu Y, Guo HB, Man Y, Wang S, Li J. NADPH oxidase 2 plays a critical role in dysfunction and apoptosis of pancreatic β -cells induced by very low-density lipoprotein. *Mol Cell Biochem*. 2012 ;370:103-13.
131. Sharma RB, Alonso LC. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr Diab Rep*. 2014 ;14:492.
132. Biden TJ, Boslem E, Chu KY, Sue N. Lipotoxic endoplasmic reticulum stress, β cell failure, and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 ;25:389-98.
133. Cernea S, Doboreanu M Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med* . 2013;23:266-80.
134. Flamment M, Fougere F. Endoplasmic reticulum stress: from physiology to pathogenesis of type 2 diabetes. *Med Sci* . 2013 ;29:756-64.
135. Lee S, Min K S, Dotimas J, Li L, Feener E P, Baldus S, Myers R B, Chutkow WA, Patwari P, Yoshioka J, Lee RT. Thioredoxin- interacting protein regulates protein disulfide isomerases and endoplasmic reticulum stress. *EMBO Mol Med*. 2014 ;6:732-43.
136. Shao S, Yang Y, Yuan G, Zhang M, Yu X. Signaling molecules involved in lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *DNA Cell Biol*. 2013 ;32:41-9.
137. Demcakova E, Sebokova, Ukropec J, Gasperikova D, Klimes I. Delta-6 desaturase activity and gene expression, tissue fatty acid profile and glucose turnover rate in hereditary hypertriglyceridemic rats. *Endocr Regul*. 2001 Dec;35(4):179-86
138. Das UN. A defect in $\Delta 6$ and $\Delta 5$ desaturases may be a factor in the initiation and progression of insulin resistance, the metabolic syndrome and ischemic heart disease in South Asians. *Lipids Health Dis*. 2010. 9;9:130.
139. Chan JKW, Bittner S, Bittner A, et al. Nordihydroguaiaretic Acid, a Lignan from *Larrea tridentata* (Creosote Bush), Protects Against American Lifestyle-Induced Obesity Syndrome Diet-Induced Metabolic Dysfunction in Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365:281–290.
140. Barbera van Harten, Frank-Erik de Leeuw, Henry C. Weinstein, Philip Scheltens, and Geert Jan Biessels. Brain Imaging in Patients With Diabetes A systematic review. *Diabetes Care* November 2006. 2539-2548
141. Wang J Q, Yin J, Song Y F, Zhang L, Ren Y X, Wang D G, Gao L P, and Jing Y H. Brain Aging and AD-Like Pathology in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *J Diabetes Res*. 2014; 2014: 796840.
142. Janz R, Sudhof TC, Hammer RE, Unni V, Siegelbaum SA, Bolshakov VY. Essential roles in synaptic plasticity for synaptogyrin I and synaptophysin I. *Neuron*. 1999 ;12:687–700
143. Hajjar T, Goh Y M, Rajion M A, Vidyadaran S, Li T A, and Ebrahimi M. Alterations in neuronal morphology and synaptophysin expression in the rat brain as a result of changes in dietary n-6: n-3 fatty acid ratios. *Lipids Health Dis*. 2013; 26; 12:113.
144. Bazan N G, Molina M F, and Gordon W C. Docosahexaenoic Acid Signalolipidomics in Nutrition: Significance in Aging, Neuroinflammation, Macular Degeneration, Alzheimer's, and Other Neurodegenerative Diseases *Annu Rev Nutr*. 2011. 21; 31: 321–351.

145. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C. et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian longitudinal study on aging. *Neurobiol Aging*. 2006; 12:1694–1704.
146. Olsson B, Zetterberg H, Hampel H, Blennow K. Biomarker-based dissection of neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 2011;95 :520-34.
147. Gillies PJ, Bhatia SK, Belcher LA, Hannon DB, Thompson JT, Vanden Heuvel JP Regulation of inflammatory and lipid metabolism genes by eicosapentaenoic acid-rich oil. *J Lipid Res*. 2012 ;53 :1679-89
148. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013 ;93 :137-88.
149. Molinar-Toribio E, Pérez-Jiménez J, Ramos-Romero S, Lluís L, Sánchez-Martos V, Taltavull N, Romeu M, Pazos M, Méndez L, Miranda A, Cascante M, Medina I, Torres JL. Cardiovascular Disease-Related Parameters and Oxidative Stress in SHROB Rats, a Model for Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2014. 12;9 :e104637.
150. Pereira CS, Molz P, Palazzo RP, de Freitas TA, Maluf SW, Horta JA, Prá D, Franke SI. DNA damage and cytotoxicity in adult subjects with prediabetes. *Mutat Res*. 2013 15;753 :76-81.
151. Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol*. 2005 ; 15 :159-66.
152. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Kristal AR, Heckbert SR, White E Intake of long-chain ω -3 fatty acids from diet and supplements in relation to mortality. *Am J Epidemiol*. 2014 ;15;179:710-20.
153. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F R, and Muscaritoli M. The Role for Dietary Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Older Adults. *Nutrients*. 2014;6: 4058–4072.
154. Varma VR, Oommen AM, Varma S, Casanova R, An Y, Andrews RM, O'Brien R, Pletnikova O, Troncoso JC, Toledo J, Baillie R, Arnold M, Kastenmueller G, Nho K, Doraiswamy PM, Saykin AJ, Kaddurah-Daouk R, Legido-Quigley C, Thambisetty M. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study. *PLoS Med*. 2018 ;15:e1002482.

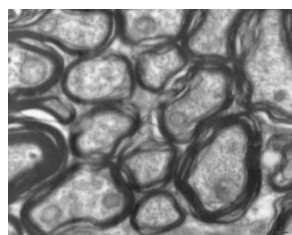
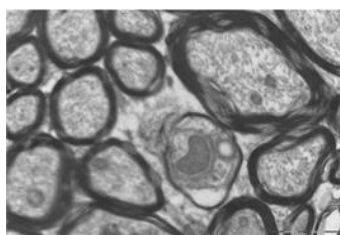
Capítulo 16 Conectoma

Las características específicas del cerebro que definen a un individuo están codificadas por el patrón único de conexiones entre los miles de millones de neuronas en el cerebro (1). Este complejo sistema de cableado, denominado conectoma (2), refleja la arquitectura específica de la conectividad de región a región (3) que admite casi todas las funciones cerebrales complejas. Este complejo sistema de asociación de las áreas que conforman el cerebro, posee un patrón único de conexiones entre los miles de millones de neuronas en el cerebro que determinan las características de una persona.

El alto grado de unicidad del conectoma de una persona refleja un fenotipo cuantificable de organización neuronal. En el análisis de gemelos, la similitud en gemelos monocigóticos era del doble de los gemelos dicigóticos, un análisis post-hoc no encontró diferencias de similitud significativas entre gemelos dicigóticos y hermanos no gemelos. Estos resultados sugieren que la genética contribuye en gran medida a la construcción del conectoma local, lo cual es consistente con estudios previos que muestran una alta heredabilidad en las conexiones corticales (4,5) y la integridad de la sustancia blanca (6,7). Se observó que los gemelos monocigóticos solo compartían un 12,51% de similitud en la arquitectura local de la materia blanca. Así, una alta heredabilidad puede no implicar necesariamente que la mayoría de las diferencias o similitudes observadas en los fenotipos se deban a factores genéticos (8). Posiblemente una parte de la individualidad en el conectoma local se asocie a factores ambientales como la experiencia de vida, el aprendizaje y las patologías. La integridad de la materia blanca también varía con el desarrollo normativo (9), una parte de la cual puede determinarse genéticamente además en las últimas dos décadas, numerosos estudios de neuroplasticidad en resonancia magnética humana han demostrado pruebas convincentes de una plasticidad cerebral extensa y rápida inducida por la experiencia in vivo (10).

El cuerpo calloso tiene fibras comisurales que conectan el hemisferio cortical, el semiovale central tiene vías de asociación que conectan las regiones frontal, parietal, occipital, y vías de proyección que conectan la corteza cerebral y el tronco encefálico. Las grandes diferencias encontradas en estas dos regiones sugieren que las diferencias entre sujetos se relacionarían por una variedad de conexiones cerebrales diferentes. Al analizarse las diferencias a lo largo del tiempo entre sujetos son sustancialmente más bajas que las diferencias entre sujetos, observándose un aumento intra sujeto en el cuerpo calloso en conjuntos de datos con un intervalo de tiempo más largo, lo que sugiere la posibilidad de neuroplasticidad con el tiempo (11,12).

Hemos observado como en un modelo nutricional experimental basado en una dieta rica en grasa saturada y alcohol, se produce diabetes afectándose la mielina del nervio óptico lo cual refleja el impacto de las patologías metabólicas sobre el conectoma y como el medio enriquecido y la actividad física disminuyen el impacto del estrés metabólico (13).



Dieta rica en Grasa Saturada y Alcohol (G+A)

G+A y Medio enriquecido

Fig. 1 Imágenes al Microscopio Electrónico de Transmisión del Nervio óptico de ratas

Al envejecer se producen una serie de eventos en los cuales los órganos y sistemas del cuerpo se deterioran por factores genéticos y epigenéticos asociados al estilo de vida. Los sistemas más vulnerables generan el deterioro de otros órganos y sistemas con los que interactúan. Las funciones cognitivas comienzan a disminuir en la edad adulta temprana (9,14). El proceso del envejecimiento del ser humano es heterogéneo determinando que los cambios en la inteligencia fluida también lo sean. Al envejecer hay una disminución en la velocidad con la que se ejecutan muchas operaciones de procesamiento lo cual conduce a deficiencias en el funcionamiento cognitivo. Es el mecanismo de tiempo limitado y mecanismo de simultaneidad. Así, el rendimiento cognitivo se afecta cuando el procesamiento es lento porque las operaciones relevantes no se pueden ejecutar con éxito (en tiempo y forma) y porque los productos de procesamiento temprano no estarán disponibles cuando el procesamiento posterior está completo (simultaneidad) (15). Estos cambios vinculan la variación en la salud cerebral y la conectividad cerebral, con un estado de vida posterior potencialmente promovido por disminuciones en los sistemas de órganos y en salud sistémica (16,17) en estrecha relación con los cambios en los estados anímicos (18). Hay una variabilidad sustancial en la estructura cerebral entre personas “jóvenes sanas”, que se magnifica por la edad y las condiciones asociadas al envejecimiento. En la adultez, existe una disociación entre cambios que se consideran comunes y los que muestran procesos fisiológicos patológicos, relacionados con las enfermedades vasculares, metabólicas como la diabetes y neurodegenerativas. Es fundamental dilucidar la variación del efecto de estos factores entre diferentes personas y como cambian dentro de una persona y un grupo etario al envejecer afectando la estructura, la función y la conectividad del cerebro, y contribuyen al espectro del envejecimiento cognitivo de típico a anormal (19).

Entre los 65 a 79 años muchas personas desarrollan lesiones de sustancia blanca periventricular y subcortical debido a una enfermedad vascular que podría interferir con la conectividad de la red. Además, aumenta la prevalencia del deterioro cognitivo debido a la demencia clínica luego de los 65 años (20). Se observaron cambios preclínicos en la estructura y función del cerebro relacionados con factores de riesgo de accidente cerebrovascular como presión arterial alta, IMC y diabetes (21). Además la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) está creciendo constantemente en todo el mundo en ausencia de cualquier tratamiento efectivo (22). Los avances en la metodología y la técnica facilitaron el diagnóstico precoz de la EA que condujo a un cambio hacia la investigación preclínica de las etapas de la EA para retrasar la aparición de la enfermedad en individuos con riesgo de EA (23). La evidencia demuestra la naturaleza multifactorial de la EA así factores ambientales modificables pueden acelerar o retrasar la aparición de la enfermedad. Especialmente, los hábitos alimenticios saludables, las actividades físicas y cognitivas constantes están asociadas con una atrofia cerebral reducida, y menor carga amiloide e incidencia de casos de EA, lo cual dio pie al “Programa Aprendiendo a vivir” (24.).

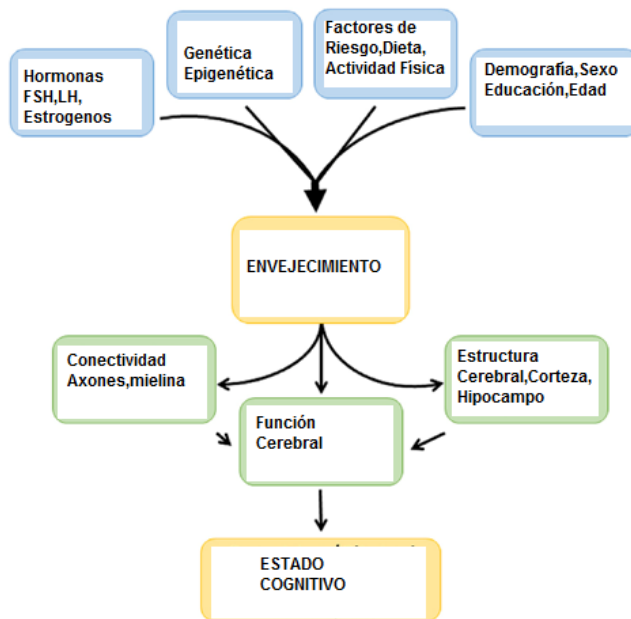


Fig. 2 Los factores que modifican la salud cognitiva y el conectoma incluyen el estado hormonal, la genética y epigenética, factores de riesgo cardiovascular, el estado físico, la salud sistémica, cambios demográficos y la historia de vida del estrés y otros factores ambientales que modifican el envejecimiento afectando ,la conectividad, la función y estructura cerebral (19).

Referencias

1. Bassett DS, Brown JA, Deshpande V, Carlson JM, Grafton ST. Conserved and variable architecture of human white matter connectivity. *Neuroimage*. 2011;54:1262–1279.1.
2. Y Shi Y and A W Toga AW. Connectome imaging for mapping human brain pathways. Mol Psychiatry. 2017 ; 22: 1230–1240.
3. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:186–984.
4. Shen KK, Rose S, Fripp J, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, et al. Investigating brain connectivity heritability in a twin study using diffusion imaging data. *Neuroimage*. 2014; 100:628–41.
5. Chiang MC, Barysheva M, McMahon KL, de Zubicaray GI, Johnson K, Montgomery GW, et al. Gene network effects on brain microstructure and intellectual performance identified in 472 twins. *J Neurosci*. 2012 ; 32(25): 8732–8745.
6. Kochunov P, Jahanshad N, Marcus D, Winkler A, Sprooten E, Nichols TE, et al. Heritability of fractional anisotropy in human white matter: a comparison of Human Connectome Project and ENIGMA-DTI data. *Neuroimage*. 2015;111:300–11.
7. Sinclair B, Hansell NK, Blokland GA, Martin NG, Thompson PM, Breakspear M, et al. Heritability of the network architecture of intrinsic brain functional connectivity. *Neuroimage*. 2015;121:243–52.
8. Gray JR, Thompson PM. Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nat Rev Neurosci*.

2004;5:471–82.

9. Craik FI, Bialystok E. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci.* 2006;10:131–8.
10. Rowland DC, Roudi Y, Moser MB, Moser EI. Ten Years of Grid Cells. *Annu Rev Neurosci.* 2016;39:19–40.
11. Yeh FC, Vettel JM, Singh A, Poczos B, Grafton ST, Erickson KI, Tseng W I., Verstynen TD. Quantifying Differences and Similarities in Whole- Brain White Matter Architecture Using Local Connectome Fingerprints. 2016 *plos Computational Biology.*
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005203>.
12. Bennett SH, Kirby AJ, Finnerty GT. Rewiring the connectome: Evidence and effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 ; 88: 51–62.
13. Díaz-Gerevini, GT ; Campanella, C; Fuente, G ; Reartes, G; López, C; Repossi, G. Estudio de los efectos sobre parámetros metabólicos y neurocognitivos de un medio ambiente enriquecido en un modelo experimental de Diabetes tipo2 con una dieta rica en grasas saturadas y consumo moderado e alcohol presentado en el Congreso Argentino de Endocrinología y Metabolismo. 2019. Buenos Aires. Argentina.
14. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging.* 2002; 17:299–320.
15. Salthouse TA. The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. *Psychological Review* 1996; 403-428.
16. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001; 56:1143–1153.
17. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ.* 2005;330 (7504):1360.
18. Simpson EA, Maylor EA, McConville C, Stewart-Knox B, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, Polito A, Intorre F, McCormack JM, and Coudray C. Mood and cognition in healthy older European adults: the Zenith study. *BMC Psychol.* 2014; 2: 11.
19. Bookheimer SY, Salat DH, Terpstra M, Ances BM, Barch DM, Buckner RL, Burgess GC, Curtiss SW, Diaz-Santos M, Stine Elam J, Fischl B, Greve DN, Hagy HA, Harms MP, Hatch OM, Hedden T, Hodge C, Japardi KC, Kuhn TP, Ly TK, Smith SM, Somerville LH, Uğurbil K, van der Kouwe A, Van Essen D, P. Woods R, and Yacoub E. The Lifespan Human Connectome Project in Aging: An overview *Neuroimage.* 2019; 185: 335–348.
20. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Au R, McNulty K, White R, D’Agostino RB. Lifetime risk of dementia and Alzheimer’s disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology.* 1997; 1498–1504.
21. Mak E, Gabel S, Mirette H, Su L, Williams GB, Waldman A, Wells K, Ritchie K, Ritchie C, O’Brien J. Structural neuroimaging in preclinical dementia: from microstructural deficits and grey matter atrophy to macroscale connectomic changes. *Ageing Res. Rev.* 2017; 35: 250–264.

22. H. Niu, I. Álvarez-Álvarez, F. Guillén-Grima, I. Aguinaga-Ontoso. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017; 523-532.
23. Falcon C, Tucholka A, Monté-Rubio GC, Cacciaglia R, Operto G, Rami L, Gispert JD, Molinuevo JL, and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal structural cerebral changes related to core CSF biomarkers in preclinical Alzheimer's disease: A study of two independent datasets. *Neuroimage Clin*. 2018; 19: 190–201.
24. Rolandi E, Frisoni GB, Cavedo E. Efficacy of lifestyle interventions on clinical and neuroimaging outcomes in elderly. *Ageing Res. Rev.* 2016; 25: 1–12

Capítulo 17 Neurogénesis una visión clínica inspirada en hallazgos de investigaciones básicas

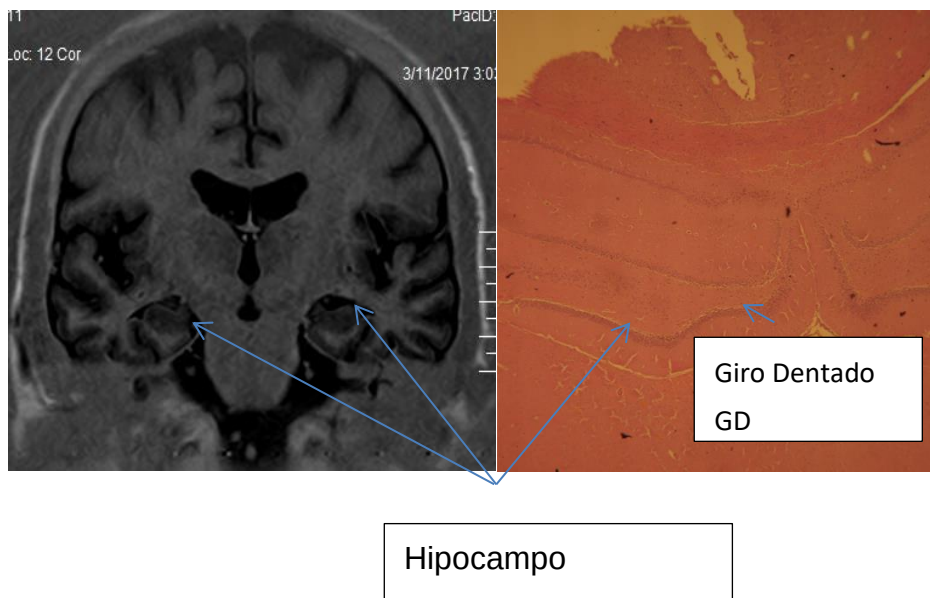


Fig 1 Resonancia nuclear magnética de un cerebro humano normal que muestra la ubicación de ambos hipocampo y preparado histológico de un cerebro de rata teñido con HE 10 x

Reintroducimos el tema de la neurogénesis hipocámpal ya que es posible que sea la responsable de mantener la función cognitiva del ser humano a lo largo de la vida y su disminución puedan estar relacionadas con una menor resiliencia cognitiva-emocional

El sistema Nervioso Central (SNC) tiene la capacidad de modificarse durante el crecimiento y desarrollo. De esta forma durante toda la vida, se generan nuevas células especialmente neuronas y astrocitos en al menos en dos zonas del cerebro, el bulbo olfatorio y el Giro Dentado (GD) del hipocampo donde existen nichos de células madre / progenitoras neurales (NPC), incorporándose a los circuitos de la red neuronal. La interrupción de este proceso contribuiría a enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), encefalopatía Diabética (ED). La génesis de nuevas células es modulada por factores intrínsecos o endógenos y extrínsecos: citocinas, quimiocinas, neurotransmisores, factores derivados de la sangre, especies reactivas de oxígeno, factores neurotróficos, factores de transcripción y reguladores del ciclo celular. Los que actúan sobre la proliferación de NPC su migración y diferenciación celular y supervivencia. Liberados dentro de SNC mediante la activación de microglia, astrocitos residentes, macrófagos periféricos infiltrantes y factores exógenos que ingresan por la barrera hematoencefálica (BHE) y posiblemente estímulos culturales que ingresan al hipocampo donde son procesados. Modifican vías de transducción de señales, el sistema vascular e inmune y la regulación epigenética. Así, la incorporación de neuronas recién generadas en los circuitos del cerebro participarán en el

mantenimiento de los circuitos neuronales, generaran nuevos circuitos y contribuirán al aprendizaje y la génesis de la memoria (1,2).

En el cerebro humano adulto, se descubrió que nuevas neuronas se incorporan al hipocampo todos los días, correspondiendo una renovación anual del 1,75% de las neuronas dentro de la fracción renovadora, con una disminución modesta durante el envejecimiento (3)

Por qué el Hipocampo

El hipocampo es la región más importante para el aprendizaje, la memoria episódica y espacial. El GD proporciona un nivel constante de neurogénesis durante toda la vida (4). Que participan del proceso de la génesis de la memoria mediante mecanismos estructurales donde la sensibilización es una forma de aprendizaje no asociativo, una forma de miedo aprendido, mediante el cual un animal aprende las propiedades de un estímulo nocivo al aplicar un o toque al sifón de una *Aplysia*, responde retirando sus branquias y su sifón. La respuesta aumenta cuando el animal recibe un estímulo nocivo y sensibilizador, como un leve choque en la cola. La memoria para la sensibilización del reflejo de retirada es gradual: un solo choque de cola produce una sensibilización a corto plazo que dura minutos, mientras que cinco choques de cola repetidos administrados a intervalos espaciados producen una sensibilización a largo plazo que dura semanas. La sensibilización a corto como a largo plazo conducen a una transmisión mejorada en un locus sináptico crítico: la conexión monosináptica entre las neuronas sensoriales de mecanorreceptores identificadas y sus células seguidoras (5). Las células piramidales y granulares comprenden la mayoría de las neuronas. Es regulado por entradas sensoriales unidireccionales de las regiones neocorticales. Las cuales codificar recuerdos episódicos mediante la separación de los patrones de actividad propagados desde la corteza entorrinal (CE) al giro dentado (DG) y la finalización del patrón en la región CA3 (6). La población de células granulares en la circunvolución dentada es más pequeña que la población de células piramidales en la región CA3, codifican la información de la corteza entorrinal y se proyecta a la región CA3 (7,8). Desde la zona CA3 se proyecta una señal a la zona CA1 cambiando las entradas de manera lineal desde la corteza entorrinal a la región CA3, luego, CA1 proyecta la señal al subículo y la corteza entorrinal (9). Generando así la memoria y el aprendizaje a la cual se integran los astrocitos que nacen de las NSC del giro apoyando la función de memoria dependiente del hipocampo (10). Durante la neurogénesis nuevas neuronas se incorporarían a los circuitos de la red del hipocampo. La interrupción de este proceso para contribuiría a las enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la enfermedad de Parkinson posiblemente patologías vasculares e inflamatorias como la Encefalopatía diabética. Ya que el sistema inmune y el sistema vascular son necesarios para la formación neuronal y el destino de las células madre neurales. Las citocinas inflamatorias regulan la neurogénesis adulta en respuesta a la activación del sistema inmune, mientras que la vasculatura regula el nicho de las células madre neurales. La vasculatura, las poblaciones de células inmunes / de soporte (microglia / astrocitos), las moléculas de adhesión, los factores de crecimiento y la matriz extracelular proporcionan un entorno de referencia

para las células madre neurales. Cambios epigenéticos durante la neurogénesis del hipocampo también afectan la memoria y el aprendizaje. Algunas variaciones genéticas en los genes relacionados con la neurogénesis pueden desempeñar papeles importantes en la alteración de la diferenciación de las células madre neurales en neuronas recién nacidas durante la neurogénesis adulta, con importantes implicaciones terapéuticas. (11-13).

Las proteínas del ciclo celular se expresan o activan en la EA en niveles aumentados o marcadores patológicos cercanos. Entre estas proteínas se encuentran los supresores de tumores, las quinasas dependientes de ciclina (CDK), los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDKI) y antígenos de proliferación. Genes con efectos sobre las neuronas posmitóticas, ya sea la entrada en la apoptosis o la inducción de una respuesta regenerativa y proliferativa. Entre las primeras proteínas del ciclo celular están las CDK y sus subunidades reguladoras las ciclinas y CDKI (14,15). Las CDK participan en la fosforilación de tau y APP (16,17). Las CDK requieren interacciones con una proteína ciclina y fosforilación específica para activarse (18,19). Cada par ciclina: CDK regula la progresión a través de puntos específicos en el ciclo celular. Así, la ciclina E: CDK2 regula la salida de G1 y la entrada a la fase S, y la ciclina D: CDK4 regula la salida de G0 a G1. Cada par ciclina: CDK es reconocido por un miembro específico de la familia CDKI (11,20). Estas proteínas inactivan la quinasa al disociar el complejo ciclina: CDK. Actividades reguladas por una varios mecanismos (11).

Otra proteína supresora de tumores requerida para el desarrollo normal del sistema nervioso y que se expresa en la EA es el producto del gen de susceptibilidad al retinoblastoma (Rb) que al sobreexpresarse detiene la célula en G0. La Rb activa previene la apoptosis por la inducción de p53. Si se inactiva por fosforilación (generalmente por CDK4 o CDK6), no previene la apoptosis. En respuesta a moléculas inflamatorias o el estrés oxidativo, la expresión de CDK, CDKI y ciclinas aumenta y se activa p53. Las células se mantienen en G0 hasta la cantidad de ciclina: las CDK se acumulan por encima del nivel de CDKI. En este punto, Rb, tau y APP se fosforilan y se produce daño neuronal adicional y patología de EA (11,21).

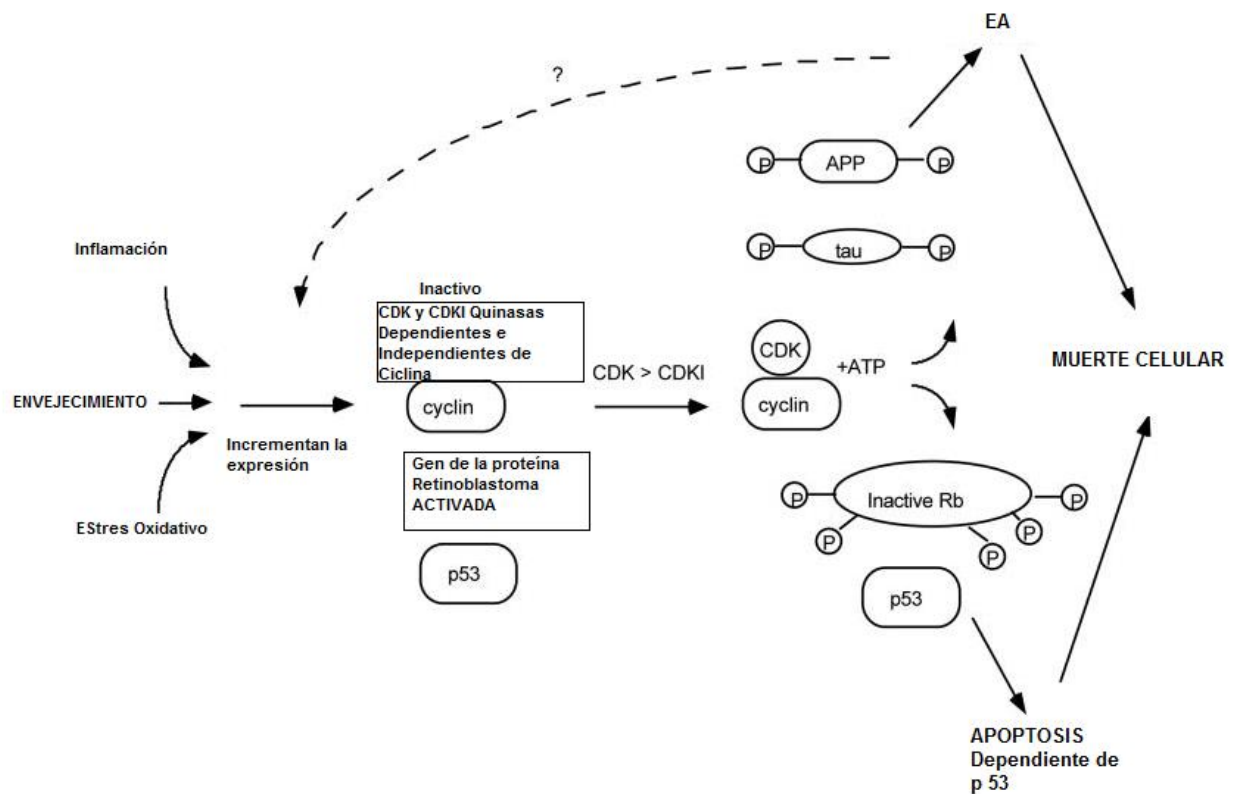


Fig.1 Modelo del papel de las proteínas del ciclo celular en la progresión de la enfermedad de Alzheimer Adaptado de Kelly Jordan-Sciutto and Robert Bowser (11)

Las neuronas recién nacidas agregadas a los circuitos del hipocampo durante la neurogénesis adulta son importantes para la estimulación de la memoria espacial y el aprendizaje (22,23).

La memoria espacial se define como la separación de patrones y la capacidad de discriminar entre experiencias similares. Donde el hipocampo juega un papel clave en la separación de patrones, el proceso de transformar información entrante similar en representaciones diferentes y no superpuestas. Las células granulares dispersas (GC) del GD realizarían este proceso. Como se observó en enfermedades relacionadas con afectación de este patrón que presentan atrofia dendrítica como sería la encefalopatía diabética. Lo cual fue estudiado mediante, un modelo computacional simplificado, biológicamente relevante, del GD en el cual se predice que las dendritas contribuyen a la separación de patrones (24). El giro dentado y las regiones CA3 del hipocampo están implicadas en la función de memoria espacial y la capacidad de separación de patrones y están asociadas con el aprendizaje de nueva información. La integración de nuevas neuronas en los circuitos neuronales existentes del hipocampo. Los factores ambientales y conductuales que modulan la neurogénesis adulta tienen un rol fundamental en el aprendizaje y la memoria dependientes del hipocampo, (25) lo cual fue empleado en forma de enseñanza del Taekwon-do en adultos mayores en el Programa Aprendiendo a Vivir logrando mejorar las capacidades cognitivas y generar nuevo aprendizaje. Las nuevas neuronas generadas en la neurogénesis adulta en la capa de gránulos de la circunvolución dentada del hipocampo juegan un papel crucial en el desarrollo de la memoria y el aprendizaje para lo cual es fundamental el sueño (26). Después de 1 semana de diferenciación, las dendritas apicales de las neuronas recién nacidas alcanzan la capa molecular y sus proyecciones axonales alcanzan la región CA3, y las espinas se forman 16 días después de la división, que expresan los receptores de glutamato y el receptor TrkB para BDNF en su superficie para regular la supervivencia de las espinas (27,28). La maduración neuronal

acompaña el crecimiento dendrítico y axonal , aumentando la densidad de la columna en la cuarta semana posterior a la división. A los 2 meses, las espinas presentan modificaciones estructurales están reguladas por la actividad neuronal, mostrando los análisis cuantitativos que el pico de crecimiento ocurren en las primeras 3–4 semanas, se producen modificaciones estructurales adicionales de las neuronas recién nacidas por meses, la maduración morfológica se afecta por la edad , la experiencia y el medio, como lo demuestran las comparaciones entre cerebros adultos y postnatales (29). Durante la neurogénesis y la formación de memoria en adultos la conectividad sináptica y la excitabilidad de nuevas neuronas en el hipocampo adulto son estimuladas por los factores de transcripción Neurod1 y Neurod2, capacidad que permanece a lo largo si bien de forma más lenta y menos intensa (12, 30).

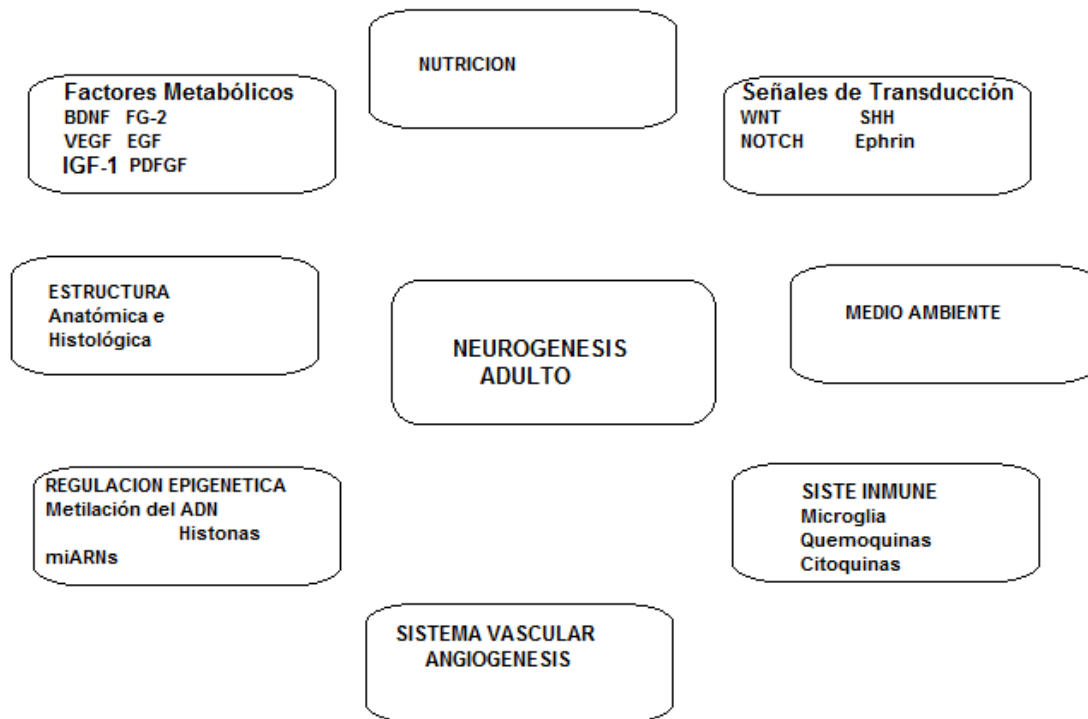


Fig. 2 Esquema de los factores asociados con la neurogénesis adulta: existen ocho moduladores cruciales que controlan la proliferación, diferenciación, migración y mantenimiento de células madre neurales (NSC) durante la neurogénesis adulta: vías de transducción de señalización, los sistemas vascular e inmune, los factores metabólicos, la regulación epigenética, el envejecimiento, la estructura anatómica e histológica, la nutrición y el medio externo. Estos moduladores están compuestos por diversas moléculas y vías biológicas y mecanismos que actúan para controlar la neurogénesis. Adaptado de [Horgusluoglu E y col \(12\)](#).

La Diabetes y su impacto en la neurogénesis

La prevalencia de diabetes aumentó rápidamente durante las últimas décadas en asociación con cambios importantes en el estilo de vida marcados por la obesidad y sedentarismo (31). En Argentina la 4^o Encuesta Nacional de Factores de Riesgo los porcentajes de exceso de peso variaron en los años 2005 49,0%, 2009 53,4% ,20013,57,9% 2018,61,6%,sobrepeso 34,4% 35,4% 37,1% 36,2% respectivamente y obesidad 14,6% 18,0% 20,8% 25,4%.Lo cual marca un incremento progresivo del aumento ponderal paralelo a este fenómeno, la diabetes mostró un incremento de 8,4% 9,6% 9,8% 12,7% (32).

La diabetes y la obesidad afectan la estructura y las funciones del cerebro disminuyen la neurogénesis (proliferación, diferenciación migración y supervivencia celular).aumenta el volumen cerebral por hipotrofia, la permeabilidad de la barrera Hematoencefálica por lesión de la misma, asociándose con deterioro cognitivo e incremento de accidentes cerebrovasculares (33,34).La diabetes se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EA o un cuadro similar a la misma (35).

En un modelo murino de Diabetes tipo 1 (DM1) mediante la inyección / detección de BrdU (5-bromo-2'-desoxiuridina), y con anticuerpos contra marcadores proliferativos como PCNA (Antígeno Nuclear de Células Proliferativas) y Ki-67, se informó que la proliferación de células cerebrales disminuyó en el GD en comparación con sus compañeros de camada de control (36). Lo mismo se obtuvo en modelos inducidos por estreptozotocina (STZ) de ratones y ratas, la acumulación de datos muestra que la diabetes resulta en una disminución de la proliferación celular en el GD, solo 6 días después de la inyección de STZ, los ratones diabéticos ya mostraron un menor número de células proliferativas en el GD (37).También en los modelos de diabetes tipo 2 (DM2) se observó una disminución en la proliferación de células cerebrales en el GD, como se mostró en ratones db / db y en ratones y ratas con DM1 (38,39). Estos datos tienden a mostrar que DM1 y DM2 inducen una disminución significativa en la proliferación celular de la zona subgranular del GD.

Depresión, Diabetes tipo 2 y Neurogénesis

La tasa de incidencia acumulada de trastorno depresivo mayor y diabetes mellitus luego de 10 años de evolución fue de 4.1% y 10.1%. La presencia de hipertensión, tabaquismo , sedentarismo , sobrepeso u obesidad, estrés familiar y ser mujer fueron factores de riesgo compartidos para el episodio depresivo mayor y la diabetes mellitus (40). El diagnóstico de depresión en humanos requiere cumplir con los criterios DSMIV-TR, incluye un informe subjetivo de sentirse triste y / o disminuido interesado en actividades placenteras. Los modelos animales ayudan a entender esta relación al estudiar síntomas o comportamientos análogos en animales como el test de suspensión de la cola en el que se pueden inferir síntomas de depresión en humanos. La clave para comprender el vínculo entre la diabetes con los déficits cognitivos y los trastornos del estado de ánimo estaría en el proceso de neuroplasticidad cerebral luego de la exposición al estrés o la enfermedad. La exposición prolongada al estrés conduce a cambios neuroplásticos en las regiones del cerebro sensibles al estrés, como el hipocampo (41). Su remodelamiento involucra la neuroplasticidad en respuesta al medio ambiente, la dieta, los estímulos inmunes y endocrinos. Es protectora, inicialmente promueve adaptaciones, al prolongarse el cuadro, producen una carga continua que conduce a la vulnerabilidad de la enfermedad o sobrecarga alostática (42). El estrés genera cambios estructurales caracterizados por reducción de la expresión de las espinas dendríticas, las proteínas sinápticas y aumenta la apoptosis en el hipocampo (43). La evidencia electrofisiológica de la función hipocampal disminuida muestran una potenciación a largo plazo reducida o ausente, un modelo putativo de aprendizaje y plasticidad sináptica. El volumen reducido del hipocampo de los estudios de imágenes de resonancia magnética estructural en la depresión, estados bipolares y la diabetes proporciona evidencia de una morfología cerebral deteriorada similar a la mostrada en animales expuestos al estrés (44,45). El GD del hipocampo una de las dos zonas neurogénicas establecidas en el cerebro, además de la zona subventricular, que genera continuamente nuevas células neuronales a lo largo de la vida (46,47). La cual disminuye por la exposición al estrés ambiental, la hiperactividad del eje adrenal, el aumento de la inflamación y el estrés oxidativo (48,49).

El tratamiento con antidepresivos aumenta la neurogénesis del hipocampo y sería responsable de comportamientos emocionales anormales en animales expuestos a modelos de depresión (50,51). Los cambios en la neurogénesis alteran funciones clave del hipocampo, como el aprendizaje, la memoria, la expresión afectiva y la regulación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HPA) clave por su relación con el estrés emocional (52,53). Comprender la fisiopatología de la neurogénesis es vital para evitar sus complicaciones.

Factores de Riesgo para la Neurogénesis

Los factores de riesgo que contribuyen a la susceptibilidad a la depresión y la diabetes, como la crianza infantil, una dieta inadecuada, un estilo de vida sedentario y antecedentes de abuso de sustancias. Es probable que los factores de riesgo específicos contribuyan a las diferencias de sexo y edad asociadas con el riesgo de depresión y diabetes. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una neurotrofina vital para la supervivencia, el crecimiento y el mantenimiento de las neuronas en los circuitos cerebrales involucrados en la función emocional y cognitiva.

Los mecanismos neuroplásticos asociados al factor neurotrófico cerebral (BDNF) se afectan en el trastorno depresivo mayor (TDM) y los modelos animales de estrés. La evidencia clínica y preclínica proporciona evidencias que el estrés crónico altera la génesis y acción del BDNF y con ello, interrumpe la neuroplasticidad a nivel regional y del circuito. Y a la inversa, los agentes terapéuticos eficaces que mitigan los síntomas depresivos relacionados, antidepresivos y la actividad física lo optimizan en el hipocampo, promueven la salud y recuperación de la función neuronal en circuitos TDM-relacionados, y mejorar la respuesta farmacoterapéutica (54).

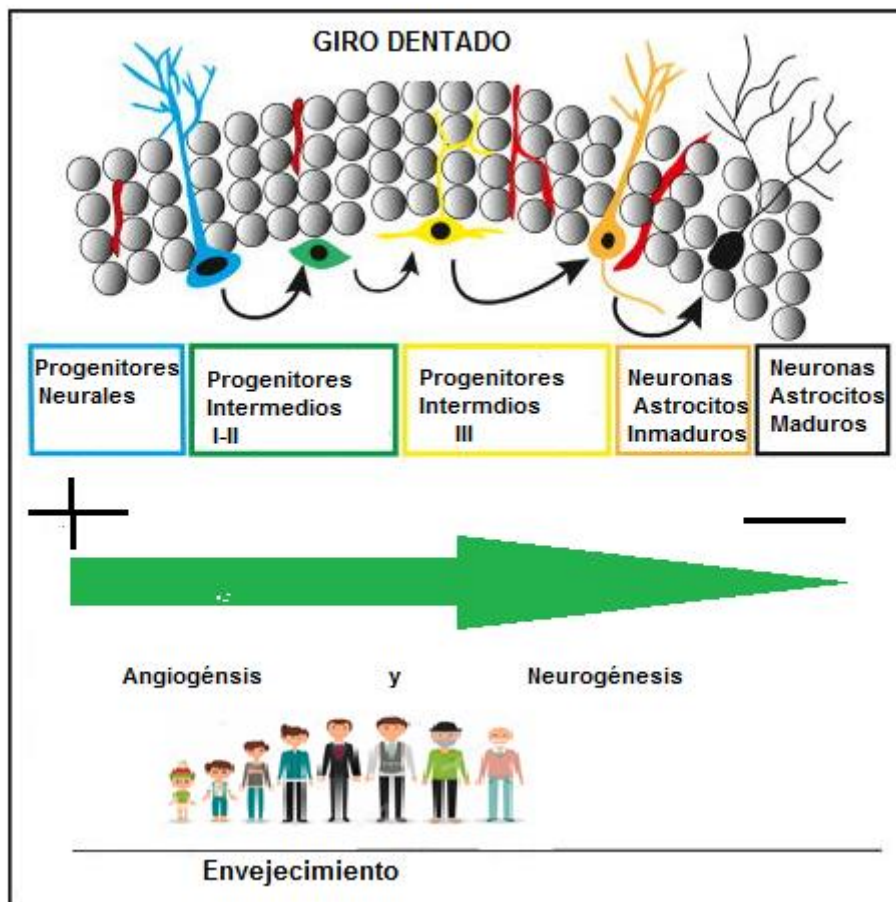
Los modelos de depresión en roedores pueden usarse para determinar cómo la exposición a entornos sociales o condiciones de desarrollo que producen inestabilidad emocional que podría influir en los efectos de la diabetes y sus comorbilidades, como el modelo de derrota social crónica. Aquí, los comportamientos depresivos surgen de exponer a un roedor repetidamente a un animal agresivo y dominante. Los roedores expuestos a la derrota social muestran, reducción del peso corporal, reducción en el consumo de sacarosa, aumento de cortisol, mayor inmovilidad en la prueba de natación forzada y la evitación de otros roedores en una situación de elección social luego de meses después del cese del contacto social (55). El modelo de depresión de estrés leve crónico implica la exposición continua de roedores a factores estresantes: períodos de privación de alimentos y agua, frío, cambios de compañeros de jaula, aislamiento y alteraciones del ciclo de luz (56.). Lo cual explicaría la afectación del reloj circadiano, una red compleja y especializada del organismo clave para la salud metabólica. Los cuales están modulados por factores genéticos y epigenéticos, patrones de comportamiento, actividad física, ingesta de alimentos. La cronodisrupción, alteración de los ritmos circadianos, se asocia con obesidad, DM2, depresión, demencia... Y a su vez la reducción de la calidad y duración del sueño generan cambios en las vías de señalización hormonal y neuronal que afectan el metabolismo humano alterando la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, incrementando el riesgo de desarrollar DM2 (57).

Neuroimágenes, Genética , Neurogenesis y vías controladoras

Las neuroimágenes brindan aspecto previamente insospechados es así en un estudio de imágenes de Resonancia nuclear Magnética (RNM) y su evaluación mediante algoritmos de segmentación

automatizados o semiautomatizados diseñados para medir el volumen del hipocampo se observó una incidencia inesperadamente alta de personas que mostraron crecimiento del hipocampo con el tiempo. hallazgo contraintuitivo podría explicarse por completo por errores de segmentación general, variabilidad de escaneo de escaneo o intensidad de campo de adquisición de RNM. Estos hallazgos sugieren que, en pacientes con EA o Deterioro Cognitivo leve, o controles de edad avanzada de la misma edad, el cambio de volumen del hipocampo longitudinal debe interpretarse con considerable precaución como un biomarcador a nivel de sujeto individual, y podría implicar cambios asociados a los procesos de neurogénesis (58). Al estudiar con RNM Adultos Mayores catalogadas como sanos se observó en una cohorte de 1.172 gerontes durante 4 años una tasa global anual de atrofia de la materia gris constante en todo el rango de edad de la cohorte, en ambos sexos; salvo en ambos hipocampos , que mostraron una tasa de atrofia de la materia gris que se aceleró significativamente con la edad, más alta en mujeres que en hombres, lo que sugiere una mayor vulnerabilidad anatómica de las mujeres al final de la vida (59). Así podríamos decir que el cerebro con el envejecimiento se va atrofiando progresivamente, lo cual podría hablar de que el proceso de neurogénesis es limitado o ausente

Al envejecer la neurogénesis y la angiogénesis en el hipocampo disminuyen en roedores, primates y humanos, con una disminución volumétrica resultante en la región neurogénica del giro dentado (GD). Lo cual fue evaluado mediante autopsias de seres humanos sanos de entre 14 y 79 años de edad, observándose números similares de progenitores neurales intermedios y miles de neuronas inmaduras en el GD, cantidades comparables de neuronas gliales y gránulas maduras, y un volumen del DG equivalente a través de las edades. Pero, adultos mayores tuvieron menos angiogénesis y neuroplasticidad y un grupo progenitor quiescente más pequeño en la zona anterior-media del GD, sin cambios en la zona posterior (60).



Envejecimiento y neurogénesis adaptado de Maura Boldrini y col (60)

Horgusluoglu-Moloch y col investigaron las variantes genéticas asociadas con la variación en el volumen del hipocampo y las vías relacionadas con la neurogénesis, observaron que los genes asociados con la variación en el volumen del hipocampo se relacionan con neurogénesis y procesos celulares de : proliferación, diferenciación , maduración y adhesión celular (61). El análisis funcional de 32 controles normales basado en la red de coexpresión de los datos de expresión génica en subcampos del hipocampo, zonas CA1 y CA3, mostró que los módulos de coexpresión se enriquecieron en vías relacionadas con la neurogénesis, mostrándo relación con la neurogénesis , y pacientes con EA que muestran atrofia del hipocampo, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo se observaron cambios patológicos en la expresión génica (61).

En otro trabajo Emrin Horgusluoglu-Moloch y col. con pacientes afectados de EA presentaron atrofia del hipocampo, deterioro de la memoria y cognitivo. Lo cual asociaron a una menor neurogénesis ya que la interrupción de este proceso contribuiría al desarrollo de esta patología ya que muchos de los actores moleculares en la EA son moduladores de la neurogénesis adulta. Como se observó al realizarse un análisis de asociación basado en genes identificándose al gen ADORA2A asociado con el volumen del hipocampo asimismo y la asociación entre el gen rs9608282 y el volumen del hipocampo se repitió en el metanálisis después de múltiples ajustes de comparación ($p = 7.88 \times 10^{-6}$). Se observó también que el alelo menor de rs9608282 en ADORA2A se asocia con mayores volúmenes del hipocampo y mejor capacidad cognitiva (62).

El hipocampo, participa en la génesis de la memoria, el aprendizaje, el comportamiento emocional, en particular las respuestas de miedo y ansiedad. Responde al incremento de los glucocorticoides durante

el estrés ejerciendo una inhibición de la retroalimentación neuronal de la respuesta endocrina del eje hipotalámico-hipofisario. Posee conexiones ventrales densas a la corteza prefrontal (PFC) y la amígdala basolateral, mostrando un control ventral selectivo de la respuesta al estrés endocrino. Conexiones necesarias para el control de la ansiedad, y el estado del ánimo. Así, el hipocampo ventral participa en la regulación emocional. La neurogénesis en el hipocampo a lo largo de la vida adulta mantendría el control del comportamiento de ansiedad. Las cinasas N-terminales c-Jun (JNK) regulan la muerte celular apoptótica, JNK1 es fisiológicamente activa en el cerebro en desarrollo, donde controla aspectos del desarrollo cortical, la diferenciación neuronal y maduración. Las anomalías genéticas en la vía JNK se asocian con trastornos psiquiátricos. Lo cual nos permitiría comprender que la vía JNK es un controlador de la ansiedad y el comportamiento depresivo. La inhibición de la vía JNK se acompaña de una mayor neurogénesis y alivio del comportamiento depresivo y la ansiedad. La neuroplasticidad cambia con la inhibición de JNK, la más alta en el hipocampo ventral, puede ser relevante para la enfermedad. Los estudios de neuroimagen revelaron una mayor conectividad entre hipocampo anterior y la amígdala de pacientes con ansiedad, implicando esta región en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. La vía, JNK se activa por factores estresantes que liberan cortisol y glutamato, que actúan a través de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) o AMPA. Glutamato y cortisol en humanos y la corticosterona en roedores deterioran la neurogénesis (63).

En la neurogénesis adulta, las células granulares del GD liberan glutamato, proyectándose a la región CA3 y reciben entradas glutamatérgicas y de ácido γ -aminobutírico (GABA) para controlar su actividad de picos en las redes neuronales que apoyan la formación de la memoria y el aprendizaje (64). La vía de fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) / proteína quinasa, la vía de la insulina, mejora la diferenciación neuronal e inhibe la apoptosis de las células progenitoras. Mecanismo a tener en cuenta en la encefalopatía diabética (ED) (65).

Las vías relacionadas con las actividades enzimáticas, tirosina quinasas, proteínas tirosina fosfatasa y las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos 3'5' se enriquecieron para el volumen del hipocampo. Tres subfamilias, Tyro3, Axl y Mertk (TAM), de las proteínas tirosina quinasas receptoras desempeñan un papel crucial en la neurogénesis adulta. Los receptores TAM afectan la proliferación y diferenciación de las células madre neurales a las neuronas inmaduras al controlar la sobreproducción de citocinas proinflamatorias (66). Las proteínas tirosina fosfatasa controlan la diferenciación de células madre neurales durante la neurogénesis (67). Hay una influencia de la variación genética relacionada con la vía de la neurogénesis en el volumen del hipocampo, la tescalcina (TESC) y el receptor de activina 1 (ACVR1), se asociaron significativamente con el volumen del hipocampo. Estudios de neuroimagen estructural mostraron que los polimorfismos reguladores de TESC están asociados con el volumen del hipocampo y la estructura de su materia gris (68,69).

Nuestro grupo de trabajo tuvo la oportunidad de observar la atrofia del hipocampo en los modelos analizados ya sea el de DM2 espontáneo de Stillman Salgado como el que revió dieta rica en grasa y alcohol, asimismo observamos en nuestros pacientes dificultades en el aprendizaje la memoria y atrofia del hipocampo en estudios de Resonancia nuclear Magnética o Tomografía Computadas y como en ellos se vio afectada la conducta que los llevo por ejemplo a colocarse dos veces el mismo tipo de insulina la olvidarse que ya se habían aplicado esta medicación y llevarlos esta acción a la hipoglucemia y el coma. Comprender la importancia de la neurogénesis es comprender un camino terapéutico fundamental. Para el cual falta mucho camino por transitar.

Actividad Física

Traemos a colación el estudio Framingham relacionados con actividad física, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), DM2 y demencia ya que por su calidad metodológica es un paradigma de los trabajos en este campo. Estas observaciones sirvieron de base para la realización de nuestro programa “Aprendiendo a Vivir”.

Se estudiaron 1730 participantes, incluidos aquellos con DM2 ($n = 179$, edad media 64 años, 39% mujeres) y sin DM2 ($n = 1551$, edad media 60 años, 46% mujeres), relacionándose variables de actividad física autoinformadas, concentraciones circulantes de IGF-1, VEGF y BDNF utilizando modelos de regresión lineal multivariable e interacciones por edad. Se excluyeron los participantes con enfermedad cardiovascular prevalente, accidente cerebrovascular y demencia o que tomaban terapia de reemplazo hormonal (70). En las personas con DM2, se asoció mayor actividad física ambulatoria con niveles más altos de IGF-1 ($\beta \pm \text{error estándar (SE)} = 0.22 \pm 0.08$, $p = 0.009$) y una mayor actividad física total se relacionó con niveles más altos de BDNF ($\beta \pm \text{SE} = 0.18 \pm 0.08$, $p = 0.035$). En los participantes sin DM2, no se observaron estas asociaciones. En el examen de las interacciones por edad, la asociación de la actividad física ambulatoria con los niveles de IGF-1 solo se observó en adultos mayores con DM2 (edad ≥ 60 años, $\beta \pm \text{SE} = 0.23 \pm 0.11$, $p = 0.042$) pero no en personas más jóvenes (70).

La disminución del BDNF sérico desempeñaría un papel en el desarrollo de la EA, especialmente en mujeres mayores, grupo con mayor riesgo de EA. Sus niveles séricos se pueden elevar a través una mayor actividad física. Serviría como un predictor de demencia y EA en adultos sanos y biomarcador de riesgo y pronóstico de la misma. Tendría un efecto terapéutico en la EA, y cuadros similares como la ED. Este efecto podría lograrse por medios no invasivos, como la actividad física y la dieta con restricción calórica, o por la administración de BDNF exógeno y / o estimulando la expresión de su receptor (71). Asimismo la inhibición de microARN específicos aumenta los niveles de proteína BDNF, sinaptogénesis y neurogénesis, además de mejorar la función de memoria en ratones (72). Los autores de este trabajo concluyeron que este inhibidor puede ser terapéuticamente efectivo para la EA. Los ensayos clínicos y estudios observacionales futuros deben considerar las posibilidades de un efecto de compensación en la enfermedad temprana y de una modificación del efecto por diversos factores demográficos y de estilo de vida (73).

También en la EP hay una pérdida de neuronas dopaminérgicas, que llevan a síntomas motores y a deterioro cognitivo. En ella la actividad física mejora las funciones cognitivas dependientes del hipocampo especialmente el aprendizaje visuoespacial y la memoria. Lo cual fue corroborado en estudios en animales demostraron la participación de la neurogénesis del hipocampo adulto y su relación con estos cambios (74).

Controversias

Si bien hemos presentado textos que muestran neurogénesis a través de todas las etapas de la vida en diferentes especies, la genesis de neuronas y astrocitos en la etapa del adulto mayor tiene aristas oscuras y sin una respuesta sin dudas, posiblemente debido a problemas metodológicos ya que en las autopsias el tiempo transcurrido entre la muerte cerebral y el procesamiento del tejido genera cambios

que modifican los resultados y las neuroimágenes si bien tienen un desarrollo importante todavía generan dudas.

Shawn F Sorrells y col observaron que una población de células progenitoras no se fusiona en la zona subgranular durante el desarrollo fetal o postnatal humano. Que la cantidad de células progenitores proliferantes y neuronas jóvenes en el GD disminuye drásticamente durante el primer año de vida observándose solo unas pocas neuronas jóvenes aisladas a los 7 y 13 años de edad. En pacientes adultos con epilepsia y adultos sanos (18-77 años; n = 17 muestras post mortem de controles; n = 12 muestras de resección quirúrgica de pacientes con epilepsia), no se detectó neuronas jóvenes en el GD (75).

El hipocampo es la primera y una de las áreas más afectadas en la EA, donde ocurre la neurogénesis del hipocampo adulto (NHA). Al combinar muestras de cerebro humano obtenidas bajo condiciones estrictamente controladas y métodos de procesamiento de tejidos de vanguardia, se identificaron miles de neuronas inmaduras en el GD de personas neurológicamente sanas hasta la novena década de la vida. Las que exhibieron grados variables de maduración a lo largo de las etapas de diferenciación de NHA. Estas neuronas disminuyeron progresivamente a medida que avanzó la EA. Estos resultados demuestran la persistencia de NHA durante el envejecimiento fisiológico y patológico en humanos y proporcionan evidencia del deterioro de la NHA como un mecanismo potencialmente relevante a los déficits de memoria en EA (76). Lo cual coincide con las observaciones de Steiner y col (77).

En mi modesta opinión podemos a los fines prácticos considerar que la neurogénesis es posible a lo largo de todo el proceso del desarrollo del ser humano y brindarle los medios conocidos para que el mismo se mantenga (Gustavo T Díaz-Gerevini).

Referencias

1. Yoneyama M, Ogita K. Yakugaku Zasshi. 2019;139:853–859, Horgusluoglu E, Nudelman K, Kwangsik Nho K, and Saykin AJ. Adult Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases: A Systems Biology Perspective Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017; 174: 93–112.
2. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, and Gage FH. Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. Physiol Rev. 2014; 94: 991–1026.
3. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Bostrom E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC, Druid H, Frisen J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. Cell. 2013;153:1219–1227.
4. Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: Facts and hypotheses. Rev Neurosci. 2007;18:93–114.
5. Bailey CH, Kandel ER, and Harris KM. Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 ; 7: a021758.
6. Poli D, Wheeler BC, De Marse TB, and Brewer GJ. Pattern separation and completion of distinct axonal inputs transmitted via micro-tunnels between co-cultured hippocampal dentate, CA3, CA1 and entorhinal cortex networks. J Neural Eng. 2018 ; 15: 046009.
7. Leutgeb y Leutgeb, 2007 Leutgeb S, Leutgeb JK. Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. Learn Mem. 2007;14:745–757.
8. Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, and Saykin AJ. Adult Neurogenesis and Neurodegenerative

- Diseases: A Systems Biology Perspective *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017; 174: 93–112.
9. Guzowski JF, Knierim JJ, Moser EI. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron.* 2004;44:581–584.
 10. Williamson LL, Bilbo SD. Chemokines and the hippocampus: A new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability. *Brain Behav Immun.* 2013;30:186–194.
 11. **Kelly Jordan-Sciutto** and **Robert Bowser** Alzheimer S Disease and Brain Development: Common Molecular Pathways. *Front Biosci.* 1998;15: 3: d100–d112.
 12. Beate Winner, Jürgen Winkler. Adult Neurogenesis in Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7: a021287.
 13. Winner B, Winkler J. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015. 7 4a021287.
 14. Liu WK, Williams RT, Hall FL, Dickson DW, Yen SH. Detection of a cdc2-related kinase associated with Alzheimer paired helical filaments. *Am J Pathol.* 1995;146:228–238.
 15. McShea A, Harris P, Webster K, Wahl A, Smith M. Abnormal Expression of the cell cycle regulators p16 and cdk4 in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1997;150:1933–1939.
 16. Kim BM, You M, Chen C, Suh J, Tanzi RE, and TL. Inhibition of death-associated protein kinase 1 attenuates the phosphorylation and amyloidogenic processing of amyloid precursor protein. *Hum Mol Genet.* 2016; 25: 2498–2513.
 17. Chen D, Xiao Z. Zhou, and Tae H. Lee. Death-Associated Protein Kinase 1 as a Promising Drug Target in Cancer and Alzheimer's Disease. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2019 ; 14: 144–157.
 18. Laura J. A. Hardwick, Fahad R. Ali, Roberta Azzarelli, Anna Philpott. Cell cycle regulation of proliferation versus differentiation in the central nervous system. *Cell Tissue Res.* 2015; 359: 187–200.
 19. Ross M. Cell division and the nervous system: regulating the cycle from neural differentiation to death. *Trends Neurosci.* 1996;19:62–68.
 20. Massague J, Polyak K. Mammalian antiproliferative signals and their targets. *Curr Opin Genet Dev.* 1995;5:91–96
 21. Kumar A, Pareek V, Faiq MA, Ghosh SK, and Kumari C. Adult neurogenesis in humans: A Review of Basic Concepts, History, Current Research, and Clinical Implications. *Innov Clin Neurosci.* 2019; 16: 30–37.
 22. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci.* 1999;2:260–265.
 23. Lieberwirth C, Pan Y, Liu Y, Zhang Z, and Wang Z. Hippocampal Adult Neurogenesis: its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Res.* 2016; 1644: 127–140.
 24. Yassa MA, Stark CE. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 2011;34:515–525, Chavlis S, Petrantonakis PC, and Poirazi P. Dendrites of dentate gyrus granule cells contribute to pattern separation by controlling sparsity. *Hippocampus.* 2017; 27: 89–110.
 25. Yu DX, Marchetto MC, Gage FH. How to make a hippocampal dentate gyrus granule neuron. *Development.* 2014;141:2366–2375.
 26. Lopez-Virgen V, Zarate-Lopez D, Adirsch FL, Collas-Aguilar J, Gonzalez-Perez O. Effects of sleep deprivation in hippocampal neurogenesis. *Gac Med Mex.* 2015;151:99–104.

27. Ngo-Anh TJ, Bloodgood BL, Lin M, Sabatini BL, Maylie J, Adelman JP. SK channels and NMDA receptors form a Ca²⁺-mediated feedback loop in dendritic spines. *Nat Neurosci.* 2005;8:642–649.
28. Ngo-Anh et al., 2005; Kaneko M, Xie Y, An JJ, Stryker MP, Xu B. Dendritic BDNF synthesis is required for late-phase spine maturation and recovery of cortical responses following sensory deprivation. *J Neurosci.* 2012;32:4790–4802.
29. Zhao C, Teng EM, Summers RG, Jr, Ming GL, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci.* 2006;26:3–11.
30. Richetin K, Leclerc C, Toni N, et al. Genetic manipulation of adult-born hippocampal neurons rescues memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(Pt 2):440–455.
31. Bhatti AB and Usman M Monitoring Editor: Muacevic A and Adler JR. Drug Targets for Oxidative Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy. Cureus. 2015 ; 7: e393.
32. 4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf. Argentina.
33. Biessels GJ and Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. Diabetologia. 2020; 63: 3–9.
34. Bischof GN, and Park DC, Obesity and Aging: Consequences for Cognition, Brain Structure and Brain Function. *Psychosom Med.* 2015; 77: 697–709.
35. Zhao Ch, Teng EM, Summers RG, Jr, Guo-li Ming, and Gage FH. Distinct Morphological Stages of Dentate Granule Neuron Maturation in the Adult Mouse Hippocampus J Neurosci. 2006 ; 26: 3–11.
36. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005; 28:726–735.
37. Feinkohl I, Price JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:46.
38. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:75–89.
39. Noor A, Zahid S. Alterations in adult hippocampal neurogenesis, aberrant protein s-nitrosylation, and associated spatial memory loss in streptozotocin-induced diabetes mellitus type 2 mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2017 ; 20: 1159–1165.
40. Chireh B and D'Arcy C. Shared and unique risk factors for depression and diabetes mellitus in a longitudinal study, implications for prevention: an analysis of a longitudinal population sample aged ≥45 years. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019; 10: 2042018819865828.
41. Ho N, Sommers MS, and Lucki I. Effects of Diabetes on Hippocampal Neurogenesis: Links to Cognition and Depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37: 1346–1362.
42. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8:367–381.
43. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, Hejaz Z. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. *Int J Prev Med.* 2016; 7: 57.
44. Eker C, Gonul AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2010;11:19–35.
45. Ellen F. Charles EF, Lambert ChG, and Kerner B. Bipolar disorder and diabetes mellitus:

- evidence for disease-modifying effects and treatment implications. Int J Bipolar Disord. 2016; 4: 13.
46. Leuner B, Gould E. Structural plasticity and hippocampal function. Annu Rev Psychol. 2010;61:111–140.
 47. Jungenitz T, Beining M, Radic T, Deller T, Cuntz H, Jedlicka P, Schwarzacher SW. Structural homo- and heterosynaptic plasticity in mature and adult newborn rat hippocampal granule cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115: E4670–E4679 .
 48. Pandey SP, Singh HK, Prasad S. Alterations in Hippocampal Oxidative Stress, Expression of AMPA Receptor GluR2 Subunit and Associated Spatial Memory Loss by *Bacopa monnieri* Extract (CDRI-08) in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus Type 2 Mice. PLoS One. 2015; 10: e0131862.
 49. Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. Exp Neurol. 2012;233:12–21.
 50. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. Biological psychiatry. 2006; 59:1136–1143.
 51. Yun S, Reynolds RP, Petrof I, White A, Rivera PD, Segev A, Gibson AD, Suarez M, Desalle MJ, Ito N, Mukherjee S, Richardson DR, Kang CE, Ahrens-Nicklas RC, Soler I, Chetkovich DM, Kourrich S, Coulter DA, Eisch AJ. Stimulation of entorhinal cortex-dentate gyrus circuitry is antidepressive. Nat Med. 2018 ; 24: 658–666.
 52. Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: adult hippocampal neurogenesis. Eur J Neurosci. 2011;33:1101–1114,2011;
 53. Baptista P and Andrade JP. Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation and Possible Functional and Clinical Correlates. Front Neuroanat. 2018; 12: 44.
 54. Phillips C, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. Neural Plast. 2017; 2017: 7260130.
 55. Berton O, Mc Clung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science. 2006;311:864–868.
 56. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. Neuropsychobiology. 2005;52:90–110.
 57. Meyhöfer S, Wilms B, Oster H, Schmid SM. Importance of sleep and circadian rhythm for energy metabolism]. Internist (Berl). 2019;60:122–127.
 58. Sankar T, Park MTM, T Jawa T, Patel R, Bhagwat N, Voineskos AN, Lozano AM, Chakravarty M and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Your algorithm might think the hippocampus grows in Alzheimer's disease: caveats of longitudinal automated hippocampal volumetry. Hum Brain Mapp. 2017 ; 38: 2875–2896.
 59. Fabrice Crivello, Nathalie Tzourio-Mazoyer, Christophe Tzourio, and Bernard Mazoyer Emmanuel Andreas Stamatakis, Editor. Longitudinal Assessment of Global and Regional Rate of Grey Matter Atrophy in 1,172 Healthy Older Adults: Modulation by Sex and Age. PLoS One. 2014; 9: e114478.
 60. Boldrini, M. *et al*. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. Cell Stem Cell 22, 589–599 e585.
 61. Horgusluoglu-Moloch E, Risacher SL . Crane PK, Hibar D, Thompson PM, Saykin AJ, Nho

- K, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Genome-wide association analysis of hippocampal volume identifies enrichment of neurogenesis-related pathways. *Sci Rep*. 2019; 9: 14498.
62. Horgusluoglu-Moloch E, Nho K, Risacher SL, Kim S, Foroud T, Shaw LM, Trojanowski JQ, Aisen PS, Petersen RC, Jack CR, Jr., Lovestone S, Simmons A, Weiner MW, Saykin AJ, and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Targeted neurogenesis pathway-based gene analysis identifies ADORA2A associated with hippocampal volume in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017; 60: 92–103.
 63. Mohammad H, F Marchisella, S Ortega-Martinez, P Hollos, K Eerola, E Komulainen, N Kuleskaya, E Freemantle, V Fagerholm, E Savontous, H Rauvala, B D Peterson, H van Praag, and E T Coffey. JNK1 controls adult hippocampal neurogenesis and imposes cell-autonomous control of anxiety behaviour from the neurogenic niche. *Mol Psychiatry*. 2018 ; 23: 362–374.
 64. Williamson LL, Bilbo SD. Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;30:186–194.
 65. Doze VA, Perez DM. G-protein-coupled receptors in adult neurogenesis. *Pharmacological reviews*. 2012;64:645–675.
 66. Ji R, Meng L, Li Q, Lu Q. TAM receptor deficiency affects adult hippocampal neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015;30(3):633–644..
 67. Kim SY, Oh M, Lee KS, et al. Profiling analysis of protein tyrosine phosphatases during neuronal differentiation. *Neurosci Lett*. 2016; 612:219–224.
 68. Baumgartner M, Patel H, Barber DL. Na(+)/H(+) exchanger NHE1 as plasma membrane scaffold in the assembly of signaling complexes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C844–C850.
 69. Bao Y, Hudson QJ, Perera EM, et al. Expression and evolutionary conservation of the tescalcin gene during development. *Gene Expr Patterns*. 2009;9:273–281.
 70. Spartano NL, Davis-Plourde KL, Himali JJ, Murabito JM, Vasan RS, Beiser AS, and Seshadri S. Self-Reported Physical Activity and Relations to Growth and Neurotrophic Factors in Diabetes Mellitus: The Framingham Offspring Study. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 2718465.
 71. Dyrstad S. M., Hansen B. Ø. H., Holme I. M., Anderssen S. A. Comparison of self-reported versus accelerometer-measured physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2014;46:99–106.
 72. Naegelin Y., Dingsdale H., Sauberli K., Schadelin S., Kappos L., Barde Y. A. Measuring and validating the levels of brain-derived neurotrophic factor in human serum. *eNeuro*. 2018;5(2) doi: 10.1523/ENEURO.0419-17.2018.
 73. Weinstein G, Alexa S, Beiser AS, Choi SH, ; et al Preis SR, Chen TC, Demetrios Vorgas D, Au R, Pikula A, Wolf PA, Vasan RS, Seshadri S, .Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and the Risk for DementiaThe Framingham Heart .*JAMA Neurol*. 2014;71:55–61.
 74. Klein C, Rasińska J, Empl L, et al. Physical exercise counteracts MPTP-induced changes in neural precursor cell proliferation in the hippocampus and restores spatial learning but not memory performance in the water maze. *Behav Brain Res*. 2016; 307:227–238.

75. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555(7696):377–381.
76. **Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Alberto Rábano, Cafini F, Pallas-Bazarra N, J Ávila J and Llorens-Martín M.** Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's *Nature Medicine*.2019;25:554–560.
77. Steiner E, Tata M, Frisén J. A fresh look at adult neurogenesis. *Nat Med*. 2019;25:542–543.

Capítulo 18 Envejecimiento, Cuerpo y mente una visión integradora desde la visión de la cognición corporizada

El envejecimiento implica que una persona experimente en el proceso de su desarrollo cambios en los aspectos: biológico, fisiológico, psicológico y social. Sus consecuencias son una serie de regresiones graduales y funcionales de las capacidades cognitivas, atención, memoria, razonamiento, toma de decisiones y velocidad de procesamiento (1,2). Acompañada de una alteración en la utilización de la glucosa, en la funcionalidad del movimiento, velocidad reducida para caminar, coordinación deficiente entre manos y ojos, disminución en la capacidad de los órganos sensoriales y compromiso en la capacidad de aprendizaje (3-6). Si bien, durante el envejecimiento normal, humanos y otros animales experimentan un deterioro cognitivo caracterizado por disminución en el aprendizaje asociativo, la memoria espacial, relacionado con cambios en el hipocampo. Y déficit en la memoria de trabajo y la función ejecutiva, que dependen de la corteza prefrontal. Atribuidos a una pérdida masiva de células y sufrimiento de la arborización dendrítica. Con la aplicación de principios estereológicos a los métodos de recuento celular se concluyó que no se produce una pérdida celular significativa durante el envejecimiento normal y los cambios en la complejidad dendrítica son sutiles y específicos de la región. (7). Se observó que, las ratas envejecidas no tienen pérdida de neuronas principales del hipocampo en relación con ratas jóvenes, o neuronas en áreas corticales del lóbulo temporal medial (8-10). Estos cambios son suficientes para ocasionar las lesiones asociadas al envejecimiento y por otra parte abre un campo de investigación y esperanza terapéutica ante la posibilidad de su reversibilidad. Lo cual nos obliga como gerontólogos, geriatras, biólogos, psicólogos... y miembros de la sociedad que conviven con gerontes a evitar ageismos como el asociar envejecimiento con demencia.

El concepto de envejecimiento exitoso se esforzó desde su inicio para identificar factores protectores y desarrollar estrategias de intervención efectivas para promover la mejor calidad de vida posible en la vejez. Así para lograrlo es necesario un trabajo transdisciplinario en el cual se tengan en cuenta todas las dimensiones de la persona (11,12) cual se puedan aprovechar y generar las capacidades cognitivas de los adultos mayores con un estilo de vida activo adaptado a las circunstancias vitales de la persona (13,14). Quienes disfrutan de un nivel relativamente más alto de bienestar cognitivo presentan una reorganización de sus redes cerebrales, donde la actividad física y la dieta modulan y otros factores estimulantes son sustratos comunes de neuroplasticidad cerebral (señalización neurotrófica, neurogénesis, inflamación, respuesta al estrés y defensa antioxidante) (15,16). Así, la actividad física y los medios enriquecidos (redes sociales, educación para la salud, actividades sociales, trabajos de estimulación) mejoran la función neurocognitiva y el bienestar en adultos mayores permitiéndoles mantener su independencia funcional (17-21). Lo cual hemos observado en el desarrollo del “Programa Aprendiendo a Vivir” (experiencia del grupo de trabajo del libro) trabajando con gerontes y en animales (22). Resultados similares se lograron en pacientes diabéticos como el realizado por Mark A. Espeland y col quienes observaron que el rendimiento en las pruebas cognitivas y la velocidad de la marcha fue mejor entre los participantes asignados a la intervención de actividad física (23). El creciente número de personas con deterioro cognitivo y diabetes mellitus tipo 2, llevó en Alemania a realizar un estudio en el cual se evaluó, el potencial de la actividad física y la integración social para moderar la relación entre diabetes y deterioro cognitivo. Observándose que las probabilidades más altas de deterioro cognitivo se observaron en los participantes que padecían diabetes no diagnosticada o dependiente de insulina y aislados socialmente. Concluyendo que la actividad física y el estado de convivencia moderan el vínculo entre la diabetes mellitus y el rendimiento cognitivo (24).



Fig 1 Adultos Mayores del programa Aprendiendo a vivir realizando Taekwon-do adaptado

La cognición corporizada es un marco teórico que postula que la función cognitiva está vinculada con el cuerpo y las acciones físicas. Explica la asociación entre envejecimiento, disminución en las capacidades motoras de los órganos de los sentidos y la cognición (25). La mente se encuentra anclada en las acciones y el entorno del cuerpo nos ayuda a entender nuestra conducta social, emocional y cognitiva; como funcionamos las personas. Desde esta perspectiva, podemos comprender los propios sentimientos, opiniones y acciones sin centrarnos solo en la mente,

sino fijándonos también en nuestro cuerpo y entorno. Ello puede encaminarnos a cambiar la forma de pensar y aprender (26). Los procesos cognitivos superiores se encuentran enraizados en la experiencia corporal y los sistemas neurales que gobiernan el cuerpo. Según esta visión, los circuitos cerebrales inferiores, sensoriales y motores no solo sirven para alimentar la cognición son cognición (27).

Esta interpretación de la cognición nos permite asociar los conceptos, de la biología, la medicina, la psicología, la sociología, el Taekwon-do para dar una respuesta a la problemática del adulto mayor en un intento de lograr una perspectiva transdisciplinaria que pueda entender a una persona y a un colectivo humano en un momento dado de la historia.

Referencias

1. Cole JH, Marioni RE, Harris SE, and Deary IJ. Brain age and other bodily ‘ages’: implications for neuropsychiatry. *Mol Psychiatry*. 2019; 24: 266–281,
2. Cai L , Chan LSY, Yan JH and Peng K. Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Front. Aging Neurosci*.2014. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00031>.
3. Daffner, K. R. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *J. Alzheimers Dis*. 2010; 19: 1101–1122.
4. Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., et al.. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*.2011 305, 50–58.
5. Tesch-Römer C, Wahl HW. Toward a More Comprehensive Concept of Successful Aging: Disability and Care Needs. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017; 72: 310–318.
6. Chia CW, Egan JM, L. Age-related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2018; 123: 886–904.
7. Burke, S., Barnes, C. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*.2006; 7, 30–40.
8. Rapp PR, Deroche PS, Mao Y, Burwell RD. Neuron number in the parahippocampal region is preserved in aged rats with spatial learning deficits. *Cereb Cortex*. 2002;12:1171–1179.
9. Merrill DA, Chiba AA, Tuszyński MH. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. *J Comp Neurol*. 2001;438:445–456.
10. Shamy JL, et al. Hippocampal volume is preserved and fails to predict recognition memory impairment in aged rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) *Neurobiol Aging*. 2006; 27:1405–1415.
11. Bülow MH, Söderqvist T. Successful ageing: a historical overview and critical analysis of a successful concept. *J Aging Stud*. 2014; 31:139–149.
12. Zanjari N, Sani MS, Chavoshi MH, Rafiey H, and Shahboulaghi FM. Successful aging as a multidimensional concept: An integrative review. *Med J Islam Repub Iran*. 2017; 31: 100.
13. Daffner, K. R. . Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *J. Alzheimers Dis*. 2010; 19, 1101–1122.
14. McCarthy VL, Ling J, Carini RM. The role of self-transcendence: a missing variable in the pursuit of successful aging?. *Res Gerontol Nurs*. 2013;6:178–186.
15. Sala-Llloch, R., Arenaza-Urquijo, E. M., Valls-Pedret, C., Vidal-Piñeiro, D., Bargalló, N., Junqué, C., et al. Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging. *Front. Hum. Neurosci*.2012; 6:152.
16. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement,

- and Diet Promote Cognitive Health during Aging *Neural Plast.* 2017; 2017: 3589271.
17. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101:1237–1242,
 18. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1166–1170.
 19. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, and Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012; 12: 128.
 20. Martin Ginis KA, Heisz J, Spence JC, Clark LL B, Antflick J, Ardern CI, Costas-Bradstreet C, Duggan M, Hicks AL, Latimer-Cheung AE, Middleton L, Nylen K, Paterson DH, Pelletier C, and Rotondi MA. Formulation of evidence-based messages to promote the use of physical activity to prevent and manage Alzheimer's disease. *BMC Public Health.* 2017; 17: 209.
 21. Barnett DW, Barnett A, Nathan A, Van Cauwenberg J, Cerin E; Council on Environment and Physical Activity (CEPA) – Older Adults working group. Built environmental correlates of older adults' total physical activity and walking: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14:103.
 22. Díaz-Gerevini, GT Campanella, C; Fuente, G ; Reartes, G; López, C; Repossi, G. Estudio de los efectos sobre parámetros metabólicos y neurocognitivos de un medio ambiente enriquecido en un modelo experimental de Diabetes tipo 2 con una dieta rica en grasas saturadas y consumo moderado de alcohol. Congreso Argentino de Endocrinología y Metabolismo.2019. Buenos Aires. Argentina.
 23. Mark A. Espeland, Kasia Lipska, Michael E. Miller, Julia Rushing, Ronald A. Cohen, Joseph Verghese, Mary M. McDermott, Abby C. King, Elsa S. Strotmeyer, Steven N. Blair, Marco Pahor, Kieran Reid, Jamehl Demons, Stephen B. Kritchevsky, for the LIFE Study Investigators. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 ; 72: 861–866.
 24. Fink A, Buchmann N, Tegeler C, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I, Doblhammer G. Physical activity and cohabitation status moderate the link between diabetes mellitus and cognitive performance in a community-dwelling elderly population in Germany. *PLoS One.* 2017; 12: e0187119.
 25. Matthew C Costello , Emily K Bloesch. Are Older Adults Less Embodied? A Review of Age Effects Through the Lens of Embodied Cognition. *Front. Psychol.*2017.10.3389/fpsyg.2017.00267.
 26. Guan CQ, Meng W, Ru Yao R, and Arthur M. Glenberg AM.The Motor System Contributes to Comprehension of Abstract Language. *PLoS One.* 2013; 8(9): e75183.
 27. Barsalou LW, Dutriaux L, and Scheepers C. Moving beyond the distinction between concrete and abstract concepts. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018; 373(1752): 20170144

Capítulo 19 Resiliencia

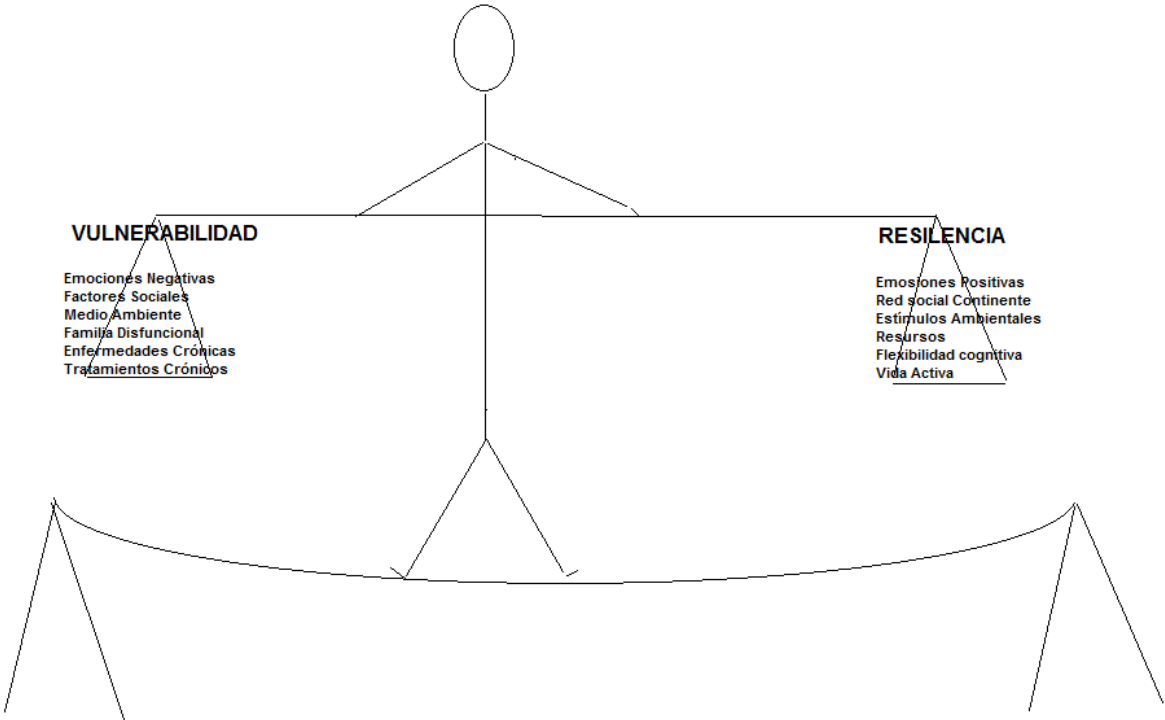


Fig. 1 Factores asociados con los trastornos emocionales inducidos por el estrés y los que caracterizarían a la resiliencia. Adaptado de Charlène Faye, Josephine C. McGowan, Christine A. Denny, and Denis J. David. Neurobiological Mechanisms of Stress Resilience and Implications for the Aged Population. Curr Neuropharmacol. 2018; 16: 234–270.

La resiliencia es la capacidad de desarrollarse social, mental y físicamente a pesar de la exposición al estrés o la adversidad. Un factor estresante externo e inesperado puede inducir una respuesta normal o estrés fisiológico y conductual. Implica la adaptación de un organismo caracterizada por la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), con un pico de cortisol sérico o corticosterona 30 minutos después de la exposición al estrés, seguido de una recuperación en humanos o roedores a los 60-80 minutos después del mismo (1). Pero si la exposición, dura semanas (prolongada) genera estrés crónico y secuelas persistentes, dependiendo de la capacidad de cada persona para adaptarse a potentes factores estresantes. Las personas perciben los eventos estresantes de manera diferente. Cuando la respuesta se vuelve hiperactiva, no se logran los mecanismos de recuperación, lo cual lleva a una mayor susceptibilidad al estrés. Las personas con baja capacidad de recuperación o procesos muy severos corren el riesgo de enfermedades mentales como el trastorno depresivo mayor o trastornos de ansiedad (1).

La diabetes es una enfermedad crónica con un curso complejo en el cual se ven afectados todos los sistemas del organismo si no se logran mantener los parámetros fisiológicos dentro de la normalidad. Lo cual requiere controlar las variables corporales, un tratamiento nutricional, farmacológico, actividad física y una preparación educativa permanente. Para lograr estos objetivos las personas con diabetes u otras patologías crónicas deben desarrollar su capacidad de resiliencia.

Como profesionales dedicados al tratamiento y seguimiento de personas con diabetes debemos proporcionarles los recursos para que los pacientes logren una buena calidad de vida para lo cual es fundamental desarrollar y mantener su capacidad para superar las adversidades.

Test para medir la resiliencia

Escala de Resiliencia Connor-Davidson (CD-RISK)

- 1 Es capaz de adaptarse al cambio
- 2 Es capaz de cerrar y asegurar relaciones
- 3 A veces el destino o Dios puede ayudar
- 4 Puede lidiar con lo que venga

- 5 El éxito anterior da confianza para un nuevo desafío
- 6 Es capaz de ver el lado cómico de las cosas
- 7 Afrontar con el estrés fortalece
- 8 Tiende a recuperarse después de una enfermedad o dificultad
- 9 Las cosas suceden por una razón
- 10 Mejor esfuerzo, no importa lo que cueste
- 11 Puede alcanzar sus metas
- 12 Cuando las cosas parecen desesperadas, no me doy por vencido
- 13 Sé a dónde y a quien acudir en busca de ayuda
- 14 Bajo presión, me concentro y pienso claramente
- 15 Prefieres tomar la iniciativa en la resolución de problemas
- 16 Te desanimas fácilmente por el fracaso
- 17 Piensas en ti mismo como una persona fuerte
- 18 Tomas decisiones impopulares o difíciles
- 19 Puedes manejar sentimientos desagradables
- 20 Tienes que actuar con una corazonada
- 21 Tienes sentido del propósito de los actos
- 22 Tienes el control de tu vida
- 23 Te gustan los desafíos
- 24 Trabajas para alcanzar sus objetivos
- 25 Estas orgulloso de tus logros

Estos ítems contienen un rango de respuestas de 5 puntos, como sigue: no es cierto en absoluto (0), rara vez es cierto (1), a veces es cierto (2), a menudo es cierto (3) y es cierto casi todo el tiempo (4). La escala está clasificada en función de cómo se ha sentido el sujeto durante el último mes. El puntaje total varía de 0 a 100, con puntajes más altos que reflejan una mayor capacidad de recuperación.

Estos valores se asocian con:

Grupo	Puntaje promedio
Población General	80
Atención primaria	71.8
Pacientes psiquiátricos en consultorio	68

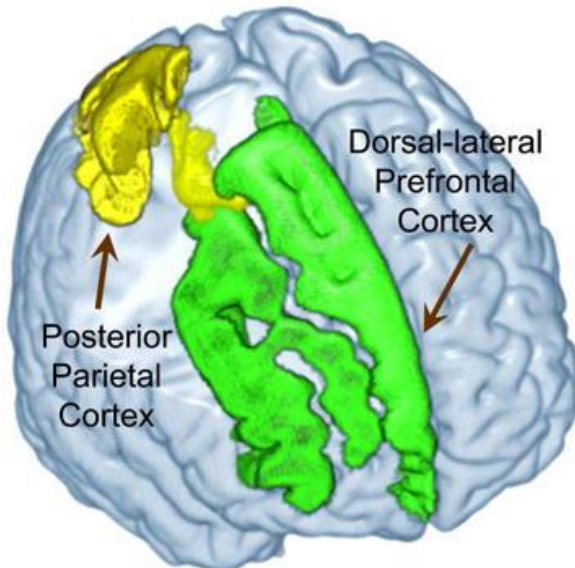
Personas con Trastorno generalizado de ansiedad 62.5

Desordenes de estrés postraumático 47.8

La escala puede ser entendida en, subescalas. Subescala 1 (los 8 primeros ítems) mide el enfoque individual de los desafíos, la capacidad de no darse por vencido cuando las cosas parecen desesperadas, la capacidad de lograr objetivos y el orgullo por los logros. Subescala 2 (7 elementos) miden la capacidad de un individuo para pensar con claridad y concentrarse bajo presión, la capacidad de manejar sentimientos desagradables y la capacidad de ver lo bueno en situaciones malas. Subescala 3 (5 ítems) incluyen la capacidad de lidiar con la vida tal como viene, la capacidad de adaptarse al cambio y la capacidad de recuperarse después de una enfermedad o dificultad. Subescala 4 (3 ítems) miden la presencia de un sistema de apoyo, control en la vida y un sentido de confianza. Subescala 5 miden si un individuo cree que las cosas suceden por alguna razón, y que el destino o Dios juega un papel en su vida, que consta de los Factores 1–3 originales (persistencia, control emocional y cognitivo bajo presión, y la capacidad de recuperarse), y combina los Factores 4 y 5 (control de la vida y fe) debido a su similitud en análisis factoriales anteriores (3). El CD-RISC se ha utilizado con éxito en la población sana en general, en estudios de ensayos clínicos, en pacientes ambulatorios psiquiátricos y en pacientes con afecciones médicas, mostrando buenas propiedades psicométricas como consistencia interna, confiabilidad test-retest y validez convergente y divergente. Los estudios también han demostrado que los puntajes de resiliencia en el CD-RISC se asocian de manera moderadamente negativa con los primeros eventos adversos de la vida y con los síntomas psiquiátricos actuales (4). Los efectos del tratamiento también se han demostrado en pacientes con trastorno posttraumático (TPT) con puntajes de resistencia mejorados en el CD-RISC (5).

Qué nos dice la estructura Cerebral

Executive Control Network



Emotional Arousal Network

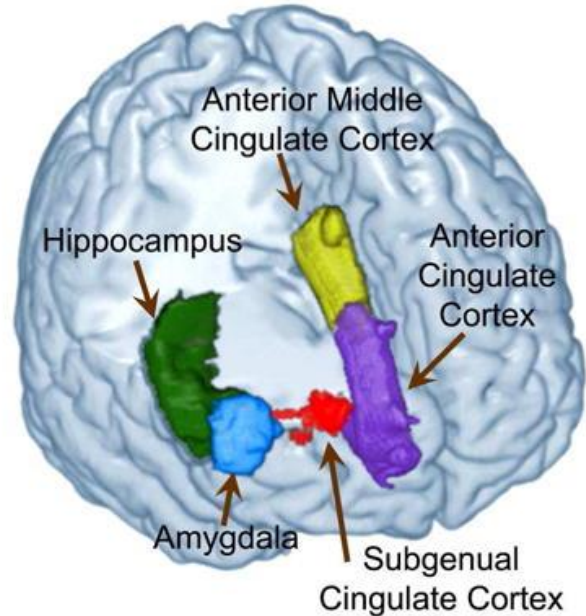


Fig. 2 Regiones de las redes de control ejecutivo y emocional

Red de control ejecutivo: corteza prefrontal dorsal-lateral (dlPFC), corteza parietal posterior (PPC)

Red de control emocional: corteza cingulada anterior (ACC), corteza cingulada media anterior (aMCC), corteza cingulada anterior subgenual (sgACC), amígdala (AMYG), hipocampo (hipopótamo) Arpana Gupta, Aubrey Love, Lisa A. Kilpatrick, Jennifer S. Labus, Ravi Bhatt, Lin Chang, Kirsten Tillisch, Bruce Naliboff, and Emeran A. Mayer. *Morphological Brain Measures of Cortico-Limbic Inhibition Related to Resilience* J Neurosci Res. 2017 ; 95: 1760–1775.

Las medidas subjetivas de resiliencia CD-RISC, (2) se asoció con cambios morfológicos en las subregiones de la corteza parietal, las subregiones cinguladas y en la amígdala. Los niveles más altos de puntajes de resiliencia se relacionaron con una mayor volumen de materia gris (GMV) y área de superficie (SA) del surco subparietal y las mismas regiones cerebrales mostraron correlaciones positivas con los puntajes de la subescala de resiliencia de persistencia. También se encontró evidencia de una asociación negativa entre GMV y SA de la corteza parietal inferior izquierda y puntuaciones de subescala de resiliencia con significado personal / espiritual.

Se observó una asociación entre experiencias traumática y disminución de la función de la corteza parietal (6,7). La recuperación de palabras emocionalmente equilibradas en mujeres con antecedentes de abuso se relacionó con una disminución del flujo sanguíneo en la corteza parietal inferior (8). En una tarea emocional de Stroop, hubo una disminución de la actividad de la corteza parietal en mujeres con antecedentes de TPT y abuso (9). Región clave de la red de control ejecutivo asociada con el control inhibitorio de la atención, la memoria de trabajo, la planificación y la respuesta (10). Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que las personas altamente resilientes pueden participar mejor en la red de control ejecutivo, incluida su función en las funciones inhibitorias en relación con amenazas reales o

percibidas. Los niveles más altos de resiliencia están relacionados con distintas alteraciones morfológicas en las regiones cerebrales involucradas en el control ejecutivo y las redes de excitación emocional, lo que sugiere que las personas con baja resiliencia pueden haber comprometido la inhibición cortico-límbica, haciéndolas más vulnerables a la morbilidad relacionada con el estrés. (11).

Afecto

El Afecto Positivo Afecto Negativo (PANAS) es un test que ayuda a valorar el afecto positivo (atento, interesado, alerta, emocionado, entusiasta, inspirado, orgulloso, determinado, fuerte y activo) como el negativo (angustiado, angustiado, angustiado, hostil, irritable) enojado, asustado, temeroso, avergonzado, culpable, nervioso y nervioso) (12).

TEST PANAS (13)

Indique como se sintió durante la semana pasada.		Muy poco o nada	Un Poco	Moderado	Bastante	Extremadamente
PANAS 1	Interesado	1	2	3	4	5
PANAS 2	Desinteresado	1	2	3	4	5
PANAS 3	Excitado	1	2	3	4	5
PANAS 4	Preocupado	1	2	3	4	5
PANAS 5	Fuerte	1	2	3	4	5
PANAS 6	Culpable	1	2	3	4	5
PANAS 7	Asustado	1	2	3	4	5
PANAS 8	Hostil	1	2	3	4	5
PANAS 9	Entusiasta	1	2	3	4	5
PANAS 10	Horgullo	1	2	3	4	5
PANAS 11	Irritable	1	2	3	4	5
PANAS 12	Alerta	1	2	3	4	5

PANAS 13	Avergonzado	1	2	3	4	5
PANAS 14	Inspirado	1	2	3	4	5
PANAS 15	Nervioso	1	2	3	4	5
PANAS 16	Determinado	1	2	3	4	5
PANAS 17	Atento	1	2	3	4	5
PANAS 18	Nervioso	1	2	3	4	5
PANAS 19	Activo	1	2	3	4	5
PANAS 20	Miedo	1	2	3	4	5

Scoring: Positive Affect Score: Add the scores on items 1, 3, 5, 9, 10, 12, 14, 16, 17, and 19. Scores can range from 10 – 50, with higher scores representing higher levels of positive affect. Mean Scores: 33.3 (SD±7.2)

Negative Affect Score: Add the scores on items 2, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 15, 18, and 20. Scores can range from 10 – 50, with lower scores representing lower levels of negative affect. Mean Score: 17.4 (SD ± 6.2) Your scores on the PANAS: Positive: ____ Negative: ____

La resiliencia se asocia al afecto positivo actual que se correlacionó con una mayor volumen del surco intraparietal y la corteza anterior media cingulada. Los cambios morfológicos en el surco subparietal, la corteza cingulada anterior, la corteza cingulada anterior subgenual y la amígdala se relacionaron con valores elevados de los test para resiliencia (11,14).Lo cual nos habla de una estrecha relación de los afectos y el sistema límbico.

Frecuencia cardíaca

La resiliencia en el contexto de una experiencia estresante es un fenómeno multidimensional que abarca el perfil biológico, psicológico de una persona, su historia de vida pasada y presente, experiencias traumáticas previas, elecciones activas, contexto social, entorno actual, apoyo social y tiempo del evento estresante (15,16). La resiliencia, refleja la capacidad de una persona para evitar las consecuencias negativas conductuales, cognitivas, biológicas y sociales de eventos estresantes de la vida (17).Destacamos al **optimismo**, la **reevaluación cognitiva**, el **afrontamiento activo**, el **humor**, la búsqueda de **apoyo social**, el **comportamiento prosocial** (18). Aspectos que son desarrollados en las actividades que lleva adelante el programa "Aprendiendo a Vivir" en el taller de estimulación cognitiva, en la práctica de Taekwon-do adaptado, acciones sociales educativas y participativas. Lo cual se asocia con una frecuencia cardíaca optima mediada vagalmente (19).

La **reevaluación cognitiva** es una estrategia efectiva de regulación de las emociones que implica un cambio cognitivo del significado de una situación que provoca emociones dañinas, con el fin de reducir los sentimientos negativos (20). Se descubrió el aumento de la frecuencia cardíaca está asociado con dificultades autoinformadas en la regulación de las emociones, particularmente la incapacidad de aceptar emociones negativas (21). La teoría polivagal de Stephen Porges (22) postula que en una mayor actividad vagal reflejada en una frecuencia cardíaca normal o baja subyace a las tendencias prosociales, respaldada empíricamente por estudios transversales (23) y longitudinales (24). Bornemann y col mostraron que la capacidad de regular al alza de la frecuencia cardíaca a través de la retroalimentación biológica en el comportamiento prosocial altruista (25). La búsqueda de apoyo social (26,27).

La **atención plena** es "la conciencia que surge al asistir intencionalmente de manera abierta, receptiva y perspicaz a lo que esté surgiendo en el momento presente" (28) puede desarrollarse mediante prácticas de meditación. Actividad que desarrollamos en la práctica de Taekwon-do adaptado.

Factores psicosociales

La combinación de predisposición genética, cambios epigenéticos, factores socioambientales, estrés en la vida temprana (EVT), enfermedades crónicas, como la diabetes y tratamientos crónicos a lo que deberíamos agregar el posible factor de la Encefalopatía Diabética (29,30). Recordamos que los gerontes presentan pluripatológica asociada a la medicación de varios fármacos y complicaciones tanto de las patologías como de los tratamientos y todas las molestias que implica llevar adelante la atención médica. A lo cual debemos agregar el grado de incertidumbre ante el resultado de los estudios y tratamientos. Estos factores deben ser tenidos en cuenta ya que pueden generar determinan vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos como el desorden depresivo mayor y los trastornos de ansiedad. Dado que la mayoría de las personas que experimentan tales eventos estresantes no desarrollan psicopatología, el interés creciente está dirigido a comprender los factores de resiliencia que pueden proporcionar resistencia mental. Cinco factores de resiliencia psicosocial se enumeraron en base a un cuerpo de investigación: emociones positivas y optimismo, flexibilidad cognitiva, religión y espiritualidad, significado de la vida, apoyo social y estilo de afrontamiento activo para ser factores psicosociales protectores asociados con la resistencia al estrés. (31). Christian T Gloria y col en un trabajo realizado con 200 becarios posdoctorales mostró que la resiliencia moderaba el impacto del estrés en los rasgos depresivos y síntomas de ansiedad, una asociación sinérgica entre emociones positivas y la capacidad de recuperación, mediada por estrategias de afrontamiento mediaron (32).

Envejecimiento y Estrés

El impacto percibido de la exposición al estrés es más fuerte en los adultos mayores (AM), lo cual se correlaciona con la aparición de trastornos inducidos por el estrés (33). Y la forma en que una persona envejece está en estrecha relación con los eventos vitales y estresantes (34). Estas observaciones coinciden con la observación en la práctica clínica de nuestro grupo de trabajo por lo cual se decidió iniciar el “Programa Aprendiendo a Vivir”.

Hay un aumento en el riesgo de desarrollar alteraciones del estado de ánimo con el envejecimiento (35). Se estima que el 25% de la población mayor de 65 años, presenta un trastorno mental (36). Los síntomas de ansiedad son comunes en AM, con una prevalencia en muestras comunitarias que oscila entre 15-52.3% en países de habla inglesa (37) especialmente si presentan una enfermedad crónica y suelen acompañarse de depresión y el alcoholismo (38). Cifras que de una u otra forma se repiten en Argentina lo cual urge a realizar actividad terapéuticas en AM.

Experimentar estrés crónico es un factor de riesgo para un envejecimiento acelerado. Se demostró que el estrés psicológico crónico en ratas afecta genes críticos para la longevidad (39). Se demostró que el receptor γ activado por proliferador de peroxisoma (PPAR γ) sería un vínculo mecanicista crítico entre el envejecimiento y el estrés (40). En el capítulo 15 relatamos nuestro trabajo con ácidos grasos y el papel de los omega3 protegiendo al cerebro en la ED quienes son los ligando naturales de los PPAR γ . El trastorno posttraumático se ha asociado con un riesgo elevado de enfermedades relacionadas con la edad. Una forma de estrés vital persistente que eleva el estrés oxidativo y conduce al envejecimiento celular acelerado (41). Se encontraron tasas elevadas de deterioro biológico y funcional relacionado con el envejecimiento, a través del envejecimiento acelerado de la sustancia blanca cerebral, en pacientes con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor (42). Las experiencias de estrés, relacionadas con el envejecimiento, los trastornos psiquiátricos, y la combinación de ambos tiene grandes consecuencias en la velocidad del mismo. Recordemos que el 90% de los AM presenta osteoartritis y sus secuelas, el 70% hipertensión arterial, el 30% DM2, el 14% cáncer, todos al envejecer perdemos seres queridos, funcionalidad, recursos económicos. Por lo cual es lógica la asociación entre envejecimiento y alteraciones del ánimo, pero nuestro aparato psíquico está preparado para la integridad es decir un envejecimiento saludable y como agentes de salud debemos ayudar a la naturaleza especialmente en quienes presentan trastornos metabólicos como la diabetes.

Estrategias que mejoran la resiliencia y enlentecen el envejecimiento

La resiliencia mejora el bienestar general y puede retrasar el proceso de envejecimiento o lograr un envejecimiento saludable mediante: **participación, optimismo, reevaluación cognitiva, afrontamiento activo, humor**, búsqueda de **apoyo social y construcción de redes, lazos familiares y de amistad, comportamiento prosocial, actividad física ,cognitiva y emocional adaptada** (18,43). Se demostró en mayores de 85 años una asociación entre función cognitiva intacta, alta movilidad, buen estado nutricional y resiliencia, los que aumentaron la probabilidad de recuperación ante la enfermedad y en la realización de actividades de la vida diaria (AVD) (44). Así en AM, la resiliencia se asocia con el bienestar físico y psicológico frente al agotamiento persistente (45). El marco de resiliencia se aplicó en 2 estudios a personas con EA descubriéndose que con demencia es posible tener calidad de vida y que el proceso de resiliencia contribuye en ello (46).

Referencias

1. Faye C, McGowan JC, Denny CA, and David DJ. Neurobiological Mechanisms of Stress Resilience and Implications for the Aged Population. Curr Neuropsychopharmacol. 2018 ; 16: 234–270.
2. Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: The Connor-Davidson Resilience scale (CD-RISC) *Depress Anxiety*. 2003;18:76–82.
3. Bitsika V, Sharpley C, Peters K. How is resilience associated with anxiety and depression? Analysis of factor score interactions within a homogenous sample. *German Journal of Psychiatry*. 2010;13:9–16.
4. Campbell-Sills L, Cohan SL, Stein MB. Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behav Res Ther*. 2006;44:585–599.
5. Davidson JR, Payne VM, Connor KM, Foa EB, Rothbaum BO, Hertzberg MA, Weisler RH. Trauma, resilience and allostasis: effects of treatment in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20:43–48.
6. Bremner JD, Staib LH, Kaloupek D, Southwick SM, Soufer R, Charney DS. Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biological psychiatry*. 1999;45:806–816.
7. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, Metzger LJ, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1999;156:575–584.

8. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Staib LH, Soufer R, Charney DS. Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological psychiatry*. 2003;53:879–889.
9. Bremner JD, Vermetten E, Vythilingam M, Afzal N, Schmahl C, Elzinga B, Charney DS. Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2004;55:612–620.
10. Uddin LQ, Supekar KS, Ryali S, Menon V. Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31:18578–18589.
11. Gupta A, Love A, Kilpatrick LA, Labus JS, Bhatt R, Chang L, Tillisch K, Naliboff B, and Mayer EA. Morphological Brain Measures of Cortico-Limbic Inhibition Related to Resilience. *J Neurosci Res*. 2017 ; 95: 1760–1775.
12. Crawford JR, Henry JD. The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2004;43(Pt 3):245–265.
13. Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*. 1988; 54: 1063-1066.
14. Carnevali L, Koenig J, Sgoifo A, and Ottaviani C. Autonomic and Brain Morphological Predictors of Stress Resilience. *Front Neurosci*. 2018; 12: 228.
15. Feder A., Nestler E. J., Charney D. S. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2009; 10: 446–457.
16. Cicchetti D. Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry*. 2010; 9, 145–154.
17. Russo S. J., Murrough J. W., Han M. H., Charney D. S., Nestler E. J. Neurobiology of resilience. *Nat. Neurosci*. 2012; 15: 1475–1484.
18. Wu G., Feder A., Cohen H., Kim J. J., Calderon S., Charney D. S., et al.. Understanding resilience. *Front. Behav. Neurosci*. 2013; 7:10.
19. Oveis C., Cohen A. B., Gruber J., Shiota M. N., Haidt J., Keltner D. Resting respiratory sinus arrhythmia is associated with tonic positive emotionality. *Emotion*. 2009; 9, 265–270.
20. Gross J. J. (1998). Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J. Pers. Soc. Psychol*. 1998; 74: 224–

21. Visted E., Sorensen L., Osnes B., Svendsen J. L., Binder P. E., Schanche E. (2017). The Association between self-reported difficulties in emotion regulation and heart rate variability: the salient role of not accepting negative emotions. *Front. Psychol.* 2017; 8:328.
22. Porges S. W. (2003). The Polyvagal Theory: phylogenetic contributions to social behavior. *Physiol. Behav.* 2003;79, 503–513.
23. Beffara B., Bret A. G., Vermeulen N., Mermillod M. Resting high frequency heart rate variability selectively predicts cooperative behavior. *Physiol. Behav.* 2016;164, 417–428.
24. Eisenberg N., Fabes R. A., Murphy B., Maszk P., Smith M., Karbon M. (1995). The role of emotionality and regulation in children's social functioning: a longitudinal study. *Child Dev.* 1995;66, 1360–1384.
25. Bornemann B., Kok B. E., Böckler A., Singer T. Helping from the heart: voluntary upregulation of heart rate variability predicts altruistic behavior. *Biol. Psychol.* 2016;119: 54–63.
26. Kok B. E., Fredrickson B. L. Upward spirals of the heart: autonomic flexibility, as indexed by vagal tone, reciprocally and prospectively predicts positive emotions and social connectedness. *Biol. Psychol.* 2010;85: 432–436.
27. Geisler F. C., Kubiak T., Siewert K., Weber H. Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation. *Biol. Psychol.* 2013; 93: 279–286.
28. Shapiro S. L. The integration of mindfulness and psychology. *J. Clin. Psychol.* 2009; 65: 555–560.
29. Faye C, McGowan JC, Denny CA, and David DJ. Neurobiological Mechanisms of Stress Resilience and Implications for the Aged Population. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2018; 16: 234–270.
30. Diaz-Gerevini G.T. D , G. Repossi G, A. Dain A , Tarres MC , Das UN, Eynard AR. Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus. *Nutrition.* 2014; 30: 628–635.
31. . Southwick S.M., Vythilingam M., Charney D.S. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005;1:255–291.
32. Gloria C.T., Steinhardt M.A. Relationships among positive emotions, coping, resilience and mental health. *Stress Health.* 2016;32:145–156.
33. Osmanovic-Thunström A., Mossello E., Åkerstedt T., Fratiglioni L., Wang H.X. Do levels of perceived stress increase with increasing age after age 65? A population-based study. *Age Ageing.* 2015;44:828–834.
34. Novais A, Monteiro S, Roque S, Correia-Neves M, Sousa N. How age, sex and genotype shape the stress response. *Neurobiol Stress.* 2016;6:44–56.
35. Kessler R.C., Amminger G.P., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Lee S., Ustün T.B. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2007;20:359–364.
36. Flood M., Buckwalter K.C. Recommendations for mental health care of older adults: Part 1--an overview of depression and anxiety. *J. Gerontol. Nurs.* 2009;35:26–34.

37. Bryant C., Jackson H., Ames D. The prevalence of anxiety in older adults: methodological issues and a review of the literature. *J. Affect. Disord.* 2008;109:233–250.
38. Forlani M., Morri M., Belvederi M.M., Bernabei V., Moretti F., Attili T., Biondini A., De Ronchi D., Atti A.R. Anxiety symptoms in 74+ community-dwelling elderly: associations with physical morbidity, depression and alcohol consumption. *PLoS One.* 2014;9:e89859.
39. Sánchez-Hidalgo A.C., Muñoz M.F., Herrera A.J., Espinosa-Oliva A.M., Stowell R., Ayala A., Machado A., Venero J.L., de Pablos R.M. Chronic stress alters the expression levels of longevity-related genes in the rat hippocampus. *Neurochem. Int.* 2016;97:181–192.
40. Ulrich-Lai Y.M., Ryan K.K. PPAR γ and stress: implications for aging. *Exp. Gerontol.* 2013;48:671–676.
41. Miller M.W., Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Mol. Psychiatry.* 2014;19:1156–1162.
42. Kochunov P., Glahn D.C., Rowland L.M., Olvera R.L., Winkler A., Yang Y.H., Sampath H., Carpenter W.T., Duggirala R., Curran J., Blangero J., Hong L.E. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol. Psychiatry.* 2013;73:482–491.
43. Khan A., McCormack H.C., Bolger E.A., McGreenery C.E., Vitaliano G., Polcari A., Teicher M.H. Childhood maltreatment, depression, and suicidal ideation: critical importance of parental and peer emotional abuse during developmental sensitive periods in males and females. *Front. Psychiatry.* 2015;6:42.
44. Gill T.M., Robison J.T., Tinetti M.E. Predictors of recovery in activities of daily living among disabled older persons living in the community. *J. Gen. Intern. Med.* 1997;12:757–762.
45. Whitson H.E., Thielke S., Diehr P., O'Hare A.M., Chaves P.H., Zakai N.A., Arnold A., Chaudhry S., Ives D., Newman A.B. Patterns and predictors of recovery from exhaustion in older adults: the cardiovascular health study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59: 207–213.
46. Harris P.B. Another wrinkle in the debate about successful aging: the undervalued concept of resilience and the lived experience of dementia. *Int. J. Aging Hum. Dev.* 2008;67:43–61.

Capítulo 20 Medicina Traslacional

- Programa de Extensión “Aprendiendo a Vivir” (Resolución Honorable Consejo Directivo Facultad de Ciencias Médicas-UNC HCD77/2016).

Programa de extensión de la Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba (FCAM-UNC) y la Fundación Grupo de Amigos de los Diabéticos de Villa Carlos Paz Personería 231 –Federación Argentina de Diabetes-Federación Internacional de Diabetes www.fgad.org.ar



Fig

1Grupo de docentes y participantes del programa Aprendiendo a Vivir en la Jornada de Extensión de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad nacional de Córdoba

16. 1 Introducción

Las experiencias obtenidas durante el desarrollo de los trabajos de investigación básica se trasladaron a un programa de extensión que se desarrolla desde el año 2014 en la sede de la Fundación Grupo de Amigos de los Diabéticos en la ciudad de Villa Carlos Paz. El cual posee cuatro ejes: estimulación cognitiva, actividad física adaptada, educación para la salud y actividades de acompañamiento. Con el objetivo de mejorar la calidad de los adultos mayores especialmente quienes padecen diabetes mellitus. El principal logro ha sido la contención y estimulación.

Hipocampo una región para el trabajo clínico

A partir de la observación a la consulta clínica por problemas de memoria, orientación y trastornos asociados surgió este trabajo de investigación al cual se agregaron las observaciones de las lesiones en animales de experimentación y la lectura centrándonos en el estudio del hipocampo de lo cual surge el programa de extensión y traslación “Aprendiendo a Vivir”.

Howard Eichenbaum y col (1) en su trabajo de revisión nos hablan del: hipocampo el cual participa en la consolidación de la memoria de forma temporal e integra, la codificación de nuevos eventos con eventos pasados y sucesivos (2).Participa en la reconsolidación de nuevos recuerdos dentro de una red (3-5). La cual se estableció en estudios sobre la adquisición y expresión de recuerdos en humanos (7-8) y animales (9,10). Y la integración de nuevas experiencias (11). El hipocampo actúa en la expresión de memorias integradas en el procesamiento en línea, asociado con la guía del comportamiento de elección en el contexto de la navegación espacial, el razonamiento inferencial, y la planificación (12).

Organiza temporalmente las representaciones del hipocampo de la experiencias en curso (13-16), su estabilización posterior (18,19), vincula recuerdos a través de experiencias (20) y planificación (21,22).

El hipocampo en un contexto determinado interactúa con otras áreas del lóbulo temporal medial y otros sitios (23) por medio de vías específicas por las cuales las representaciones del hipocampo facilitan el aprendizaje del conocimiento de alto nivel sobre personas, cosas, sus relaciones espaciales, temporales y situacionales. El hipocampo procesa los eventos que se origina en el flujo de "dónde", organización espacial y el movimiento y un sistema que se origina en el flujo de "qué". En él convergen sistemas del aprendizaje (24,25) dada su capacidad de recibir datos (26-28). Sus interacciones apoyan la organización de la memoria, incluida la organización temporal (29) y dimensiones abstractas (30).

El hipocampo mapea y organiza representaciones de la experiencia y la gama de repertorios de comportamiento, las dimensiones espaciales, el espacio visual egocéntrico, las relaciones sociales (31), las asociaciones de objetos (32), las relaciones temporales y el espacio conceptual (33,34). También organiza las dimensiones no espaciales, a lo largo de una resolución continua de detalles de eventos desde recuerdos específicos y lugares particulares en el hipocampo dorsal (ratas) / posterior (humanos) a recuerdos generalizados en el hipocampo ventral / anterior (35-40).

Conceptos aportados por la neurociencia :

- Memoria episódica es la de eventos biográficos de cada persona asociados en tiempo, ubicación y las emociones (amígdala). Reúne experiencias personales del pasado en un momento y lugar especial.

- Memoria semántica es la de significados, entendimientos y conceptos relacionados con hechos, información y conocimiento sobre el mundo. Da significado a palabras y oraciones. Permite el aprendizaje basado en experiencias.

- Memoria a corto plazo se refiere a la capacidad de tener en cuenta una cantidad activa, fácilmente disponible durante un corto período de tiempo. Se distingue de la memoria de trabajo, a que se refiere a las estructuras y procesos utilizados para almacenar y manipular información temporalmente.

La noción de memoria de trabajo es más amplia y más general, se refiere a estructuras y procesos utilizados para la información almacenada y manipulada temporalmente. Mantiene activa cierta cantidad de información para permitir su manipulación. Tanto tareas verbales como no verbales del razonamiento y la comprensión. Los resultados de estas manipulaciones están disponibles para un mayor procesamiento de la información. Completando la resolución de problemas y acciones dirigidas por objetivos. Su procesamiento consiste en manipulaciones de elementos recuperados por actividades de memoria a corto plazo.

La memoria a largo plazo (LTM) es el almacenamiento de memoria ilimitada y continua que almacena información por largos períodos de tiempo, incluso durante toda una vida. Es principalmente preconscious e inconsciente. Su información está en gran medida fuera de nuestro conocimiento, se puede llamarla a la memoria de trabajo para usarla cuando sea necesario. Parte de esta información es fácil de recordar, pero parte es mucho más difícil de acceder.

La memoria a largo plazo se suele dividir en memoria declarativa (explícita) y memoria de procedimiento (implícita). La memoria declarativa incluye toda la información que está disponible en la conciencia. La memoria declarativa se puede dividir en memoria episódica (eventos específicos) y memoria semántica (conocimiento sobre el mundo). La memoria de procedimiento es información sobre el patrón de movimiento del cuerpo y los procedimientos para usar objetos en el entorno.

La memoria autobiográfica tiene información sobre eventos personales específicos en relación con la historia de una persona. Una persona no recuerda exactamente todo lo que ha sucedido en su pasado. Pero la memoria autobiográfica permite la reconstrucción del proceso de la propia historia, aunque esta reconstrucción puede ser inexacta y distorsionada, muchas veces por la experiencia posterior y el tono anímico.

La realización de estos procesos ocurre en el hipocampo, otras zonas del sistema límbico y la corteza en especial la zona frontal anterior u las específicas del almacenamiento de cada experiencia sensorial. Y en el momento de su utilización se asocian por el conectoma dando al proceso de trabajo de la mente una unidad mnésica (33,34).

Estudios en humanos, al explorar la relación entre la actividad física y los volúmenes subregionales del hipocampo se centraron en la actividad física y la aptitud aeróbica o cardiorrespiratoria (41), indicando que un ejercicio de intensidad moderada a intensa se asociaría con desarrollo del hipocampo anterior, región abarcativa del DG, CA1 y el subículo. Estudios realizados en animales centrados en la neurogénesis indicaron que la actividad física modifica el Giro Dentado (42-46). Michelle W Voss y col con el objetivo de evaluar las relaciones entre actividad física, estado físico y salud cerebral funcional en adultos mayores sanos, realizaron estudios que midieron la conectividad funcional de las redes en reposo, test cognitivos y marcadores clínicos. Observaron que los adultos jóvenes tienen mayor conectividad funcional en una amplia gama de redes de asociaciones corticales. Y, demostraron que la aptitud cardiorrespiratoria tiene una relación positiva con la conectividad funcional de varias redes corticales asociadas con la disminución relacionada con la edad, efectos que fueron más fuertes en la red de modo predeterminado. Además los hallazgos, sugieren que la asociación positiva entre aptitud física con función cerebral puede ocurrir independientemente de la actividad física habitual. Observándose que la aptitud cardiorrespiratoria es un factor importante para moderar los efectos adversos del envejecimiento en las redes cerebrales funcionales cognitivas con un efecto clínicamente relevante. (47). El hipocampo dorsal, que incluye el subículo y las subregiones CA1, se encuentran al final del circuito trináptico ($DG \rightarrow CA3 \rightarrow CA1 \rightarrow \text{Subículo}$), es un sitio de proyecciones de salida del hipocampo a otras regiones del cerebro (48). Estas proyecciones a otras regiones corticales, como el área tegmental ventral, tienen un papel fundamental en la locomoción (49,50). El subículo proporciona un mapa cognitivo para la navegación y está involucrado en la mediación del procesamiento cognitivo asociado con la navegación, la exploración, el aprendizaje y la memoria, que explica la relación entre actividad física con esta zona del hipocampo (51,52).

Brown y col (53) mostraron una diferencia de sexo en las respuestas a la actividad física, más pronunciado en las mujeres que en los hombres. En nuestra experiencia hemos visto una mayor participación en el Taekwon-do adaptado en mujeres que en hombres (experiencia de los autores). El enfoque interdisciplinario que tratamos de llevar adelante en este texto busca entender cómo los genes sus cambios epigenéticos, el cerebro, la cognición, el estado emocional y el entorno pueden interactuar para influir en los perfiles de inteligencia. Entendida en un sentido amplio como la capacidad de resolver problemas. Así la inteligencia no es estática; sufre grandes cambios de desarrollo y por procesos medioambientales muchos de ellos patológicos. La inteligencia es el resultado fenotípico de esta interacción fluctuante (54).

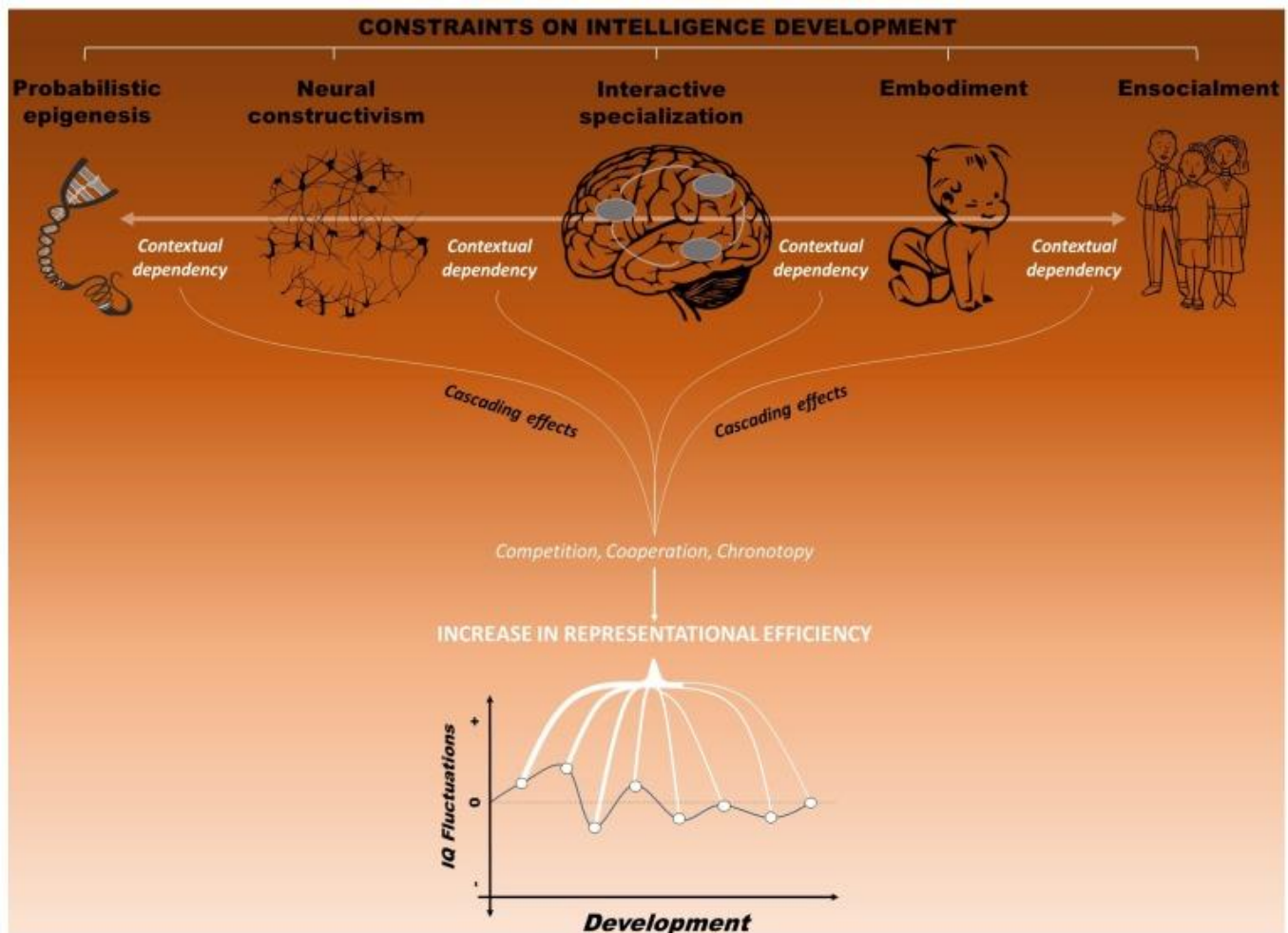


Fig. 2 Interacciones que influyen en el desarrollo de la inteligencia, concebidas como la construcción de una representación mental eficiente (es decir, patrones de activación neuronal que sostienen el comportamiento adaptativo). Las restricciones impuestas interactivamente por los genes y la epigenética, el cerebro, el estado anímico y el entorno serían responsables de las fluctuaciones de la inteligencia a lo largo del tiempo de desarrollo (54).

En conclusión reafirmando lo enunciado en párrafos anteriores. Mediante métodos basados en difeomorfometría para estudiar el hipocampo y su relación con la actividad física se observaron asociaciones subregionales entre esta y el tamaño del subículo del hipocampo. Si recordamos que este sitio es uno de los primeros signos de patogénesis de EA y cuadros relacionados y un lugar altamente probable de neurogénesis estos hallazgos nos animan a continuar con el trabajo del "Programa Aprendiendo a vivir en el cual llevamos adelante un proceso de estímulo cognitivo, anímico, físico, social y educativo para enlentecer los efectos del envejecimiento, sus patologías asociadas y del medio (55,56), confirmado por el trabajo de Ho y col (57) y la importancia de lograr un medio estimulante y continente (58).

Referencias

1. Eichenbaum H, Amaral DG, Buffalo EA, Buzsáki G, Cohen N, Davachi L, Frank L, Heckers S, Morris RGM, Moser EI, Nadel L, O'Keefe J, Preston A, Ranganath Ch, Silva A, and Witter M. Hippocampus at 25. *Hippocampus*. 2016 ; 26: 1238–1249.

- 2 Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 1997;7:217–227.
3. Morris RGM, Inglis J, Ainge JA, Olverman HJ, Tulloch J, Dudai Y, Kelly PAT. Memory reconsolidation: Sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron.* 2006;50:479–489,
4. Hardt O, Einarsson EO, Nader K. A bridge over troubled water: Reconsolidation as a link between cognitive and neuroscientific memory research traditions. *Annual Rev Psychol.* 2010;61:141–167.
5. McKenzie S, Eichenbaum H. Consolidation and reconsolidation: Two lives of memories? *Neuron.* 2011;71:224–233, Dudai Y. The restless engram: Consolidations never end. *Annual Rev Neurosci.* 2012;35:227–247.
6. Milivojevic B, Doeller CF. Mnemonic networks in the hippocampal formation: From spatial maps to temporal and conceptual codes. *J Exp Psychol Gen.* 2013;142:1231–1241.,
7. Collin SH, Milivojevic B, Doeller CF. Memory hierarchies map onto the hippocampal long axis in humans. *Nat Neurosci.* 2015;18:1562–1564.
8. Constantinescu AO, O'Reilly JX, Behrens TEJ. Organizing conceptual knowledge in humans with a grid like code. *Science.* 2016;352:1464–1468.
9. Silva AJ, Zhou Y, Rogerson T, Shobe J, Balaji J. Molecular and cellular approaches to memory allocation in neural circuits. *Science.* 2009;326:391–395.
10. McKenzie S, Frank AJ, Kinsky NR, Porter B, Rivière PD, Eichenbaum H. Hippocampal representation of related and opposing memories develop within distinct, hierarchically-organized neural schemas. *Neuron.* 2014;83:202–215.
11. Morris RGM, Inglis J, Ainge JA, Olverman HJ, Tulloch J, Dudai Y, Kelly PAT. Memory reconsolidation: Sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron.* 2006;50:479–489.
12. Cohen NJ. Navigating life. *Hippocampus.* 2015;25:704–708.
13. Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: A new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15:732–744.
14. Pastalkova E, Itskov V, Amarasingham A, Buzsáki G. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science.* 2008;321:1322–1327.
15. Naya Y, Suzuki WA. Integrating what and when across the primate medial temporal lobe. *Science.* 2011;333:773–776.
16. Allen TA, Salz DM, McKenzie S, Fortin NJ. Nonspatial sequence coding in CA1 neurons. *J Neurosci.* 2016;36:1547–1563.

17. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*. 2013;16:130–138.
18. Carr MF, Jadhav SP, Frank LM. Hippocampal replay in the awake state: A potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nat Neurosci*. 2011;14:147–153.
19. Wikenheiser AM, Redish AD. Decoding the cognitive map: ensemble hippocampal sequences and decision making. *Curr Opin Neurobiol*. 2015b;32:8–15.
20. Davachi L, DuBrow S. How the hippocampus preserves order: The role of prediction and context. *Trends Cogn Sci*. 2015;19:92–99.
21. Cohen NJ. Navigating life. *Hippocampus*. 2015;25:704–708.
22. Diba K, Buzsáki G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci*. 2007;10:1241–1242. Pfeiffer BE, Foster DJ. Hippocampal place-cell sequences depict future paths to remembered goals. *Nature*. 2013;497:74–79.
23. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:713–726.
24. Davachi L, DuBrow S. How the hippocampus preserves order: The role of prediction and context. *Trends Cogn Sci*. 2015;19:92–99.
25. Eichenbaum H, Cohen NJ. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views of hippocampal function? *Neuron*. 2014;83:764–770.
26. Rowland DC, Roudi Y, Moser MB, Moser EI. Ten Years of Grid Cells. *Annu Rev Neurosci*. 2016;39:19–40.
27. Knierim JJ, Neunuebel JP, Deshmukh SS. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: Objects, path integration and local-global reference frames. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;369:1635.
28. Keene C, Bladon J, McKenzie S, Liu C, O'Keefe J, Eichenbaum H. Complementary functional organization of neuronal activity patterns in the lateral and medial entorhinal cortex. *J Neurosci*. 2016;36:3660–3675.
29. Eichenbaum H, Cohen NJ. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views of hippocampal function? *Neuron*. 2014;83:764–770.
30. Constantinescu AO, O'Reilly JX, Behrens TEJ. Organizing conceptual knowledge in humans with a grid like code. *Science*. 2016;352:1464–1468.
31. Tavares RM, Mendelsohn A, Grossman Y, Williams CH, Shapiro M, Trope Y, Schiller D. A map for social navigation in the human brain. *Neuron*. 2015;7:231–243.

- 32., las asociaciones de objetos (Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci.* 1998;1:318–323.
33. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci.* 2013;16:130–138.
- 34.; Constantinescu AO, O'Reilly JX, Behrens TEJ. Organizing conceptual knowledge in humans with a grid like code. *Science.* 2016;352:1464–1468.
35. Nadel L, Hoescheidt S, Ryan LR. Spatial cognition and the hippocampus: The anterior-posterior axis. *J Cogn Neurosci.* 2013;25:22–28.
36. Brun VH, Solstad T, Kjelstrup KB, Fyhn M, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. *Hippocampus.* 2008;18:1200–1212.
37. Kjelstrup KB, Solstad T, Brun VH, Hafting T, Leutgeb S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science.* 2008;321:140–143.
38. Royer S, Sirota A, Patel J, Buzsáki G. Distinct representations and theta dynamics in dorsal and ventral hippocampus. *J. Neurosci.* 2010;30:1777–1787.
39. Komorowski RW, Garcia CG, Wilson A, Hattori S, Howard MW, Eichenbaum H. Ventral hippocampal neurons are shaped by experience to represent behaviorally relevant contexts. *J Neurosci.* 2013;33:8079–8087.
40. Collin SH, Milivojevic B, Doeller CF. Memory hierarchies map onto the hippocampal long axis in humans. *Nat Neurosci.* 2015;18:1562–1564., Schlichting ML, Zeithamova D, Preston AR. CA1 subfield contributions to memory integration and inference. *Hippocampus.* 2014;24:1248–1260
41. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wojcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. 2009. *Hippocampus* 19:1030—1039.
42. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci.* 2000; 1:191–198.
43. Faherty CJ, Kerley D, Smeyne RJ. A Golgi-Cox morphological analysis of neuronal changes induced by environmental enrichment. 2003. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003; 141:55–61.
44. Faherty CJ, Kerley D, Smeyne RJ. A Golgi-Cox morphological analysis of neuronal changes induced by environmental enrichment. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003; 141:55–61.
45. Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, Fenton AA, Dranovsky A, Hen R. . Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature.* 2011; 472:466–470.

46. Dery N, Pilgrim M, Gibala M, Gillen J, Wojtowicz JM, Macqueen G, Becker S. 2013. Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: Opposing effects of aerobic exercise and depression. *Front Neurosci.* 2013; 7:66.
47. Voss MW, Weng TB, Burzynska AZ, et al. Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. *Neuroimage.* 2016;131:113–125.
48. de la Prida LM, Totterdell S, Gigg J, Miles R. The subiculum comes of age. 2006. *Hippocampus* 16:916–923.; Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures?. 2010 *Neuron* 65:7–19.
49. Swanson CJ, Kalivas PW. Regulation of locomotor activity by metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens and ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292:406–414.
50. Tannenholz L, Jimenez JC, and Kheirbek MA. Local and regional heterogeneity underlying hippocampal modulation of cognition and mood. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8: 147.
51. Fanselow MS, Dong HW.. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? 2019. *Neuron* 65:7–19.
52. O'Mara SM Sanchez-Vives MV, Brotons-Mas JR, O'Hare E. Roles for the subiculum in spatial information processing, memory, motivation and the temporal control of behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol* 2009 *Biol Psychiatry* 33:782–790.
53. Brown BM, Peiffer JJ, Martins RN. 2013. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: Can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease?" 2013. *Mol Psychiatry.* 2013; 18:864–874.
54. Rinaldi L and Karmiloff-Smith A. Intelligence as a Developing Function: A Neuroconstructivist Approach. *J Intell.* 2017; 5: 18.
55. Carlesimo GA, Piras F, Orfei MD, Iorio M, Caltagirone C, Spalletta G. Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker of Alzheimer's disease. 2015 *Neuroimaging.* 2015;1:24–32.
56. Varma VR, Tang X, and Carlson MC. Hippocampal Sub-Regional Shape and Physical Activity in Older Adults. *Hippocampus.* 2016; 26: 1051–1060.
57. Ho EC, Hawkey L, Dale W, Waite L, Huisingh-Scheetz M. Social capital predicts accelerometer-measured physical activity among older adults in the U.S.: a cross-sectional study in the National Social Life, Health, and Aging Project. *BMC Public Health.* 2018;18:804.
58. Barnett DW, Barnett A, Nathan A, Van Cauwenberg J, Cerin E; Council on Environment and Physical Activity (CEPA) – Older Adults working group. Built environmental correlates of older adults' total physical activity and walking: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14:103.

16.1.1Destinatarios:

- Personas, diabéticas, adultos mayores y todos aquellos que deseen mejorar su calidad de vida

16.2 Estructura del programa

16.2.1 Fundamento teórico

El proceso de vivir implica una adaptación permanente ante los cambios bio-psíquicos y sociales de la persona y su comunidad, es decir el pasaje por diferentes etapas biológicas evolutivas. Estas etapas están marcadas por cambios en la biología, en la forma de pensar, entender el mundo, la conducta frente a las situaciones cotidianas, a la forma de resolver los problemas.

El envejecimiento puede definirse como el proceso, genéticamente determinado pero modulado ambientalmente. Al aumentar la esperanza de vida, su calidad se convirtió en uno de los mayores desafíos (1).

Las situaciones por las cuales pasa una persona desde que se engendran son diferentes, por ejemplo aprender a gatear, caminar, ir al jardín de infantes, aprender a leer, así sucesivamente durante toda la historia de una persona. A esto se le deben agregar los cambios sociales culturales-históricos que se viven durante este proceso que acabamos de mencionar. Y los cambios que los procesos patológicos ocasionan en los seres humanos. Esto condiciona un envejecimiento cronológico, otro biológico, otro social. Una adecuada adaptación y solución a los problemas marcará la calidad de vida de la persona, su adaptación al medio y una vida saludable. En estudios previos hemos visto que en la población adulta mayor la hipertensión arterial tiene una prevalencia del 70%, la diabetes una prevalencia del 20%, la demencia del 10% y la obesidad presenta una frecuencia alta si bien no fue estimada puntualmente. Estas cifras se relacionan con los datos de tres trabajos. En el estudio Deán Funes para hipertensión arterial (HTA) se detectó en personas de 60 o más años en el sexo Femenino un 75% y en el masculino un 60 %, diabetes.6,3% y obesidad. 42,1%, estos últimos dos parámetros son en la población general, no fueron desagregados por edad, notaron una alta asociación entre diabetes, HTA, obesidad. Se observó que un 44% de los hipertensos era obeso, que un 47 % se asociaba a diabetes lo cual le otorgaba 2.9 más posibilidades a la personas diabéticas de ser hipertensas, asimismo se observó una alta relación entre HTA y sedentarismo que en la población estudiada fue del 25% y esto constituía un factor de riesgo adicional para HTA (2). En el estudio de prevalencia de HTA en el norte Argentino detectaron una prevalencia del 59% en los mayores de 65 años (3). En el Estudio Nahnes detectan una cifra del 74 % de hipertensos en personas mayores de 60 años y con 67.8% de intolerancia a la glucemia o diabetes y obesidad del 55%.(4,5).El estudio PRESEA (prevención secundaria en la Argentina) informó que el 45.5 % de la personas hipertensas tenían cifras tensionales no controladas(>140/90), 43% eran sedentarios, el 27 % eran diabéticos y el 22,7% obesos.(6).Lo cual muestra la alta prevalencia de la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo tanto en la Argentina como en los Estados Unidos, asimismo se observa el bajo control de la hipertensión arterial. Estas patologías se pueden agrupar en una sola, "Enfermedad Vascular Aterosclerótica (EVA)" (7). Asimismo, la falta de redes sociales sólidas, y la educación incompleta en salud constituyen problemas prevalentes de nuestra población. Debemos mencionar también el logro relativo de las metas terapéuticas en hipertensión (8), diabetes, obesidad, cuadros

demenciales en nuestra población y otras. Se plantea un abordaje transdisciplinario con foco y eje en la persona desde un marco biopsicosocial y espiritual. Para lo cual la educación para la salud, la nutrición(9), la actividad física (10), la construcción de redes sociales, el fomento de la solidaridad nos brindará herramientas para enfrentar los problemas socio-sanitarios. Es por ello que creó el siguiente proyecto a partir de las necesidades detectadas por los pacientes integrantes de la Fundación Grupo de Amigos de los diabéticos, en base a la experiencia en el trabajo de consultorio, la literatura internacional, experiencias realizadas en el país y el trabajo de investigación desarrollado en el Instituto de Biología Celular, Cátedra de Biología Celular, Histología, y Embriología FCM-UNC.

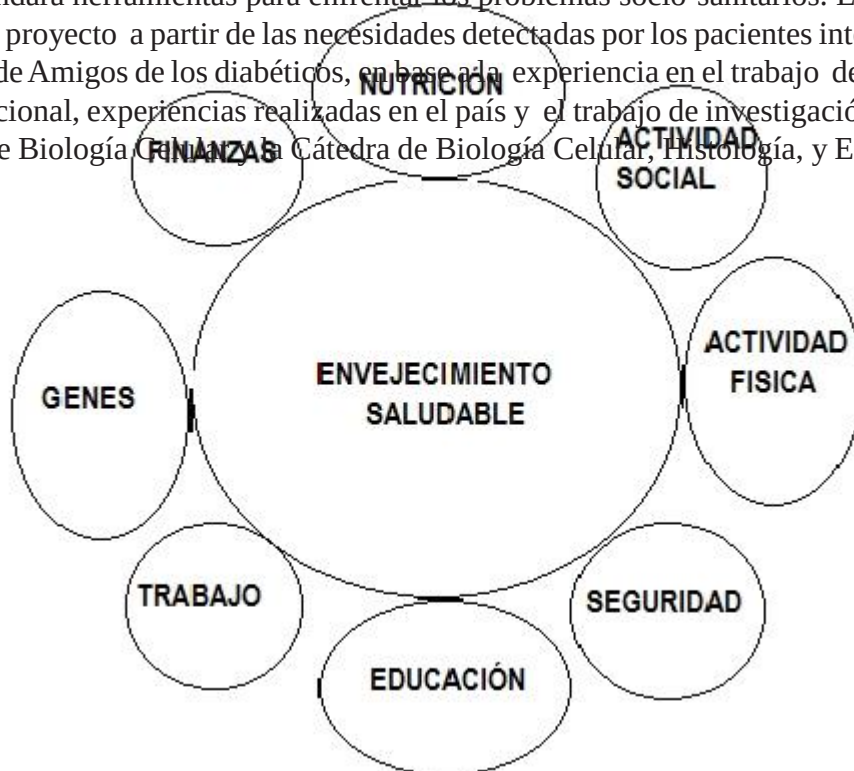


Fig 2 Factores relacionados con el envejecimiento saludable

El cual se centra en la educación para la salud, la nutrición, la actividad física, el desarrollo de redes sociales, la actividad intelectual y social.(11,12). En un marco de empoderamiento de la problemática por parte de los interesados (12) y aplicación de los principios de la epidemiología comunitaria según las enseñanzas del Prof. Dr. Tognoni con participación de los interesados en la problemática.

16.3 OBJETIVO GENERAL

- Capacitar a los adultos mayores especialmente con diabetes, a sus familiares y a la población en general, para mejorar la calidad de vida logrtar un envejecimiento saludable y la resiliencia.

16.3.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Educativos:

- Brindar los conocimientos necesarios en: Hipertensión, Diabetes, Sedentarismo, Obesidad, Deterioro Cognitivo, Infecciones Prevalentes, Cáncer, Insuficiencia renal.Factores nutricionales y sociales asociados a un envejecimiento patológico
- Adquirir la capacidad para resolver situaciones problemáticas.

Médico-Biológicos:

- Lograr un estilo de vida activo físico y mental.

Sociales:

- Conformar redes de ayuda mutua
- Aumentar la participación en actividades físicas y recreativas.

Psicológicos:

- Crear redes sociales y
- Acompañamiento.

16.4 Metas

En el curso de 6 meses

Lograr saber: Tomar Tensión Arterial / Pulso/Glucemia

Tener una dieta equilibrada

Hacer 30 minutos de actividad física diaria y tener actividad mental frecuente

Responder a un cuestionario mínimo.

16.5 Metodología

1. Seminarios-Taller
2. Actividad Física-Tekwondo Adaptado (14 y 18).
3. Maratón: actividad de promoción de la salud
4. Taller de la Memoria
5. Encuentros participativos
6. Videos Debate: con énfasis en una visión motivadora.
7. Trabajos de investigación en conjunto con el Instituto de Biología Celular(IBC),Cátedra de Biología Celular,Histología y Embriología de la Facultad de ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

16.6 Criterios de Inclusión y exclusión

Ingresa en el programa todas las personas que voluntariamente deseen participar. Se excluirán a quienes presenten signos de descompensación cardiometabólica. Riesgo extremo de realizar las prácticas indicadas o cuando la persona por su decisión decida no participar.

Ejes del Programa Aprendiendo a Vivir**Estimulación Cognitiva****Actividad Física****Actividades Sociales****16. 7 Taller Educativo****16.7.1 Introducción**

Cada etapa de la vida presenta desafíos especiales a los cuales nos debemos adaptar la salud entendida como el completo estado de bienestar físico, psicológico, espiritual y social es una utopía a la cual debemos propender. Desde el ámbito de la salud podemos contribuir a ella a través de conocer los factores de riesgo que afectan la salud, como prevenirlos y tratarlos. Siempre en el marco de la realidad que nos toca vivir, sabiendo nuestras limitaciones. Gran parte de ellos están relacionados con hábitos de vida sobre los cuales debemos trabajar y aprender a solucionar situaciones conflictivas. Por ello la educación para la salud constituye un eje de este programa.

16.7.2 Temas (adaptados a la comunidad)

- Apertura: La Salud como proceso integral del hombre y su comunidad,-Historia natural de las enfermedades, conceptos de prevención y Conceptos de empoderamiento
- Envejecimiento: nociones básicas importancia del autocuidado.
- Síndrome metabólico
- Nutrición Generalidades: Características de una alimentación saludable, nutrición y enfermedad, consejos de una alimentación saludable.
- Hipertensión Arterial: Definición, epidemiología, características clínicas y soluciones posibles. Como tomar la tensión arterial.
- Nutrición , hipertensión arterial y aterosclerosis.
- Diabetes Mellitus: Definición, Epidemiología, Características clínicas, soluciones posibles. Automonitoreo
- Nutrición, diabetes y obesidad.
- Diabetes: manejo de la insulina
- Cáncer: Definición, epidemiología, características clínicas, soluciones posibles
- Nutrición y diabetes

Factores nutricionales y sociales asociados a un envejecimiento patológico

16.7.3 Metodología

Seminarios-Taller: participativos

30 minutos del tema básico y luego y 15-30 minutos de reflexión sobre el tema tratado. Con tareas a desarrollar en el hogar

16.7.4 Docentes

Prof. Dr. Gustavo T Díaz, prof, Dr Gastón Repossi, Dr Miguel Ángel Rivas, Dra Gabriela Reartes, Dra Alejandro Dain, Dra Cristina López, Lic Victoria Wison, Lic Cintia Campanella

16.7.5 Evaluación

Se entregará Un cuestionario al comenzar y otro a los 6 meses

Pre Test

Encuesta de Conocimientos

Elija la mejor respuesta

Edad:

Sexo: M F

Problemas de Salud:

1) Qué es la Diabetes?

1. Un Factor de Riesgo cardiovascular
2. Una enfermedad de la Glucosa
3. Un trastorno de la utilización de todos los alimentos y que constituye un factor de riesgo para todo el organismo
4. Una enfermedad contagiosa
5. Un invento

2) Qué es la Hipertensión Arterial ?

1. Un Factor de riesgo
2. Una elevación sostenida de la tensión sistólica y diastólica por encima de 140/80. Que afecta el sistema cardiovascular aumentando la morbimortalidad
3. Un problema alimentario
4. Un fenómeno cultural
5. Un fenómeno normal

3) Qué es la obesidad?

1. Una enfermedad de nuestro tiempo
2. Un valor del índice de masa corporal de 30 o más
3. Un problema de salud asociado a un trastorno complejo del metabolismo en que las personas presentan un Índice de masa Corporal de 30 o más y presentan un incremento en su morbimortalidad
4. Un trastorno de la alimentación
5. Un problema estético

4) Qué es la dislipidemia?

1. Un valor en los lípidos sanguíneos alterado
2. Un Factor de Riesgo Cardiovascular
3. Un Trastorno complejo de las lipoproteínas u grasa sanguíneas que afecta el aparato cardiovascular y sucedáneamente todo el organismo
4. Un problema alimentario
5. Un error en la elección de los alimentos

5) Qué es el sedentarismo?

1. Falta de ejercicio

2. No se
3. Un Factor de riesgo Cardiovascular
4. Una forma de vida
5. Un problema sociocultural y económico en el cual la disminución del movimiento lleva a complicaciones de la persona

6) Qué es la Salud?

1. Un Deseo
2. El completo estado de bienestar físico, psíquico y social y no solo la mera ausencia de enfermedad
3. No Se
4. Un problema Cultural
5. Estoy estudiando ello

7) Qué podemos hacer?

- 1- Interesarme
- 2- Estudiar, cambiar mi forma de vida
- 3- No se
- 4- Preguntar
- 5- Concurrir a un lugar donde aprender

8) Que es el envejecimiento

Actitud

8) Qué hago?

9) Qué me gustaría hacer?

10) Qué considera comer saludable?

Hábitos

11) Debemos comer Hidratos de Carbono (Azúcares)

1. Si
2. No
3. No se

12) Cuanto de Hidrato de Carbono debemos comer?

1. No se
2.

13) Para qué comemos Grasa?

1. No se

2.

14) Para qué comemos proteínas)

1. No sé

2.

15) Que son los antioxidantes?

1. No se

2.

16) Que son las vitaminas, para que sirven?

1. No se

2.

17) Realiza Actividad Física , cuantas veces por semana y que tipo de actividad?

1. No se

2.

18) Qué actividades realiza?

1. Ninguna

2.

19) Piensa que es posible aprender?

1. Si

2. No

3. No me importa

20) Realiza alguna actividad educativa?

1. Si

2. No

3. No me importa

Deseos y aspiraciones

21) Está contento con su salud?

1. Si

2. No

22) Qué le gustaría cambiar

23) Qué hace para mejorar su salud?

24) Está dispuesto a mejorar su salud

Si

No

25) Qué es la solidaridad?

Apoyo

Se entregará material escrito

Factores que afecta y factores que ayudan a un envejecimiento saludable y sociales asociados a un envejecimiento patológico

La educación nos permite aprender de las experiencias por eso este programa tiene dentro de sus objetivos transmitir la información y empoderarnos de ella para que el sacrificio que le cuesta a la humanidad no sea en vano. Hoy nos encontramos en un momento histórico en cual vivimos más años, con mejor calidad de vida pero no hemos superado el máximo de esperanza de vida de 120 años. Existe un mejor registro de los datos relacionados con la mortalidad de la población lo cual permitió mejorar la información epidemiológica. Si bien el número global de muertes a nivel mundial disminuyó, en menores de 5 años del 1970 al 2016 en tanto, el número de muertes de adultos aumentó en cada grupo de edad de 5 años por encima de los 25 años asociado al aumento poblacional. Observándose un cambio entre 1970 y 2016 hacia una mayor esperanza de vida, más notable en el grupo de los 80 años (1,2). Entre los países con poblaciones superiores a 1 millón en 2016, la esperanza de vida al nacer fue más alta para las mujeres, Japón, con 86, 9 años y hombres en Singapur, con 81, 3 años. La esperanza de vida femenina fue mayor a la masculina aumentando con la progresión de las edades. Lo cual observamos en nuestro programa “Aprendiendo a Vivir” y en la consulta médica en la población de Villa Carlos Paz, Argentina (1-3). Esta discrepancia entre la salud y supervivencia de los sexos donde los hombres son físicamente más fuertes, con menos discapacidades, pero con una mortalidad mayor en todas las edades comparado con las mujeres se debería a diferencias biológicas, sociales y psicológicas. Especialmente de comportamiento en la toma de riesgos, la renuencia a buscar y cumplir con el tratamiento médico (4) asimismo debería hacernos reflexionar en qué medida la educación fortalece la agresividad, la suficiencia masculina, haciendo que esta le dificulte la comprensión de la necesidad de buscar ayuda en forma oportuna y replanteando la relación intersexo.

La esperanza de vida al nacer en Argentina para el año 2014 fue de 76 años, siendo de 80 años para las mujeres y 72 años para los varones (5), observándose la tendencia mundial a la diferencia por sexos.

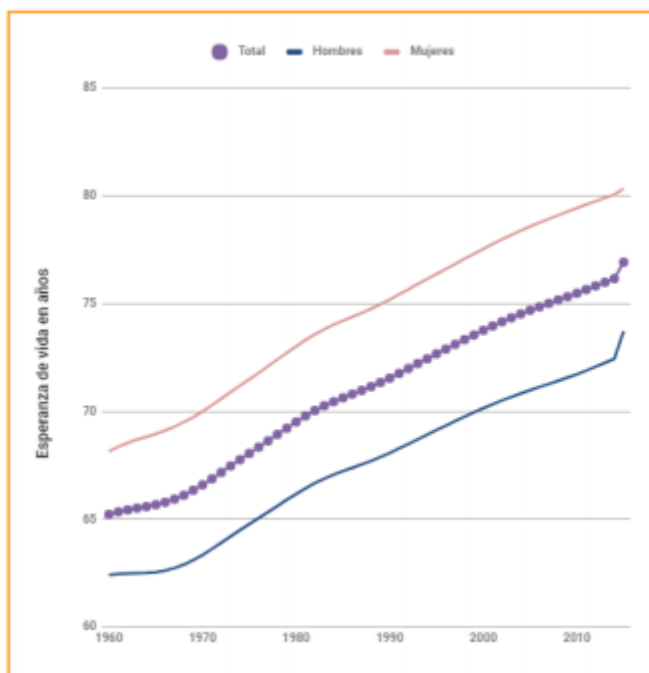


Fig3 Esperanza de Vida al nacer según sexo. República Argentina. Años 1960-2015 (5)

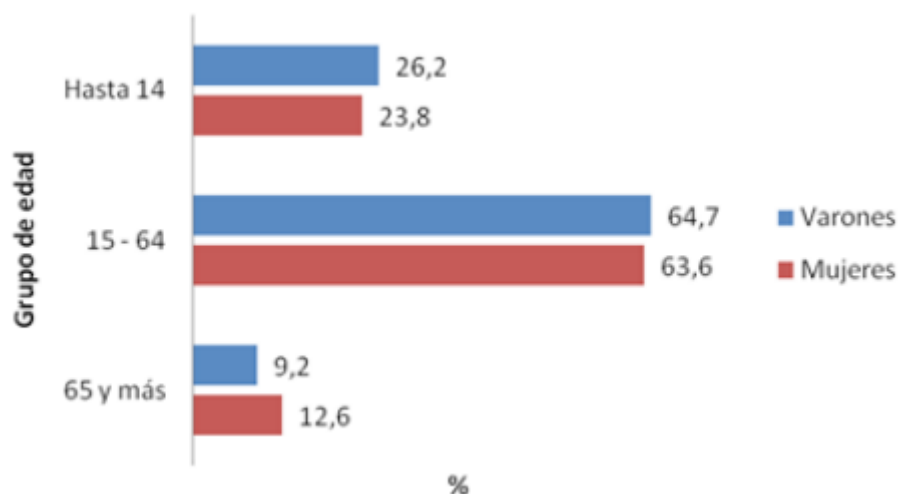


Fig 4Distribución porcentual de la población de varones y mujeres según grandes grupos de edad. Argentina, 2016 (5).

El envejecimiento poblacional se asocia a un cambio epidemiológico con una alta prevalencia de enfermedades crónicas como diabetes tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer, osteoartritis, depresión, trastornos de ansiedad, deterioro cognitivo y demencia. Donde a pesar de estas patologías las personas viven más, pero con una mayor tasa de discapacidades, necesidad de cuidados crónicos, pérdida de la capacidad funcional e independencia en la etapa de adulto mayor (3), lo cual habla de una necesidad de implementar medidas especiales, entre ellas educativas, en este colectivo etario. Quienes presentan enfermedades crónicas, como cáncer, ECV y DM2, tienen una menor esperanza de vida más corta (3,4,5). Lo cual ocasiona una pérdida en años de

vida de 7,5 a 20 años, aunque si estimáramos los años de vida independientes esta cifra se incrementaría sustancialmente, lo cual es parcialmente modificable adaptando el enfoque sanitario y social.

En una población 405 878 personas de Taiwan, se observó un riesgo estadísticamente mayor de cáncer para quienes presentaron enfermedades crónicas como: ECV, DM2, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica y artritis gotosa. Los hombres presentaron 13.3 años y las mujeres 15.9 de años de vida perdidos. La incidencia de cáncer: fue 20.5% y la mortalidad 24.8%; mortalidad por cáncer (6). Entre los participantes físicamente activos, la relación cáncer-enfermedades crónicas se atenuó en un 48% para la incidencia y en un 27% para la mortalidad por cáncer (6). Lo cual nos habla que desde una visión preventiva y educativa estas diferentes patologías deben ser entendidas como procesos englobados en el marco de las patologías inflamatorias crónicas de bajo grado que relacionan con estilos de vida.

Los factores de estilo de vida modificables como: tabaquismo, actividad física, consumo de alcohol, peso corporal y calidad de la dieta, afectan la incidencia de enfermedades crónicas y la esperanza de vida (7-9). Lo cual se observa en la globalización del estilo de vida occidental caracterizado por una ingesta rica en grasas saturadas, alta en calorías y sodio, pobre en fibra nutricional asociado al sedentarismo, que llevó a que la DM2 se convierta en una pandemia (10-12). Analizando datos del Framingham Heart Study, se estudió las asociaciones entre DM2, esperanza de vida y los años vividos con y sin ECV en las poblaciones de 50 años o más. Así, tener diabetes aumentó el riesgo de desarrollar ECV y de muerte, observándose que los diabéticos, hombres vivieron en promedio 7,5 y las mujeres 8,2 años menos que los no diabéticos, con diferencias en la esperanza de vida libre de ECV de 7.8 y 8.4 años, concluyendo que la DM2 presenta mayor riesgo de mortalidad y morbilidad entre quienes la padecen (13) es por ello que el “Programa Aprendiendo a Vivir” nace de un grupo de personas con diabetes para extenderse al resto de la población. Es frecuente observar en las poblaciones occidentalizadas enfermedades degenerativas crónicas no infecciosas, o "enfermedades de la civilización", como obesidad, DM2, ECV, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedades que son raras en poblaciones de cazadores-recolectores y otras poblaciones no occidentalizadas. La causa de esta discrepancia radica en los cambios en la dieta y el estilo de vida durante la historia humana reciente. La transición de la nutrición paleolítica a dietas occidentales y la falta de adaptaciones genéticas, causan distorsiones del metabolismo que evolucionó durante años con otro tipo de costumbres. Al difundirse la dieta y el estilo de vida “occidental”, las enfermedades del sobrepeso y obesidad también aumentaron rápidamente en los países en desarrollo. Los cambios clave relacionados con la dieta y patologías crónicas inflamatorias de bajo grado incluyen

una mayor producción de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, activación anormal del sistema nervioso simpático, del eje hipotalámico hipofiso-adrenal y del sistema renina- angiotensina-aldosterona entre otros factores fisiopatológicos. Estos cambios generan modificaciones epigenéticas y programación fetal llevando a la cronicidad. Lo cual explicaría la relación cercana entre la obesidad y comorbilidades, como DM2, ECV... Cambiar nuestro estilo de vida de incluida la dieta y la actividad física, ayudaría a prevenir o limitar el desarrollo de estas enfermedades (13).

A nivel mundial, el número de personas con DM2 se cuadruplicó en las últimas tres décadas, convirtiéndose en la novena causa de muerte, 1 de cada 11 adultos en todo el mundo en 2018 tenían diabetes, 90% de los cuales es DM2. Asia es un área importante de la epidemia global de DM2, China e India son los dos principales epicentros. Aunque la predisposición genética determina en parte la susceptibilidad individual a DM2, una dieta poco saludable y un estilo de vida sedentario son los impulsores de la pandemia actual. Esto puede prevenirse con cambios en el estilo de vida, que incluyen mantener un peso corporal adecuado a la talla, consumir una dieta saludable, mantenerse físicamente activo, no fumar y beber alcohol con moderación (14). El estudio de una población de 72.655 mujeres francesas de la cohorte prospectiva Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) seguidas entre 1993 y 2011, donde se estudiaron los principales factores de riesgo para DM2 (metabólicos, dietéticos, clínicos, socioeconómicos y hormonales) y un índice de estilo de vida que combinó cinco factores (tabaquismo, índice de masa corporal [IMC], consumo de alcohol, frutas y verduras y actividad física). Observándose que, los factores con el efecto más fuerte sobre el riesgo de DM2 fueron, en orden decreciente, obesidad, alta adherencia a una dieta occidental, hipertensión, una dieta acidógena, antecedentes familiares de diabetes y una correlación negativa, con el consumo moderado de alcohol. Resaltándose la importancia de un estilo de vida saludable para la prevención primaria: de la DM2 en especial el cuidado del peso corporal (15). La vitamina D, la obesidad y el ejercicio físico participan en la regulación de la glucemia en pacientes con DM2. En un estudio de caso y control, en el Hospital General de Hamad y en los centros de Atención Primaria de Salud (APS) del Estado de Qatar. De las 2224 personas registradas con diabetes hubo una diferencia significativa entre los pacientes con diabetes y control en términos de etnia, nivel de educación, ocupación, ingreso mensual, IMC ($p = 0.024$), actividad física, tabaquismo, consanguinidad y antecedentes familiares de diabetes mellitus) e hipertensión. Los valores bioquímicos en las personas con DM2 comparadas con los controles sanos, revelaron que la vitamina D sérica, el IMC, el nivel de glucosa en ayunas, la calcemia, la HbA1c, el colesterol total HDL, LDL, la bilirrubina, los triglicéridos, el ácido úrico, la presión arterial sistólica y diastólica fueron mayores en los diabéticos

comparado con su controles. La regresión logística multivariada mostró que la deficiencia de vitamina D ng / ml , antecedentes familiares de DM2, hipertensión de IMC (kg / m^2), consanguinidad, ingresos, ocupación materna, etnia, nivel educativo y falta de ejercicio físico fueron predictores de diabetes. Así la vitamina D, los antecedentes familiares de diabetes, los matrimonios de consanguinidad, la obesidad y las interacciones hereditarias gen-ambiente y el sedentarismo pueden contribuir a la epidemia de diabetes en las poblaciones árabes de Qatar (16). Vemos que situaciones similares se observan en distintos puntos del planeta y habría que pensar si la herencia que observamos a nivel clínico es genética o cultural si nos parecemos a nuestros familiares por los genes o la crianza, si la etnia marca diferencias genéticas o socioeconómicas.

Nos enfrentamos a un cambio demográfico a medida que la población envejece, con implicaciones para la prestación de atención médica y los recursos que ella demanda. La edad es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo (DC) y la demencia, al aumentar el número gerontes, se incrementan las personas con estos problemas (17). El DC preocupa al ser una comorbilidad dominante que influye en la presentación y el manejo de las patologías crónicas incrementándose la utilización los servicios de atención médica generales, los servicios de emergencias y las consultas ambulatorias (18). Las personas con DC experimentan complicaciones de afecciones médicas coexistentes y necesitan cuidadores para las Actividades de la Vida Diaria. A veces, el DC, puede ser indicativo de una afección aguda, como un cuadro infeccioso, o un precursor de la demencia, afección que implica deterioro cognitivo severo en múltiples dominios, afectivo y motriz con consecuencias invalidante para el afectado y deterioro de la calidad de vida familiar. Comprender y actuar en la condición general del DC, la demencia, la encefalopatía Diabética (ED) y EA es importante dado que muchas causas de deterioro cognitivo son

potencialmente reversibles como la hipovitaminosis B, el hipotiroidismo, la hipertensión a presión normal. En el caso de la ED un control de los parámetros metabólicos ayuda a controlar su evolución. Y a su vez el tratamiento de las demencias si bien no es curativo una adecuada contención logra mejora la calidad de vida del paciente y los cuidadores especialmente la familia. Los costos de la demencia son similares y en algunos casos, superan los gastos por enfermedad cardíaca y a los del cáncer (19). El DC tiene el potencial de influir en la efectividad de la comunicación médico-paciente, el seguimiento, la toma y selección de medicamentos y los posibles efectos secundarios de los mismos, lo que afecta la salud en general, agrega carga al cuidador y los costos de salud. Por ello la implementación de programas especiales ayuda a manter la cognición y enlentecer o evitar estos cuadros tan severos. La cognición es un modificador importante de los resultados clínicos y desempeña un papel importante en la evaluación clínica (20). Identificar déficits cognitivos y/o demencia permite una intervención

oportuna, referencias a servicios, apoyo social, domiciliario, salvaguardar la gestión financiera y de salud. El entorno de atención primaria debería estar posicionado para lograr estos objetivos. Así, en una encuesta de 2011 en 21 estados de USA se observó que el 12.7% de adultos mayores de 60 años informaron deterioro de la memoria en los 12 meses anteriores, el 35.2% comunicó el problema al acompañante pero solo el 32.6% de estas personas lo discutió con un profesional de la salud (21). La Asociación Americana de Diabetes recomienda la detección del DC leve o demencia para adultos de 65 años de edad o mayores en la visita clínica inicial y anualmente, reconociendo el impacto que el deterioro cognitivo puede tener en manejo de la diabetes, comorbilidades y actividades de la vida diaria (22).

Es probable que el número de personas con demencia en Inglaterra y Gales aumente en un 57% de 2016 a 2040, principalmente a la mejora de la esperanza de vida y factores de estilo de vida, en China la carga de demencia estaría aumentando más rápido de lo que supone la comunidad internacional de la salud. El deterioro cognitivo es uno de los problemas prevalentes (23,24). Con el objetivo de saber si el consumo moderado de alcohol tiene una favorable, adversa o ninguna asociación con la estructura y función del cerebro se diseñó un estudio de cohorte observacional del consumo semanal de alcohol y el rendimiento cognitivo medido durante 30 años (1985-2015). Se realizó resonancia nuclear magnética (RNM) al final del estudio (2012-15). Los adultos se inscribieron en la cohorte Whitehall II con sede en el Reino Unido (subestudio de imágenes Whitehall II). Participaron 550 hombres y mujeres con una edad media de 43.0 (DE 5.4) al inicio del estudio, ninguno era "dependiente del alcohol" según el cuestionario de detección CAGE. Las medidas estructurales del cerebro estudiaron: atrofia del hipocampo, densidad de materia gris y microestructura de la sustancia blanca y las funcionales: incluyeron el deterioro cognitivo durante el estudio y el rendimiento cognitivo transversal en el momento de la exploración. Se observó que el mayor consumo de alcohol durante los 30 años de seguimiento se asoció con mayores probabilidades de atrofia del hipocampo dependiente de la dosis. Los que consumían más de 30 unidades por semana tenían el mayor riesgo comparado con los abstemios, incluso los que bebían moderadamente (14-21 unidades / semana) tenían 3 veces más probabilidades de atrofia del hipocampo del lado derecho. No hubo efecto protector del consumo ligero (1- <7 unidades / semana) sobre la abstinencia. El mayor consumo de alcohol se asoció con diferencias en la microestructura del cuerpo calloso y disminución de la fluidez léxica. Concluyéndose que el consumo de alcohol, aún a niveles moderados, se asocia con resultados cerebrales adversos, incluida la atrofia del hipocampo (25). También entre otras complicaciones el alcohol se relaciona con cáncer, al revisarse 572 estudios, con 486 538 casos de cáncer. Los riesgos relativos (RR) para los bebedores fuertes comparados con abstemios y los bebedores ocasionales hubo una clara relación dosis-riesgo:

para el cáncer oral y faríngeo, el carcinoma de células escamosas esofágicas, el cáncer colorrectal, el cáncer de laringe y de mama. En menos grado par cáncer de estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas y pulmón. Hubo indicios de una asociación positiva y el riesgo de melanoma y cáncer de próstata (26).

Se observó en trabajos longitudinales y observacionales como: Estudio de Salud de Enfermeras (NHS) y el Estudio de Seguimiento de Profesiones de la Salud (HPFS) que fumar, el sedentarismo, la mala calidad de la dieta y el consumo de alcohol contribuyen hasta 60 % de muertes prematuras y pérdida de esperanza de vida de en 7.4-17.9 años y el efecto favorable de los factores de estilo de vida saludable en la esperanza de vida libre de cáncer, enfermedades cardiovasculares y DM2, así como de mortalidad, con un aumento de la esperanza de vida total y el número de años vividos libres de estas enfermedades (1).

La actividad física modifica la mortalidad por DM2, ECV y cáncer. Para corroborar esta hipótesis se realizó en el Reino Unido un estudio poblacional de cohorte. Participaron: 14 599 hombres y mujeres (de 40 a 79 años) de la cohorte de Investigación prospectiva europea sobre cáncer y nutrición-Norfolk, de (1993 a 1997) a 2004 para el estilo de vida y otros factores de riesgo; y hasta 2016 para mortalidad (mediana de 12.5 años de seguimiento).Exposición principal: gasto de energía de actividad física (PAEE) derivado de cuestionarios, calibrado contra el movimiento combinado y la monitorización del ritmo cardíaco. Observándose : mortalidad por todas las causas, ECV y cáncer. Resultados: Durante 171 277 personas años de seguimiento, ocurrieron 3148 muertes. Los aumentos a largo plazo en PAEE se asociaron inversamente con la mortalidad. Concluyéndose que los adultos de mediana edad y mayores, incluidos aquellos con ECV y cáncer, pueden obtener importantes beneficios de longevidad si se vuelven más activos , independientemente de los niveles de actividad física anteriores y los factores de riesgo establecidos (27).

Los factores de comportamiento y estilo de vida se asocian con el estado de salud. Los biomarcadores epigenéticos pueden predecir la mortalidad por todas las causas, afecciones crónicas y deterioro funcional relacionado con la edad. Se analizaron datos transversales de 4.173 mujeres participantes en la Women's Health Initiative, y 402 participantes hombres y mujeres del estudio de cohorte italiano, Invecchiare nel Chianti. La aceleración epigenética extrínseca (EEAA) exhibe asociaciones significativas con la ingesta de pescado (omega 3 , consumo moderado de alcohol , educación ($p = 3 \times 10^{-5}$), Índice de Masa Corporal y niveles de carotenoides en sangre , un indicador del consumo de frutas y verduras. La aceleración epigenética intrínseca de la edad (IEAA) se asocia con la ingesta de aves de corral y el IMC . Tanto EEAA como IEAA se relacionan con indicadores de síndrome metabólico, que parecen mediar sus asociaciones con el IMC. La metformina, medicamento de primera línea para el tratamiento de la DM2, no retrasa el envejecimiento epigenético en este estudio observacional. Estos datos longitudinales sugieren que un aumento en el IMC se asocia con un aumento tanto en EEAA como en IEAA. Y muestra el efecto benéfico a los beneficios de comer una dieta alta

en plantas, carnes magras, consumo moderado de alcohol, actividad física y educación. Muestra los riesgos para la salud de la obesidad y el síndrome metabólico (28).

Es necesario adoptar políticas públicas para mejorar la alimentación y el entorno físico que conducen a la adopción de una dieta equilibrada en macronutrientes, rica en fibra nutricional, flavonoides y otros antioxidantes, que aporte los minerales necesarios y en cantidades acordes a las necesidades nutricionales a fin de evitar el sobrepeso, la obesidad y la desnutrición, evitar el tabaquismo, consumir alcohol de forma autocontrolada, realizar actividad física y cognitiva permanente desde el nacimiento hasta el fin de la vida. Así como las políticas y regulaciones relevantes (por ejemplo, la prohibición de fumar en lugares públicos o las restricciones de grasas trans, el agregado de sustancias a los alimentos y su conservación).

Educarnos implica una acción transformadora, en este caso de hábitos de vida, con un compromiso explícito de transmitir todo aquello que ayude a otros a mejorar su calidad de vida.

Referencias

1. Yanping Li, Josje Schoufour, Dong D Wang, Klodian Dhana, An Pan, Xiaoran Liu, Mingyang Song, Gang Liu, Hyun Joon Shin, Qi Sun, Laila Al-Shaar, postdoctoral research fellow, Molin Wang, associate professor, Eric B Rimm, Ellen Hertzmark, Meir J Stampfer, professor, Walter C Willett, Oscar H Franco, Frank B Hu. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 36.
2. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1084-150.
3. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603-58.
4. Oksuzyan A, Juel K, Vaupel JW, Christensen K. Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clin Exp Res*. 2008; 20:91-102
5. 0000001392cnt-Anlisis de situación de salud - República Argentina - ASIS 2018.pdf
6. Tu H, Wen CP, Tsai SP, Chow WH, Wen C, Ye Y, Zhao H, Tsai MK, Huang M, Dinney CP, Tsao CK, and Wu X. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*. 2018; 360: k134.
7. Loef M, Walach H.. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012;55:163-70.

8. Li Y, Pan A, Wang DD, et al.. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation* 2018;138:345-55.
9. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-54.
10. Unwin RG, Bennett PH et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130- 2135.
11. Roglic WS, Green G, Sicree A, King RH. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047- 1053
12. Qazi MU and Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013 ; 8: 43–48.
13. Wolfgang Kopp. How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12: 2221–2236.
14. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:88–98.
15. Rajaobelina K, Dow C, Romana Mancini F, et al. Population attributable fractions of the main type 2 diabetes mellitus risk factors in women: Findings from the French E3N cohort. *J Diabetes*. 2019;11:242–253.
16. Bener A, Al-Hamaq AO, Kurtulus EM, Abdullatef WK, Zirir M. The role of vitamin D, obesity and physical exercise in regulation of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(4):198–204.
17. Perry W, Lacritz L, Roebuck-Spencer T, Silver C, Denney RL, Meyers J, McConnel CE, Pliskin N, Adler D, Alban C, Bondi M, Braun M, Cagigas X, Daven M, Drozdick L, Foster NL, Hwang U, Ivey L, Iverson G, Kramer J, Lantz M, Latts L, Ling SM, Lopez AM, Malone M, Martin-Plank L, Maslow K, Melady D, Messer M, Most R, Norris MP, Shafer D, Silverberg N, Thomas CM, Thornhill L, Tsai J, Vakharia N, Waters M, and T Golden T. Population Health Solutions for Assessing Cognitive Impairment in Geriatric Patients. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018; 33: 655–675.
18. St-Hilaire A., Hudon C., Preville M., & Potvin O. Utilization of healthcare services among elderly with cognitive impairment no dementia and influence of depression and anxiety: A longitudinal study. *Aging and Mental Health*. 2017; 21: 810–822.
19. Hurd M. D., Martorell P., Delavande A., Mullen K. J., & Langa K. M. Monetary costs of dementia in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013; 236: 1326–1334.
20. Weintraub S., Dikmen S. S., Heaton R. K., Tulsky D. S., Zelazo P. D., Slotkin J., et al.. The cognition battery of the NIH toolbox for assessment of neurological and behavioral function: Validation in an adult sample. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014; 20: 567–578.

21. Center for Disease Control and Prevention. (2013). Self-reported increased confusion or memory loss and associated functional difficulties among adults aged ≥ 60 years—21 states, 2011. *Weekly*, 62, 347–350.
22. American Diabetes Association. Older adults: Standards of medical care in diabetes-Diabetes Care.2018; 41, S119–S125.
23. Sara Ahmadi-Abhari, , Maria Guzman-Castillo, Piotr Bandosz, Martin J Shipley, Graciela Muniz-Terrera, Archana Singh-Manoux, Mika Kivimäki, , Andrew Steptoe, Simon Capewell, Martin O’Flaherty, professor of epidemiology, and Eric J Brunner. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. *BMJ*. 2017; 358: j2856.
- 24.Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*.2013;381(9882):2016–2023.
25. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017;357:j2353.
26. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112:580–593.
Chen WY,Rosner B,Hankinson SE,Colditz GA,Willett WC.. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*2011;306:1884-90.
27. Mok A, Khaw KT, Luben R, Wareham N, Brage S. Physical activity trajectories and mortality: population based cohort study. *BMJ*. 2019;365:l2323.
28. Quach A, Levine ME, Tanaka T, et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging (Albany NY)*. 2017;9:419–446.

16.8 Taller de Actividad Física:

16.8.1 Introducción- Taekwon-do Adaptado

Programa de actividad física desarrollado especialmente para adultos y adultos mayores, centrado en el entrenamiento de la coordinación, memoria visuoespacial, equilibrio y flexibilidad destinado a fortalecer al autoconocimiento, integración social, desarrollar y mantener las capacidades mentales superiores, el equilibrio, la capacidad aeróbica y la capacidad defenderse frente a las agresiones (13-17). En estrecha asociación con el programa Harmony desarrollado por el Gran Master Pablo Tragtenberg y coordinado por el Sabonin Gastón Casero.

FOTO

16.8.2 Docentes: Docentes: Master José García, Sabounin Nestor Melian, Gustavo T Díaz, Cintia E Campanella, Santiago Vecco, Vanesa García Hengen Ivan Rugani, Fabiana Ledesma y Daniel Galetto.

Lema: Recibo y paso

Foto maratón



16.8.3

Objetivos Generales : Mantener o mejorar la Salud

Autoconocimiento

Integración Social

Defensa personal

Objetivos Específicos:

Mejorar: Equilibrio

Coordinación

Elongación

Respiración

Memoria visuoespacial (Hipocampo)

Conformar redes de apoyo

16.8.4 Horarios Mínimo dos horas semanales

16.8.5 Evaluación

Se evaluará:

- Peso
- IMC
- Circunferencia Abdominal
- Tensión Arterial
- HbA1c
- Asistencia a las actividades
- Test de la caminata
- Ejercicios de equilibrio
- Movimiento de manos
- Movimientos de pies
- Formas

16.9 Taller de Estimulación Cognitiva

16.9.1 Bases gerontológicas y pedagógicas del Taller de Estimulación Cognitiva

La Educación y la estimulación Cognitivas como Herramientas Terapéuticas

El proceso en el cual estamos inmersos los seres vivos especialmente los seres humanos vinculado a nuestro envejecimiento se asocia a un deterioro de las funciones cognitivas. A lo largo de la evolución de los homínidos se ha podido verificar un incremento en sus habilidades intelectuales y en la sobrevivencia como individuo y especie. Así el ser humano presenta una expectativa de vida que se estima entre 76 y 80 años en los países semidesarrollados y desarrollados. Su expectativa máxima por algunos estimada en 120 años se ha podido lograr en casos excepcionales.

El incremento en los años de vida se puede asociar a las mejoras en la alimentación, hábitat y condiciones sanitarias, lo cual está estrechamente vinculado con sus habilidades cognitivas a las cuales se debe asociar el desarrollo tecnológico. Con el envejecimiento se produce una pérdida de funciones motoras y cognitivas, entendiéndose a la etapa de adulto mayor como aquella que se alcanza luego de los 65 años. Debido al incremento exponencial de la sobrevivencia de los seres humanos, se considera los grandes gerontes luego de los 75 años y la etapa con mayor incremento es la de las personas con 80 y más años. Este proceso de envejecimiento, hecho normal, se ha asociado a la inflamación sistémica de bajo grado, el estrés oxidativo, la disminución de la actividad mitocondrial, el acortamiento de los telómeros, la disminución del recambio celular y la reparación de errores en la transcripción y la presencia de relojes biológicos que llevan a la muerte. Es así que podemos diferenciar un envejecimiento normal y uno patológico desde un punto de vista teórico, siendo muy difícil realizar esta diferenciación en la práctica cotidiana. Posiblemente los seres humanos seamos seres para la muerte el destino natural de todos los seres vivos y los inanimados del universo. Ahora bien esto es posiblemente irreversible y natural, pero la diferencia entre la expectativa máxima y la expectativa de vida actual y en especial de vida útil presenta un lapso de tiempo muy importante y susceptible de ser modificado. La demostración de esto se observa claramente en la historia de los procesos de jubilación hasta hace un tiempo antes de la década de 1940 no existían, luego fueron creados para los hombres de 65 y mujeres de 60. Con el tiempo una amplia mayoría de personas superan estos límites especialmente en los países desarrollados. Esto ha llevado a replantearse estos límites por motivos económicos.

Este incremento en la vida de los seres humanos nos ha llevado a nuevas situaciones una de ellas es la disminución de las funciones y capacidades cognitivas. Tales como memoria, planificación, ubicación temporoespacial, aprendizaje, manejo del lenguaje, interacción social, empatía, adaptación a los cambios. Lo cual está asociado a indicadores como las Actividades de la Vida diaria y las Actividades Instrumentales de la Vida diaria. Estos parámetros están estrechamente relacionados con la independencia, con la adaptación a una sociedad altamente cambiante.

Como mencionamos los avances en el mejoramiento del hábitat y sanitarios han permitido mejoras en la calidad de vida pero el deterioro cognitivo presenta problemas sin soluciones claras (efectivas).

La educación puede ser entendida como un proceso de desarrollo personal y social que lleva a la maduración del sistema nervioso central favoreciendo su mielinización postnatal, el mantenimiento del número de neuronas su plasticidad la cual puede ser puesta en juego incrementando el número de conexiones sinápticas y la neogénesis con lo cual los circuitos neuronales incrementan su capacidad funcional en la adquisición y almacenamiento de la memoria, almacenamiento de esquemas motrices, velocidad en recuperar datos, asociación planificación. La educación es también un proceso social, sin el cual el ser humano no podría ser parte de una sociedad y a su vez sin el apoyo social las personas tampoco podrían desarrollarse completamente como tales.

La educación puede ser entendida también como un proceso permanente desde el nacimiento hasta el fin de la existencia. Siendo un recurso para el desarrollo del ser humano. También puede ser entendida como un recurso terapéutico no farmacológico. Esto se ha visto especialmente en los adultos mayores lo cual ha llevado entre otras aplicaciones a la generación de las universidades de

la tercera edad o de adultos mayores o diferentes denominaciones. Específicamente asociada a los cuadros demenciales. Bajo esta denominación se incorporan en la práctica clínica diferentes procesos mórbidos como enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Parkinson, Demencia Frontotemporal, Hipotiroidismo, déficit de Vitamina B, Encefalopatía diabética. Desde el punto de vista de la práctica clínica suele ser difícil establecer diferencias sin el recurso de la anatomía patológica, los estudios por imágenes, los test neuropsicológicos y los análisis de laboratorio.

Visto este problema desde una visión clínica entendida como la ayuda a un grupo grande de personas como puede ser una cápita asignada a un médico de adultos mayores el desarrollo de un programa educativo con fines terapéuticos entendido como un recurso que ayude a las personas a recuperar, mantener o enlentecer el proceso demencial constituye un desafío de trascendencia vital para mantener la capacidad funcional de los adultos mayores.

Fundamento teórico

Los cambios cognitivos asociados a las demencias degenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la Encefalopatía Diabética (ED), la demencia vascular, los déficit de vitamina B12 dan lugar a la disminución progresiva en la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria (AVD) (1). El deterioro cognitivo leve (DCL) ha sido conceptualizado como un estado pródromo de un cuadro neurodegenerativa tipo EA(2). El DCL se distingue de la demencia leve por la ausencia de deterioro intelectual global y déficits significativos en las AVD. Sin embargo, varios estudios recientes han sugerido que los pacientes con deterioro cognitivo leve pueden experimentar cambios sutiles en la capacidad de realizar actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)(1,3-8). Perneczky y col (3) encontraron que las actividades relacionadas con la memoria o el razonamiento complejo estaban deterioradas, mientras que las actividades más básicas estaban intactas. Farías demostró que los pacientes con DCL muestran deterioro significativamente más funcional en todo el dominio funcional en comparación con los controles sanos, y la magnitud de estos cambios fue mayor para esas capacidades funcionales que dependen en gran medida de la memoria(1). Además, algunos autores han argumentado que la inclusión explícita de las disminuciones funcionales debe ser una parte de los criterios diagnósticos para DCL(9) en 2004, el Grupo de Trabajo Internacional sobre DCL propuso la inclusión de “AVD básicas en los criterios de diagnóstico del DCL (10).

La demencia es un determinante importante del estado funcional. El deterioro de la ADL es más significativo que el deterioro de las AIVD, lo que sugiere que otros factores además de la cognición, como son la motivación la, percepción, habilidades motoras y sensoriales, en el rendimiento AIVD. Sauvaget y col., confirmaron los hallazgos previos sobre los factores de riesgo que afectan la capacidad funcional y extiende nuestro conocimiento mediante el examen de varios criterios de funcionamiento que son importantes en la vida diaria de las personas de edad avanzada(11).

El deterioro cognitivo y la demencia representan importantes problemas de salud pública que afectan a la capacidad de mantener la función social y la vida independiente. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de una intervención no farmacológica que consiste en la formación integral cognitiva en personas de edad avanzada que tienen uno de los tres estados cognitivos diferentes. En total, 321 personas de edad avanzada con un diagnóstico de enfermedad leve-moderada de Alzheimer (AD), con deterioro cognitivo leve (DCL) fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: grupo experimental (GE, que se sometió a la intervención) y el grupo control (GC), según un estudio de intervención prospectivo y aleatorizado. En los tres grupos, inmediatamente después del final de la intervención, se observó un efecto significativo sobre algunos resultados cognitivos y no cognitivos en las directrices de empleo. Al final de la intervención, se encontró un efecto de la intervención intermedia en la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS) de los sujetos con AD, así como sobre el estado funcional, tal como se mide mediante el uso de las actividades instrumentales de la escala de la vida diaria. Un efecto significativo de la intervención se observó también en la mejora de la memoria a corto plazo verbal auditiva y quejas subjetivas de memoria de los sujetos con deterioro cognitivo leve. El grupo de sujetos sin deterioro cognitivo obtiene un efecto significativo de la intervención sobre los resultados de las quejas subjetivas. Los resultados obtenidos demostraron que la participación en la intervención podría mejorar el

rendimiento con respecto a las funciones cognitivas específicas y estados psicológicos. El papel de los programas de estilo de vida saludables, tales como el uso de intervenciones integrales, se ha demostrado que es eficaz para mejorar la memoria y otras capacidades en las personas de edad con y sin deterioro cognitivo .

La educación constituye un recurso terapéutico que permitiría favorecer el desarrollo de la neuroplasticidad entendida como la capacidad del sistema nervioso de incrementar la capacidad de formar e incrementar la eficiencia en las sinapsis y posiblemente genera nuevas neuronas.

Para ello hemos tomado elementos de las técnicas didácticas desarrolladas por Gianni Rodari en las que se estimula la memoria de trabajo especialmente la semántica ya que se debe memorizar una nueva palabra, la memoria remota ya que se la debe buscar en la reserva cognitiva, la capacidad de asociación con otros recuerdos y la elaboración de nuevos contenidos (12). Estas técnicas se describen en materiales y métodos.

16.9.2 Docente: Victoria Wilson (Psicóloga), Gustavo T Díaz (Magister en Gerontología UNC, Geriatra)

16.9.3 Objetivos:

2.1 Generales

- Promover el desarrollo y mantenimiento de las capacidades cognitivas superiores

2.2 Específicos

- - Estimular la formación de la memoria
- - Estimular la creatividad
- - Desarrollo de hábitos intelectuales
- - Fomentar vínculos sociales y afectivos.
- - Tomar conciencia de la importancia de la salud psico-afectiva y social.

16.9.4 Técnicas de estimulación Cognitiva

Estas técnicas son entendidas como procesos educativos, desestructurados, y participativos

Están basadas especialmente en técnicas desarrolladas por Rodari quien interpela al educando, hace eje del proceso educativo. Por ejemplo en el La piedra en el estanque. Rodari parte de la idea de que: “una palabra lanzada al azar en la mente produce ondas superficiales y profundas”, provocaría asociaciones, recuerdos, fantasías... Se trata, por lo tanto, de proponer a las personas una palabra y trabajar con los contenidos que les sugieran. Por ejemplo, se elige la palabra “roca”, que podría trabajarse así:

1. Ver las asociaciones mentales que les sugiere. Narrar alguna historia o sensaciones que les produzca.
2. Afinidad de sonidos con otras palabras que empiezan por “ro”: rodilla, ropero...; que acaban en “oca”: toca, carioca, oca, loca...
3. Afinidades semánticas: piedra, mármol, ladrillo, peña, adoquinas, lápiz.
4. Trabajar con acrósticos: R Raptan -----Reposan O orangutanes---olvidadas C cinco----- cincuenta A argentinos----arpas
5. Contar diferentes usos que pueda tener una roca. Una vez trabajadas estas posibilidades,

pueden surgir buenos textos, ya que su imaginación ha sido estimulada.

De esta forma se estimula la memoria de trabajo ya que se debe memorizar una nueva palabra, la memoria remota ya que se la debe buscar en la reserva cognitiva, la capacidad de asociación con otros recuerdos y la elaboración de nuevos contenidos.

2) Binomio fantástico. Se le pide al educando-paciente que escriba una palabra en el pizarrón mientras los otros miembros del grupo se tapan los ojos. Cuando todos han visto la palabra que ha escrito su compañero, se borra esa palabra y la persona que se tapó los ojos sale al pizarrón y escribe otra al azar. Este rito preparatorio crea un clima de espera y atención. Hay que tener en cuenta que para que el juego surta efecto tiene que haber una cierta distancia entre las dos palabras. Así por ejemplo: Caballo-perro no es en realidad un binomio fantástico. Si ocurriera esto, convendría cambiar el binomio. Los ejemplos clásicos de este trabajo son: Ladrillo-canción, Caperucita-helicóptero, Luz-zapatos, Perro-armario. La forma de trabajar con este binomio puede ser:

1- Narrar libremente historias que contengan las dos palabras.

2- Establecer relaciones entre las palabras colocando preposiciones: El perro con el armario El armario del perro El perro sobre el armario El perro en el armario...

3) Hipótesis fantásticas. Se parte de la idea de que las hipótesis son redes. Lanzas la red y, tarde o temprano, algo encuentras. Para formular la pregunta se escogen al azar un sujeto y un predicado. Ejemplos de hipótesis serían: ¿Qué pasaría si...? -Una mañana al levantarte vieras que en Mojados se han perdido todos los botones. -Si vas en un ascensor y aterrizas en la Luna. -Si todas las gallinas ya no pusieran nunca huevos. -Si una mañana al levantarnos hubiera desaparecido el dinero. -Si de repente pudieras atravesar las paredes. -Si tu perro hablara. -Si al llegar al colegio hubieran desaparecido todos los lapiceros y bolígrafos. Para darle más interés a sus historias, se les puede sugerir que comenten: -Reacciones de las distintas personas. -Incidentes de todo tipo que ocurrirían. -Diálogos que surgirían. -Escoger protagonista de la historia. -Introducir a las personas que conocen.

4) El prefijo arbitrario. Se parte de la idea de deformar las palabras para hacerlas productivas. Una manera eficaz de deformar una palabra es poniéndole un prefijo arbitrario. “Supermán” sería una palabra que da ejemplo de la aplicación de este prefijo. Pensemos las posibilidades que pueden tener palabras como: El desperchero / El descañón ; Destarea Bisplurna / Bispipa/Bistierra Trigato / Trivaca Archiperro/ Viceperro Antiparaguas Semifantasma (mitad hombre y mitad fantasma) Supercerilla (pega fuego a la Vía Láctea) Microhipopótamo (en una pecera) Minirrascacielos / Minimillonario Para trabajarlos se pueden hacer tablas de prefijos y sustantivos, unirlos al azar y luego los niños definen la palabra y cuentan historias

5) El error creativo. De un lapsus puede nacer una historia. Se pueden aprovechar los errores de los adultos. ♦ Ortográficos: Korazón, cacuela, Pacito, pacete, jata ♦ Pronunciación: Pitola, toche, pepiente, automóvil. ♦ Asimilación del objeto a la acción: Pastillita-mastiquita, castañuela-golpetue!a. Se puede pedir a los niños que inventen objetos a que da lugar el error y ver para qué pueden servir.

6) Juegos. Se puede buscar el tema fantástico por medio de juegos: ♦ Recortar titulares de periódicos y mezclarlos para obtener noticias absurdas o díficiles. Rodari cuenta estos resultados: La cúpula de San Pedro herida por arma blanca huye a Suiza con el dinero Accidente grave en la N-6 entre un tango y otro en honor a Lope de Vega. 2- Se hace una lista de papeletas con preguntas y otra con respuestas y se unen al azar. Será como jugar a los disparates. Sirve para poder divertir y si vemos que sale un buen material hacer historias. Ejemplo: ¿Quién era? Un muerto ¿Dónde estaba? Sobre la Catedral de Burgos ¿Qué hacía ? Gárgaras ¿Qué dijo? Y dijo: ¿Cuántas son tres por cuatro? ¿Qué contestó la gente? La gente cantaba el Porompompero ¿Cómo terminó? Y terminó tres a cero

7) Explotación de las posibilidades de una frase o verso. Se trata de hacer un entrenamiento de la imaginación para salir de los cauces normales de significado. Se dice un verso y luego se repite dejándonos llevar, silabeando sin respeto, errando lo más posible. Ejemplos: Siete pares de zapatos he consumido Siete pares de patos conocidos Si te paras a ratos qué pesado Si te paras a pensar lo ocurrido Siete palos una torta Una torta con nata Una gata con motas Una multa, siete multas Todo reverdeció a la vez Todo el viernes olió a la mujer Puede pedirse a cada niño que repita el verso a su manera. Escribir lo que va saliendo y luego pedir que cuenten la historia que más les interese.

8) Construcción de adivinanzas. ¿La construcción de una adivinanza es un ejercicio de lógica o de imaginación? Pongamos el ejemplo de adivinanza: “Baja riendo y sube llorando” (el cubo). Deduiremos las reglas de construcción de una adivinanza. Primer paso - Extrañamiento de objeto, aislándolo de su significado y contexto habituales: Es un objeto que sube y baja. Segundo paso - Asociación y comparación que se ejerce no con la totalidad del objeto, sino con una de sus características. La sonora, el cubo chirría. Tercer paso - Metáfora: En este caso será el verbo llorar. A partir de esta metáfora surge por oposición reír. Otro ejemplo: “Sobre un campo blanco, blanco, negra senda va dejando” (la pluma) Primer paso - Extrañamiento: Definimos el objeto como si lo viéramos por primera vez, es un bastoncito, un palito. Segundo paso - Asociación y comparación: Superficie limpia y clara como papel, que se puede definir como campo de nieve, Tercer paso - Metáfora final. Deja un camino o senda negra. Al final se le puede dar una forma más literaria: “Sobre un campo blanco, blanco, negra senda va dejando”. Otro ejemplo: “Dos hermanitos gemelos, que cuando brillan, iluminan la cara de las niñas”(pendientes)

9) Juego con cuentos. Un juego es un divertimento, pero que debe jugarse en el momento adecuado. A los gerontes les gusta el orden y puede ocurrir que cambiar los cuentos les irrite. Cuando los conozcan bien y no tengan nada nuevo que decirles, puede surgir la parodia. Se puede jugar de diversas maneras:

a) Equivocar historias Como su nombre indica se trata de cambiar los personajes o situaciones de la historia. Un ejemplo lo da Rodari en su cuento “A enredar los cuentos”. - Erase una vez una niña que se llamaba Caperucita Amarilla. -¡No, Roja! -¡Ah!, si, Caperucita Roja. Su mamá la llamó y le dijo: “Escucha, Caperucita Verde...” -¡Que no, Roja! -¡Ah!., sí, Roja. “Ve a casa de tía Diomira a llevarle esta piel de patata”. -No: “Ve a casa de la abuelita a llevarle este pastel”. -Bien. La niña se fue al bosque y se encontró a una jirafa. -¡Qué lío! Se encontró al lobo, no a una jirafa -Y el lobo le preguntó: “¿Cuántas son seis por ocho?” -¡Qué va.! El lobo le preguntó: “¿Adónde vas?” -Tienes razón Y Caperucita Negra respondió... -¡Era Caperucita Roja, Roja, Roja! -Sí, y respondió: “Voy al mercado a comprar salsa de tomate”. -¡Qué va!: “Voy a casa de la abuelita, que está enferma, pero no recuerdo el camino”. -Exacto. Y el caballo dijo... -¿Qué caballo? Era un lobo. -Seguro. Y dijo: “Toma el tranvía número setenta y cinco, baja en la plaza de la Catedral, tuerce a la derecha, y encontrarás tres peldaños y una moneda en el suelo; deja los tres peldaños, recoge la moneda y cómprate un chicle”. -Tú no sabes explicar cuentos en absoluto, abuelo, Los enredas todos. Pero no importa ¿me compras un chicle? -Bueno: toma la moneda Y el abuelo siguió leyendo el periódico.

b) Palabra extraña dentro de una serie Es como un binomio fantástico en el que uno de los términos es un grupo de palabras. Ejemplos: Rizos de oro, papá oso, mamá osa, osito, tazas, sillas, camas//máquina de escribir. Tres cerditos, casita de paja, de palo, de ladrillo, lobo // cafetería o coche de bomberos. Se utiliza cualquier palabra que se les ocurra y que pueda ofrecer posibilidades para que ellos cuenten la historia incorporándola al cuento original.

c) Cuentos del revés Se trata de trastocar el tema del cuento de forma premeditada: Caperucita Roja es mala y el lobo bueno... Pulgarcito quiere escaparse de casa con sus hermanos, abandonando a los pobres padres; que tienen la astucia de hacerle un agujero en el bolsillo antes de llenárselo de arroz que después se esparce por el camino durante la fuga. Como

en la historia verdadera, pero vista a través del espejo donde la izquierda se convierte en derecha. Con este trastocamiento podemos conseguir el punto de partida de una narración libre que se desarrolle autónomamente en otras direcciones.

d) Qué sucede después? Continuar los cuentos Por ejemplo: -Pinocho va a buscar un tesoro que habían visto cuando estaban en el interior de la ballena. -¿Cómo continúa Cenicienta después de casarse con el príncipe? -¿Qué hace Pulgarcito con las botas de siete leguas? -Pinocho miente adrede para obtener madera con su nariz.

e) Ensalada de cuentos. Se mezclan elementos de distintos cuentos, Ejemplos: -Caperucita se encuentra con Pulgarcito. -El Gato con Botas ayuda con su peculiar manera a Hansel y Gretel. -Unos niños que van por el campo se encuentran casas diferentes: la de los tres cerditos, la casita de chocolate, la de los tres ositos del cuento de Ricitos de oro, la de la abuela de Caperucita, la de los enanitos, el castillo de la Bella Durmiente.

f) Plagiar cuentos. Se trata de copiar la estructura de los cuentos, pero inventando otros personajes, relaciones y situaciones entre ellos dejando vagar la imaginación.

10) Funciones de Propp. Según Vladimir Propp existen en los cuentos unas funciones que se repiten en todos siguiendo un mismo orden, si bien pueden faltar algunas .Estas funciones son las siguientes:

- 1) ALEJAMIENTO- El protagonista o uno de los miembros de la familia se aleja de la casa
- 2) PROHIBICIÓN- Sobre el protagonista o protagonistas recae una prohibición o recibe una orden,
- 3) TRANSGRESIÓN- Se transgrede la prohibición.
- 4) INTERROGATORIO- El agresor intenta obtener noticias.
- 5) INFORMACIÓN - El agresor recibe informaciones sobre su víctima.
- 6) ENGAÑO - El agresor intenta engañar a su víctima para apoderarse de ella o de sus bienes.
- 7) COMPLICIDAD- La víctima se deja engañar y ayuda así a su enemigo a su pesar.
- 8) FECHORÍA O CARENCIA- El agresor daña al protagonista o uno de los miembros de la familia o le causa perjuicios. También a veces les falta algo o tienen ganas de poseer algo.
- 9) MEDIACIÓN - Se divulga la noticia de la fechoría o la carencia, se dirigen a el héroe con una pregunta, una orden, se le llama o se le hace partir. 10) CONSENSO DEL HÉROE- El héroe buscador acepta o decide actuar. II)PARTIDA - El héroe se va de su casa.
- 10) HÉROE SOMETIDO A LA PRUEBA DEL DONANTE- El héroe sufre una prueba, un cuestionario, un ataque... que le preparan para la recepción de un objeto o de un auxiliar mágico.
- 11) REACCIÓN DEL HÉROE-El héroe reacciona ante las acciones del futuro donante.
- 12) DONACIÓN DEL ATRIBUTO MÁGICO-El objeto mágico pasa a disposición del héroe.
- 13) DESPLAZAMIENTO DEL HÉROE- El héroe es transportado, conducido o llevado cerca del lugar donde se halla el objeto de su búsqueda.
- 14) COMBATE- El héroe y su agresor se enfrentan en un combate.
- 15) HÉROE MARCADO- El héroe recibe una marca.

16) VICTORIA- El agresor es vencido.

17) REPARACIÓN DE LA MUTILACIÓN O CARENIA INICIAL- La fechoría inicial es reparada o la carencia colmada.

18) VUELTA DEL HÉROE- El héroe regresa.

19) PERSECUCIÓN DEL HÉROE- El héroe es perseguido.

20) EL HÉROE SE SALVA-El héroe es auxiliado.

21) LLEGADA DE INCÓGNITO A CASA- Regresa a su casa de incógnito o a otra comarca.

22) PRETENSIONES DEL FALSO HÉROE- Un falso héroe reivindica para sí pretensiones engañosas.

23) TAREA DIFÍCIL- Se propone al héroe una tarea difícil.

24) TAREA CUMPLIDA- La tarea es realizada.

25) RECONOCIMIENTO DEL HÉROE.

26) DESENMASCARAMIENTO DEL FALSO HÉROE O ANTAGONISTA 29) TRANS-FIGURACIÓN- El héroe recibe una nueva apariencia.

27) CASTIGO- El falso héroe o agresor es castigado.

28) MATRIMONIO- El héroe se casa y asciende al trono. A nosotros nos interesan porque podemos usarlas para construir historias. Rodarí propone reducir su número y escoger las que nos convengan. El las redujo a: Prohibición - Infracción - Mutilación o carencia - Partida del héroe - Misión -Encuentro con el donador - Poderes mágicos - Aparece el antagonista - Poderes diabólicos del antagonista - Duelo - Victoria - Regreso - Llegada a casa - El falso héroe -Reconocimiento del héroe - El falso héroe desenmascarado - Castigo del antagonista – Boda.

11) Cartas en cartulinas. Se escogen figuras e imágenes de distintas revistas y se pegan en cartulinas. Se van sacando las cartulinas e inventando una historia tomando como marco de referencia la imagen de la cartulina. Cada carta se relacionará con la precedente. También, cada alumno puede ir ilustrando el episodio que le toque (con un dibujo o collage) y obtendremos, además de la historia, un panel ilustrado por todos. Para sacar aún más partido, cada niño puede representar la carta que le tocó.

12) Fábulas en clave obligatoria. Se trata de variar los cuentos dándoles una modulación diferente. Ejemplo: El flautista de Hamelín, ambientada en el Valladolid actual, pero estará invadido, no por ratas, sino por coches. Cenicienta en clave interplanetaria. En estas historias, se cambiarán las categorías de tiempo y espacio.

13) Aprovechar los cómics. Teniendo el carácter y las características de los personajes de los cómics conocidos, pueden pasar a inventar historias con ellos. Ejemplo: Motadelo y Filemón, Zipi y Zape, Tintin, Asterix y Obélix..

14) La resta fantástica. Se trata de trabajar con la hipótesis de desaparición de objetos. El azúcar desaparece y el mundo se vuelve amargo por culpa del Mago Amargo. Desaparece el papel, el sol, los objetos cotidianos, la mesa, las casas... Quitando objeto tras objeto, se llega a un mundo vacío, a un mundo de nada, como en el cuento de Rodarí ‘El hombrecillo de nada’ Erase una vez un hombrecillo de nada. Tenía la nariz de nada, la boca de nada, iba vestido de nada y llevaba zapatos de nada. Se fue de viaje a una calle de nada que no iba a ninguna parte. Se encontró a un ratón de nada y le preguntó: -¿No temes al gato? -No, de veras -contestó el ratón de nada-, en este país de nada sólo hay gatos de nada, que tienen bigotes de nada y garras

de nada. Además, yo respeto el queso. Me como sólo los agujeros. No saben a nada, pero son dulces. -Me da vueltas la cabeza -dijo el hombrecillo de nada. -Es una cabeza de nada: incluso si te das contra una pared no te hará daño. Queriendo hacer la prueba, el hombrecillo de nada buscó una pared para golpearla con la cabeza; pero era una pared de nada, y como él había tomado demasiado impulso cayó del otro lado. Tampoco allá había nada de nada. El hombrecillo de nada estaba tan cansado de toda aquella nada, que se durmió. Y mientras dormía soñó que era un hombrecillo de nada que iba por una calle de nada y se encontró con un ratón de nada, y él también se ponía a comer los agujeros del queso, y el ratón de nada tenía razón: no sabían en verdad a nada.

15) Historias para reír. La posibilidad más simple de inventar historias cómicas nace de la explotación del error. Para los pequeños, las primeras historias serán gestuales (ponerse los zapatos en las manos). Un ejemplo sería el cuento del perro que no sabe ladrar y cree que le puede enseñar un gato y le enseña a maullar, una vaca a mugir... Otra posibilidad será crear personajes equivocados con nombres bufos. Ejemplo: El señor Cacerolo vive en un pueblo llamado Olluela. También se obtienen efectos cómicos por medio de la sorpresa, utilizando dichos comunes, como “estamos rotos de cansancio” (estamos hechos pedacitos), “vemos las estrellas” (un rey al que le gustaba ver las estrellas durante todo el tiempo y el médico le aconseja martillazos en la cabeza, pero prefiere que sea el astrónomo de palacio el que reciba el martillazo y se las describa, el astrónomo se escapa y el rey instala la corte en un jeep y cada día da la vuelta a la tierra para que siempre sea de noche). Otra posibilidad es introducir un personaje banal en un contexto extraordinario o a la inversa, un personaje extraordinario en un contexto banal. Este mecanismo suelen utilizarlo los niños para “desacralizar” las diversas formas de autoridad (meter al maestro en la jaula de un zoo, los fantasmas en el cubo de la basura...) También se puede “cosificar” personas. Ejemplo: El tío Roberto trabaja en un guardarropa de un restaurante de perchero. El señor Rigoberto trabaja de mesa de despacho. La risa inicialmente cruel deja lugar, poco a poco, a una sensación de inquietud. La situación es cómica, pero comprenden que es también injusta.

16) Las matemáticas de las historias. Los cuentos también sirven a los niños para desarrollar la capacidad lógica. Así, el patito feo es una historia de un elemento que está dentro de un grupo equivocado, cuando en realidad pertenece a otro grupo. El educando, por ejemplo, al responderse a la pregunta ¿quién soy yo? descubre que es hijo, nieto, hermano, amigo, peatón, ciclista, lector, escolar, futbolista..., explora todos los conjuntos de que forma parte, sus múltiples vínculos con el mundo. La operación fundamental que realiza es de origen lógico. Para comprender la reversibilidad de los hechos, pueden servir operaciones de los cuentos como transformar a un hombre en ratón y de nuevo en hombre. Una historia de un hombre que para ir a la Plaza de la Catedral debe coger primero el autobús número 3 y luego el número 1 e imagina que cogiendo el número 4 se ahorra un billete, le ayuda a distinguir entre adiciones correctas y adiciones imposibles. Las relaciones alto-bajo, grande-pequeño, delgado-gordo... también pueden trabajarse. Así, la historia de un pequeño hipopótamo y de un gran moscón que se reía de él porque era pequeño. Se pueden imaginar viajes hacia lo más pequeño o hacia lo más grande. Siempre hay un personaje más pequeño que el diminuto personaje. También la historia de una señora gorda más gorda que otra señora, que se desespera porque está gorda. Con poco-mucho, un señor tenía 30 coches y la gente decía ¡cuántos coches!, pero aquel señor tenían también 30 pelos y la gente decía ¡qué pocos pelos!.

17) Trabajo de la creatividad. Utilizar arbitrariamente objetos, asignándoles un papel diferente al habitual. Ejemplo; Un señor tenía una nariz-bombilla que se encendía y apagaba que servía de lámpara para el comedor. A cada estornudo, la bombilla estallaba y había que cambiarla. El señor Cuchara era alto y delgado, con una cabeza muy grande, tan pesada que no conseguía mantenerse en pie. Encontraba más cómodo andar de cabeza, por lo tanto veía a todo el mundo al revés y tenía curiosas ideas sobre las cosas. Utilizar los elementos de uso cotidiano como escoba, taza, plato, cocina, llave... Colocándose al adulto mayor como protagonista de las his-

torias que se cuentan. Llevaremos al educando a situaciones placenteras y le haremos realizar empresas memorables. Si tiene miedo a la oscuridad, el de la fábula no tendrá miedo a nada. Los personajes y escenarios que aparezcan serán familiares al niño. Es una manera de utilizar el pretérito imperfecto como hacen ellos para presentarles un mundo lleno de satisfacción y compensaciones (Carlitos era un niño que hacía grandes viajes, veía a los monos, elefantes, jirafas...) Utilizar historias tabú. Hay que tener en cuenta la importancia de estas historias para el crecimiento. La conquista del control de las funciones corporales es importante en estas edades. Se puede buscar y encontrar una compensación en la comicidad de lo sucio, de lo obsceno, de lo prohibido, comicidad que está presente en las fábulas y aún más en el repertorio de chistes, así poder divertirnos de nuestros errores o debilidades. Nada como la risa puede ayudarlo a desdramatizar, a equilibrar sus relaciones con el tema. Como ejemplo, la historia de Rodarí del rey Midas, que liberado del don de convertir en oro lo que toca, se ve obligado a trasformar en “caca” lo que toca y lo primero que toca es precisamente su coche. Otras utilidades que tiene la fábula para el niño pequeño es que le pueden servir para construirse estructuras mentales, para establecer relaciones como yo-los otros, yo-las cosas, cosas verdaderas-cosas inventadas, tomar distancias en el espacio: lejos-cerca; y en el tiempo: una vez-ahora, antes-después, ayer-hoy-mañana.

Referencia: G Rodari. Gramática de la fantasía (Grammatica della Fantasia), subtitulada Introducción al arte de inventar historias (Introduzione all'arte di inventare storie)

Los talleres de actividad física, estimulación cognitiva y educación para la salud sumados a las actividades paralelas constituyen una unidad, porque el ser humano es una unidad. La persona vive, trabaja y se enferma como una unidad y para prevenir sus enfermedades y tratarlas debe ser entendido como tal.

16.9.5 Esquema de la Actividad

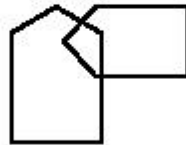
- Duración:60 minutos
- Inicio con revisión de la tarea para el hogar
- Presentación de un tema neurológico
- Lectura y comentario de una sección literaria, puede ser una poesía o un cuento
- Actividad lúdica creativa
- Entrega del material para la casa
- Horarios lunes de 18 a 19 hs.

16.6.Evaluación

Prueba Mini mental :

Evalúa siete dominios cognitivos: orientación temporoespacial, memoria remota, memoria reciente, atención, cálculo, lenguaje, capacidad visuoespacial de dibujo. El “Mini –Mental State Examination” en español .Normas para Buenos Aires. Butman J, Arizaraga R.L.,Haris P, Drake M,Baumann D, de Pascuale A, Allegro RF, Mangone CA y Ollari JA. Rev. Neurolog Arg. 2001.26; 11-15.

1. **ORIENTACIÓN**
 - Dígame el día Fecha Mes Estación Año (5)
 - Dígame el lugar Planta Ciudad Provincia Nación (5)
2. **FIJACIÓN**
 - Repita estas tres palabras: peseta, caballo, manzana (3)
3. **CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO**
 - Si tiene 30 pesos y me va dando de 3 en 3 ¿cuántas le van quedando? (5)
 - Repita: 5-9-2 (repetir hasta que lo aprenda)
 - Ahora hacia atrás (3)
4. **MEMORIA**
 - ¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes? (3)
5. **LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN**
 - Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto?. Repetirlo con el reloj (2)
 - Repita esta frase: "en un trigal había cinco perros" (1)
 - Una manzana y una pera son frutas, ¿qué son el rojo y el verde? ¿qué son un perro y un gato? (2)
 - Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo (3)
 - Lea esto y haga lo que dice. Cierre los ojos. (1)
 - Escriba una frase (1)
 - Copie este dibujo



(1)

Puntuación:

>= 30: Normal

29-24: Discreto déficit. Pueden ser ocasionados por una enfermedad depresiva o muy bajo nivel cultural

<24: Deterioro cognitivo

Punto de corte: 23/24;

19-23: deterioro cognitivo leve

14-18: moderado

<14: grave

Estudio de la Depresión:

Escala abreviada de depresión geriátrica de Yesavage

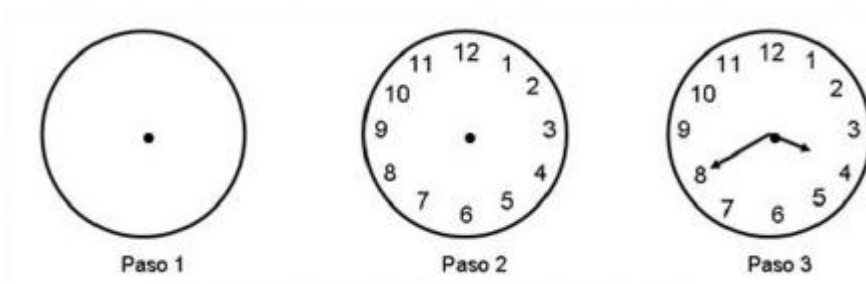
Pregunta a realizar	Respuesta
¿Está básicamente satisfecho con su vida?	NO
¿Ha renunciado a muchas de sus actividades y pasatiempos?	SI
¿Siente que su vida está vacía?	SI
¿Se encuentra a menudo aburrido?	SI
¿Se encuentra alegre y optimista, con buen ánimo casi todo el tiempo?	NO
¿Teme que le vaya a pasar algo malo?	SI
¿Se siente feliz, contento la mayor parte del tiempo?	NO
¿Se siente a menudo desamparado, desvalido, indeciso?	SI
¿Prefiere quedarse en casa que acaso salir y hacer cosas nuevas?	SI
¿Le da la impresión de que tiene más fallos de memoria que los demás?	SI
¿Cree que es agradable estar vivo?	NO
¿Se le hace duro empezar nuevos proyectos?	SI
¿Se siente lleno de energía?	NO
¿Siente que su situación es angustiosa, desesperada?	SI
¿Cree que la mayoría de la gente vive económicamente mejor que usted?	SI

Test del Reloj

Evalúa el análisis visual, la percepción, la ejecución motora, la atención, el lenguaje, la comprensión y el conocimiento numérico.

- Consigna: dibuje un círculo, coloque grande los números como en un reloj y las agujas en las 5 menos veinte.

Escala de puntuación máxima 2 puntos por el dibujo de la esfera, 4 por los números y 4 puntos por las manecillas. Gigena VM, Mangone CA, Baumann D, et al. Una evaluación cognitiva rápida y sensible al deterioro incipiente. Rev. Neurol Arg 1933; 18:35-42.



Fluencia Verbal: se solicitarán en un minuto palabras de nombres de animales.

Para la fluencia fonológica palabras que comienzan con la letra «p». Dada la alta frecuencia en la producción de palabras concretas que se pueden producir con esta letra. Para la fluencia semántica se admiten aun nombres de animales extintos (ej.: dinosaurio), imaginarios o mágicos, pero no se aceptan los nombres propios de un animal dado como «Tom» o «Pompy». Los puntajes de cada prueba son la suma de todas las palabras admisibles. Las palabras no pertenecientes a la categoría, las variaciones, y las repeticiones, son consideradas errores y no son contabilizadas en el puntaje final. Estos errores deben ser revisados cuidadosamente dado que ellos proveen una valiosa información cualitativa de ciertos tipos de trastornos cognitivos: ej.: repeticiones (perseveraciones); intrusiones (de otras letras o categorías); parafasias, etc. El orden de producción de las palabras también sugiere el tipo de estrategia utilizada por el paciente. Punto de corte para adultos mayores de 75 o más años 12 $\pm$ 3. Butman J, Allegri RF, Harris P, Drake M. Fluencia Verbal en español datos normativos en Argentina. MEDICINA (Buenos Aires) 2000; 60:561-564.

Puntuación

Se asigna un punto por cada respuesta que coincida con la reflejada en la columna de la derecha, y la suma total se valora como sigue:

0-5: Normal.

6-9: Depresión leve.

>10: Depresión establecida.

Referencia:

Díaz GT. Instrumentos para la comprensión del Adulto Mayor. Caritas. Córdoba 2000.

Actividades Básicas de la Vida Diaria y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

Las actividades instrumentales de la vida diaria, tales como el manejo de las finanzas personales,

ir de compras, preparación de las comidas y la gestión de los medicamentos son importantes para la vida independiente en la vejez (14-19). Estas actividades constituyen junto con las actividades de la vida diaria (alimentación, vestirse, aseo, deambulaci3n) una base para evaluar las habilidades cognitivas (20, 21).

16.8 Referencias

1. Figueira I, Menezes R, Macedo D, Costa I, and Nunes dos Santos C. Polyphenols Beyond Barriers: A Glimpse into the Brain. *Curr Neuroparmacol*. 2017; 15: 562–594.
2. Prevalencia de hipertensi3n arterial y factores de Riesgo asociados. Estudio De3n Funes (Provincia de C3rdoba-Argentina) Hugo Luquez Roberto J. Madoery, Luis de Loreda, Hebe de Roitter, Sonia Lombardelli, Ra3l Capra, Hugo Zelaya *Rev Fed Arg Cardiol* 28, 93-104, 1999
3. Prevalencia de hipertensi3n arterial en una comunidad aborigen del norte argentino Eduardo Coghlan, Luciana Bella Quero, Marcos Schwab, D3bora Pellegrini, Hern3n Trimarchi *Medicina (B. Aires)* v.65 n.2 Buenos Aires mar. /abr. 2005
4. D3az G T, Masih R, Vilaro Mainero M, Amigone J L, Valenzuela M, Rubin G, Lescano C. Estudio Yocsina una investigaci3n sobre los factores de riesgo cardiovasculares, informe preliminar. *El medico generalist Vol 10-N2* p3g. 14-18
5. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003–2006 National Health Statistics Reports Number 13 n May 5, 2009
6. Prevenci3n Secundaria en la Argentina estudio PRESEA. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68:817-825
7. Peter M. Nilsson; Pierre Boutouyrie; St3phane Laurent A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention *Hypertension*. 2009;54:3.
8. Andrew E. Moran, M.D., M.P.H., Michelle C. Odden, Ph.D., Anusorn Thanataveerat, M.P.H., Keane Y. Tzong, M.P.H., Petra W. Rasmussen, M.P.H., David Guzman, M.S.P.H., Lawrence Williams, M.S., Kirsten Bibbins-Domingo, Ph.D., M.D., Pamela G. Coxson, Ph.D., and Lee Goldman, M.D., M.P.H. Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines *N Engl. J Med* 2015; 372:447-455
9. Matthews D C, Davies M, Murray J, S Williams S, Tsui WH, Yi Li, Andrews R D, Ludic A, McHugh P, Vallabhajosula S, de Leon M J, and Mosconi L Activity, Mediterranean Diet and Biomarkers-Assessed Risk of Alzheimer's: A Multi-Modality Brain Imaging Study *Adv. J Mol. Imaging*. 2014; 4: 43–57.
10. Erad Manor B, Newton E, Amir Abduljalil A, and Vera Novak V, The Relationship Between Brain Volume and Walking Outcomes in Older Adults With and Without Diabetic Peripheral Neuropathy *Diabetes Care* 2012 . 9. 1907-1912
11. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association [AHA/ADA Scientific Statement] *Circulation*. 2007. 114-126
12. The Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood pressure. The JNC 7 Report *JAMA*, ,2003. 19:2560-2572
13. Funnell M M, and Anderson R M, ED Empowerment and Self-Management of Diabetes *Clinical Diabetes* 22:123-127, 2004
14. Lakes KD, Bryars T, Sirisinahal S, Salim N, Arastoo S, Emmerson N, Kang D, Shim L, Wong D, Kang CJ The Healthy for Life Taekwondo Pilot Study: A Preliminary Evaluation of Effects on Executive Function and BMI, Feasibility, and Acceptability. *Ment Health Phys*

Act. 2013. ;6:181-188.

15. Pons van Dijk G, Huijts M, Lodder J. Cognition Improvement in Taekwondo Novices Over 40. Results from the SEKWONDO Study. *Front* 2013 ;5:74.
16. Byun S, An C, Kim M, Han D. The effects of an exercise program consisting of taekwondo basic movements on posture correction. *J Phys Ther Sci*. 2014 ;26:1585-8.
17. Martínez Hernández LE, Pegueros Pérez A, Ortiz Alvarado A, Del Villar Morales A, Flores VH, Pineda Villaseñor C. [Isokinetic evaluation of the muscular strength and balance of knee extensor and flexor apparatus of taekwondoathletes]. *Gac Med Mex*. 2014 ;150 Suppl 3:272-8.
18. Kim DY, Seo BD, Choi PA. Influence of taekwondo as security martial arts training on anaerobic threshold, cardiorespiratory fitness, and blood lactate recovery. *J Phys Ther Sci*. 2014 ;26:471-4.
19. Tomioka K, Kurumatani N, and Hosoi H. Relationship of Having Hobbies and a Purpose in Life With Mortality, Activities of Daily Living, and Instrumental Activities of Daily Living Among Community-Dwelling Elderly Adults. *J Epidemiol*. 2016; 26: 361–370.
20. Vasconcelos Rocha S, Souza dos Santos S, Carneiro Vasconcelos LR, Alves dos Santos C. Strength and ability to implement the activities of daily living in elderly resident in rural areas. *Colomb Med (Cali)* 2016; 47: 167–171.

ÍNDICE

Prólogo Certezas y Dudas.....	9
Primera parte (normalidad)	
Capítulo 1 Histoarquitectura del Hipocampo.....	11
1.1 Histología.....	12
1.2 Diversidad de interneuronas.....	14
1.2.1 Principales tipos celulares.....	14
1.3 Referencias.....	17
Capítulo 2 Astrocitos.....	21
2.1 Modulación de los niveles de glutamato extracelular.....	21
2.2 Astrocitos hipotalámicos y metabolismo.....	22
2.3 Referencias.....	22
Capítulo 3 Unidad Neurovascular-Sinapsis-Componentes de la Sinapsis.....	25
3.1 Unidad neurovascular (UNV).....	25
3.2 Referencias.....	25
.....	26
3.2.1 Pericitos.....	26
3.2.1.1 Origen de los Pericitos	26
3.2.1.2 Funciones de los Pericitos.....	26
3.2.1.3 Regulación del flujo sanguíneo y acoplamiento Neurovascular.....	27
3.2.2 Barrera Hematoencefálica (BHE).....	27
3.2.2.1 Pericitos y regeneración tisular.....	27
3.3 Referencias.....	28
3.4 Cadherinas.....	30
3.5 Referencias.....	32

3.6 Sinapsis.....	33
3.6.1 Señales presinápticas a la glía y la Matriz Extracelular (MEC).....	34
3.6.2 Señales postsinápticas a glía y a la Matriz Extracelular (MEC).....	37
3.7 Red Perineuronal (RPN).....	37
3.7.1 Señales de los astrocitos.....	38
3.8. Participación de la Matriz Extracelular (MEC) en la sinapsis.....	39
3.9. Metaloproteinasas de matriz (MMP).....	39
3.9.1 Metaloproteinasa (MPP) y Envejecimiento.....	40
3.10 Referencias	41
Capítulo 4 Insulina y Cerebro	49
4.1 Introducción.....	49
4.2 Fuentes de insulina cerebral.....	49
4.3 Receptor de insulina del cerebro (RI) y receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGF-1R).....	50
4.4 Distribución de los receptores de insulina en el cerebro	50
4.5 Vía de señalización de la insulina.....	51
4.5.1 Señal PI3K/Akt	52
4.5.2 Vía de señalización SHC/ERK1/2	53
4.6 Significado funcional de la insulina en el cerebro	54
4.7 Homeostasis metabólica	55
4.8 Señales del tejido adiposo al cerebro.....	55
4.9 Blancos hipotalámicos de señalización de insulina.....	56
4.10 Gherlin y péptido Y	57
4.11 Regulación del gasto energético.....	57
4.12 Regulación de la insulina de la producción de glucosa hepática	57
4.13 Insulina y leptina	58
4.14 Reproducción y longevidad	58
4.15 Metabolismo cerebral	59
4.16 Funciones no metabólicas.....	60

4.16.1 Cognición.....	60

4.16.2 Neuroprotección.....	61
4.17 Referencias.....	62
Capítulo 5 Laminación	73
5.1Arquitectura Cortical.....	73
5.1.1 El Neocortex: laminación horizontal.....	73
5.1.2 El Neocortex: Laminación, Conexiones y Parcelación.....	75
5.2 El allocortex	75
5.2.1Giro Dentado.....	75
5.2.2 Asta o cuerno de Amón Hipocampo Propiamente (CA) Zonas (CA1-CA4).....	76
5.3 La Corteza de Transición.....	77
5.4 Neurogénesis.....	78
5.5 Corteza y evolución.....	79
5.6 Interneuronas en el Neocortex.....	80
5.7 Referencias.....	80
5.8 Deslaminación.....	83
5.9 Referencias.....	85
Capítulo 6 Mielina.....	87
6.1 Bases Bioquímicas y Funcionales.....	87
6.1.1 La mielina en el SNC.....	88
6.1.2 Lípidos de la mielina.....	88
6.1.3 Asociación entre Lípidos y Proteínas de Mielina.....	89
6.1.4 Composición proteica de la mielina del SNC y SNP.....	89
6.1.5 Importancia patogénica del análisis diferencial del proteoma de mielina	90
6.1.6 Referencias.....	91
6.2 Mecanismos que regulan la mileinización en el Sistema Nervioso Central.....	96
6.2.1 Neuregulinas/Señal ErbB y las secretasas.....	96

6.2.2 Control de la mielinización por la matriz extracelular y factores solubles.....	97

6.2.3 Control de la mielinización señalización intracelular.....	97
6.2.4 Referencias.....	100
6.3 Mielina –Hipocampo-Diabetes	106
6.3.1 Referencias.....	107
Segunda parte (procesos fisiopatológicos)	
Capítulo 7 Neuroinflamación.....	111
7.1 Aspectos moleculares.....	111
7.1.1 Inflamasoma.....	111
7.1.2 Consecuencias biológicas de la activación de la IL-1. Inflamación, procesos mórbidos y cerebro. De la molécula a la clínica.....	113
7.1.3 Inflammasoma y envejecimiento cerebral.....	114
7.2 Neuroinflamación y patologías neurodegenerativas.....	114
7.2.1 Neuroinflamación y Depresión.....	115
7.2.2 Enfermedad de Alzheimer (EA)	116
7.2.3 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e inflamación.....	116
7.2.3.1 Encefalopatía Diabética y neuroinflamación.....	116
7.3 Referencias.....	117
Capítulo 8 Estrés Oxidativo y Excitotoxicidad.....	121
8.1 Porque el cerebro es propenso al estrés oxidativo?.....	121
8.1.1 Participación de señales redox en el SNC.....	121
8.1.1.1 Algunas moléculas implicadas en el estrés oxidativo: calcio, glucosa, neurotransmisores, Fe y Cu.....	121
8.1.1.1.1 El calcio.....	121
8.1.1.1.2 Glucosa.....	122
8.1.1.1.3 Neurotransmisores.....	122
8.1.1.1.4 Metales: Fe y Cu.....	123
8.1.2 Glutamato y Excitotoxicidad.....	123
8.1.3 Metabolismo lipídico y estrés oxidativo.....	124

8.1.4 Afectación de organelas-Mitocondrias-Estrés oxidativo.....	124
8.1.5 Actividad endógena antioxidante.....	125
8.1.6 Afectación Celular – Microglia.....	125
8.1.7 Estrés oxidativo y funciones celulares.....	125
8.1.8 Transcripción génica: Oxidación de ARN.....	126
8.1.9 Estrés de Vida.....	126
8.1.10 Referencias.....	126
8.2.1 Diabetes - Estrés oxidativo- Neurodegeneración.....	134
8.2.2 Posibilidades Terapéuticas.....	136
8.2.2.1 Antioxidantes el Resveratrol.....	136
8.2.2.2 Fármacos antidibéticos y Estrés oxidativo.....	136
8.2.2.3 Agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP-4.....	137
8.2.3 Referencias.....	139
Capítulo 9 Envejecimiento y Cerebro	143
9.1 Introducción.....	143
9.2 Magnitud, patrón y momento del cambio.....	143
9.3 Estructura cerebral, perdida neuronal más allá del mito.....	144
9.4 Factores asociados a los cambios estructurales del cerebro.....	144
9.5 Mediciones cerebrales, girificación y envejecimiento	145
9.6 Metabolismo de la Glucosa en la normalidad y la enfermedad de Alzheimer.....	146
9.7 Metabolismo de la Glucosa en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).....	147
9.8 Cambios corticales regionales con el envejecimiento: desarrollo y evolución.....	148
9.9 Cambios estructurales específicos- Las Espinas Dendríticas.....	148
9.10 Envejecimiento normal versus enfermedad de Alzheimer: ¿cómo saber la diferencia?.....	149
9.11 Neuroplasticidad en el cerebro envejecido.....	150
9.12 Potenciación a largo plazo (LTP) como factor de la Neuroplasticidad.....	152
9.13 Medios enriquecidos y Neuroplasticidad.....	152

9.14 Genética, epigenética y Neuroplasticidad.....	154
9.15 Neurogénesis y Neuroplasticidad.....	155
9.16 Regulación de la Neurogénesis (visión simplificada).....	156
9.17 Estrés y neurogénesis hipocampal.....	159
9.17.1 Activación del eje Hipotálamo-Pituitario- Adrenal (HPA)	160
9.17.2 Efecto Inhibitorio de estrés.....	161
9.18 Depresión y Neurogénesis.....	162
9.19 Diabetes y neurogenesis.....	163
9.19.1 Modelos animales de diabetes-neurogénesis.....	164
9.20 Referencias.....	165
Capítulo 10 Supervivencia y muerte neuronal.....	179
10.1 Introducción.....	179
10.2 Muerte neuronal durante la neurogénesis embrionaria y adulta.....	179
10.3 Mecanismos neuronales específicos de supervivencia.....	181
10.3.1 Neurogénesis embrionaria.....	182
10.3.1.1 Neuronas glutamatérgicas.....	182
10.3.1.2 Neuronas dopaminérgicas.....	183
10.3.2.1 Zona subventricular (SVZ).....	183
10.3.2.1 Factores asociados con neurotransmisores que participan en el control de la Neurogénesis en la SVZ.....	185
10.3.2.1.2 Factores neurohormonales que modulan el nicho neurogénico envejecido.....	185
10.3.2.2 Envejecimiento, zona SVZ humana.....	186
10.3.3 Neurogénesis del Giro Dentado (GD) (Hipocampo) y rotación neuronal.....	187
10.4 Envejecimiento.....	188
10.5 Muerte Celular.....	188
10.5.1 Apoptosis: una forma de dar forma a los tejidos sin afectar las células vecinas.....	190
10.5.1. Características de la apoptosis.....	191

10.5.1.2 Señalización de células apoptóticas: modulando la proliferación y la supervivencia de las células circundantes	191
10.5.1.3 Proliferación inducida por apoptosis.....	191
10.5.1.4 El papel de la apoptosis en la regeneración.....	192
10.5.1.5 Apoptosis inducida por apoptosis.....	193
10.5.1.6 Señalización comunes a diferentes regiones del cerebro que regulan la supervivencia neuronal y sus consecuencias.....	193
10.6 Implicancias de la Apoptosis en las Enfermedades Neurológicas.....	194
10.6.1 Enfermedad de Alzheimer	194
10.6.1.2 Medio Enriquecido-Actividad Física y Enfermedad de Alzheimer.....	195
10.6.2 Encefalopatía diabética	196
10.6.2.1 Efectos de la diabetes sobre la apoptosis neuronal.....	197
10.6.2.2 Efecto del Medio Enriquecido en la Encefalopatía Diabética.....	197
10.7 Referencias.....	199
Capítulo 11 Microbiota-Diabetes-Deterioro Cognitivo –Encefalopatía Diabética(ED)	209
11.1.1 Introducción.....	209
11.1.2 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro (MIC).....	209
11.1.3 Microbiota.....	210
11.1.4 Perfiles metabólicos de la microbiota intestinal.....	210
11.1.5 Microbiota y Diabetes tipo 2 (DM2).....	211
11.1.6 Mecanismo de acción de la microbiota.....	212
11.1.7 Mecanismos de acción de los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC).....	212
11.1.8 Cambios en la microbiota y alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE).....	213
11.1.9 Interacción entre la microbiota y el eje hipotálamo-pituitario- adrenal (HPA) en el desarrollo de Deterioro Cognitivo y Encefalopatía diabética.....	214
11.1.10 Eje microbiota-intestino-cerebro.....	215

11.11 Comentario Final.....	215
11.12 Referencias.....	215

Tercera parte (diabetes)

Capítulo 12 Diabetes tipo 2 (DM2) y Demencia.....	221
12.1 Introducción.....	221
Tablas Alteración comparativa EA y ED.....	222
12.2 Mecanismos fisiopatogénicos asociados al deterioro cognitivo.....	224
12.2.1 Mecanismo vascular.....	224
12.2.2 Mecanismo metabólico.....	224
12.2.2.1 Metabolismo de los Hidratos de Carbono.....	224
12.2.2.2 Metabolismo Lipídico.....	225
12.2.2.3 Metabolismo Proteico.....	225
12.2.3 Mecanismo Molecular.....	226
12.2.3.1 Señalización de la insulina cerebral	226
12.2.3.2 Participación de la vía Wnt	227
12.2.4 Metabolismo mitocondrial cerebral.....	229
12.2.5 Mecanismos asociados al envejecimiento de la molécula a la clínica.....	230
12.3 Referencias	232
Capítulo 13 Trastornos Neurocognitivos-Demencia y DSM5	241
13.1 Clasificación de los Trastornos neurocognitivos-Demencia por el DSM5.....	241
13.2 Referencias.....	243
Capítulo 14 El papel del Hipocampo en la encefalopatía diabética (ED).....	245
14.1 Introducción.....	245
14.2 Insulina y Cerebro.....	245
14.3 Bases moleculares vinculadas a la muerte neuronal en la ED.....	246
14.3.1 Hipoglucemia.....	247
14.3.1 Hiperglucemia.....	247
14.3.4 Variabilidad glucémica.....	248
14.3.5 Papel de la enfermedad vascular.....	248

14.3.6 El cortisol.....	248
14.3.7 Inflamación.....	248
14.3.8 Metabolismo Lipídico.....	248
14.3.9 Enzima degradadora de insulina (IDE) y Deterioro de la fosforilación de la proteína tau.....	248
14.3.10 Estrés oxidativo.....	250
14.4 Características Clínicas de la ED.....	251
14.4.1 Pruebas de diagnóstico psicológico diagnóstico por imágenes.....	251
14.5 Enfoque terapéutico nutricional.....	252
14.5.1 Antioxidantes.....	252
14.5.2 Ácido docohexahenoico.....	253
14.5.3 La actividad Física.....	253
14.6 Conclusiones.....	254
14.7 Glosario.....	254
14.8 Referencias.....	255
Capítulo 15 Bases experimentales: Análisis de un modelo murino de Encefalopatía Diabética y su tratamiento nutraceutico.....	265
15.1 Introducción.....	265
15.2 La Diabetes y el metabolismo lipídico.....	265
15.2.1 Ácidos grasos	266
15.2.1.1 Química y Metabolismo.....	266
15.2.1.2 Propiedades.....	267
15.2.1.3 Denominación.....	267
15.2.1.4 Clasificación y principales características fisicoquímicas de los AG.....	267
15.2.1.5 Eicosanoides.....	268
15.2.1.6 Mecanismo de Acción	269
15.2.1.7 Los ácidos grasos y la estructura de las membranas celulares	270

15.2.1.8 Acciones biológicas los ácidos grasos poliinsaturados(PUFAs)	271
15.2.1.9 Acción antiinflamatoria del ácido docosahexaenoico (DHA).....	271
15.2.1.10 El papel de los PUFAs en el SNC.....	272
15.2.1.11 El papel del DHA en la función neuronal.....	273
15.2.1.12 Los lípidos y su relación con la acción de la insulina.....	273
15.3. Inflamación.....	274
15.3.1 Inflamación y Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).....	274
15.3.2 Inflamación e Insulinorresistencia (IR).....	274
15.3.3 Inflamación y Síndrome Metabólico (SM).....	275
15.3.4 Inflamación y diabetes.....	275
15.3.5 Los PUFAs, su relación con el síndrome metabólico (SM) y la inflamación.....	276
15.4 Diabetes y Deterioro Cognitivo.....	278
15.4.1. Hipertrigliceridemia e hiperglucemia y deterioro cognitivo.....	278
15.4.2 Los ácidos grasos ω 3PUFAs y el deterioro cognitivo.....	278
15.5 Apoptosis.....	279
15.5.1. Apoptosis y Ácidos Grasos Libres (AGL).....	279
15.5.2 Apoptosis neuronal y aceite pescado.....	279
15.6 Sinapsis y aceite de pescado.....	279
15.7 Los modelos animales utilizados en este trabajo.....	280
15.8 Hipótesis y Objetivos.....	281
15.8.1 Hipótesis.....	281
15.8.2 Objetivos.....	281
15.9.3 Objetivo general.....	281
15.8.4 Objetivos particulares.....	281
15.9 Materiales y Métodos.....	281
15.9.1 Materiales y equipamiento.....	281
15.9.2 Equipamiento y Factibilidad.....	281
15.9.3 Reactivos.....	282

15.9.4 Diseño experimental.....	282
15.10 Estudios Realizados.....	282
15.10.1 Marcadores Clínicos.....	282
15.10.1.1 Peso Corporal.....	283
15.10.1.2 Sobrevida Animal.....	283
15.10.1.3 Estudio de la conducta animal.”Hole Board Test”	283
15.10.1.4 Estudio de Diagnóstico por imagen.Tomografía Axial Computada	285
15.10.2 Determinaciones Bioquímicas:	285
15.10.2.1 Obtención de las muestras.....	285
15.10.2.2 Parámetros relacionados con la glucemia.....	286
15.10.3 Glucemia en Ayunas.....	286
15.10.4 Curva de Tolerancia oral a la Glucosa.....	12
15.10.5 Hemoglobina Glicosilada.....	13
15.10.6 Estudio de los lípidos.....	14
15.10.7 Estudio del Colesterol Total.....	15
15.10.8 Estudio de losTrigliceridos.....	16
15.10.9 Estudio de los Ácidos Grasos por Cromatografía de Gases.....	17
15.10.10 Parámetros relacionados con la inflamación.....	18
15.10.11PCR Ultrasensible.....	19
15.10.12 IL-6 en Plasma e Hipocampo.....	287
15.10.13 Parámetros relacionados con el estrés oxidativo.....	286
15.10.14 y 12.13.15 Gama Glutamyltranspeptidasa en Plasma y Cerebro.....	286
15.10.16 Lipoperóxidos.....	286
15.10.17 Hidroperóxidos.....	286
15.10.18 Parámetros relacionados con la apoptosis.....	287
15.10.18.1 Citometría de Flujo.....	287
15.10.18.2 TUNEL.....	287

15.10 Estudios Morfológicos y Morfométricos	287
15.10.1 Microscopía óptica.....	2
15.10.2 Inmunohistoquímica.....	290
15.11 Análisis estadístico	291
15.12. Resultados.....	291
15.12.2.1 Cromatografía de Gases (por su importancia se describe primero).....	291
15.12.1 Marcadores Clínicos.....	291
15.12.1.1 Peso Corporal (Fig.19).....	291
15.12.1.2 Estudio de la conducta animal.”Hole Board Test” (Fig.20).....	292
15.12.1.3 Estudio de Diagnóstico por imágenes. Tomografía AxialComputada (Fig 21)	293
15.12.2 Determinaciones Bioquímicas:.....	294
15.12.2.2 Parámetros relacionados con la glucemia.....	294
15.12.2.3 Glucemia en Ayunas (Fig 22).....	294
15.12.2.4 Curva de Tolerancia oral a la Glucosa (Fig 22).....	294
15.12.2.5 Hemoglobina Glicosilada (Fig 23).....	295
15.12.2.6 Parámetros relacionados con el metabolismo lipídico.....	295
15.12.2.7 Trigliceridemia (Fig.24).....	295
15.12.2.8 Colesterolemia (Fig.25).....	295
15.12.2.9 Parámetros relacionados con la inflamación.....	297
15.12.2.10 PCR Ultrasensible (Fig. 26).....	297
15.12.2.11 IL-6 en Plasma e Hipocampo (Fig. 27).....	297
15.12.2.12 Parámetros relacionados con el estrés oxidativo.....	298
15.12.2.13 y 15.12.2.14 Gama Glutamyltranspeptidasa en Plasma y Cerebro (Fig. 28).299.....	298
15.12.2.15 Lipoperóxidos (Fig. 29).....	299
15.12.2.16 Hidroperóxidos (Fig.29).....	299

15.13.2.17 Parámetros relacionados con la apoptosis.....	300
15.13.2.17.1 Citometría de Flujo (Fig. 30).....	300

15.12.2.17.2 TUNEL (Fig. 31).....	300
15.12.3 Estudios Morfológicos y Morfométricos.....	301
15.12.3.1 Estudio de la Sustancia Blanca (Fig. 32).....	301
15.12.3.2 Estudio de la zona CA1 del Hipocampo H-E (Fig.35).....	302
15.12.3.3 Estudio de la zona CA1 del Hipocampo Nissl (Fig.37).....	303
15.12.3.4 Estudio del Giro Dentado H-E (Fig.39).....	304
15.12.3.5 Inmunohistoquímica Marcación de Sinaptofisina (Fig.41).....	305
15.12.4 Sobrevida	306
15.13 Discusión.....	306
15.14 Conclusiones.....	312
15.15 Propuesta Traslacional.....	312
15.16 Glosario de Abreviaturas.....	312
15.17Referencias.....	315

Capítulo 16 Conectoma

Capítulo 17 Neurogénesis

Capítulo 18 Envejecimiento, Cuerpo y mente una visión integradora desde la visión de la cognición corporizada

Capítulo 19 Resiliencia

Capítulo 20 Medicina Traslacional – Programa de Extensión “Aprendiendo a Vivir” 327

16. 1 Introducción.....	327
16.1.1Destinatarios.....	327
16.2 Estructura del programa.....	328
16.2.1 Fundamento teórico.....	328
16.3 Objetivo General.....	329
16.3.1 Objetivos Secundarios.....	329
16.4 Metas.....	330

16.5 Metodología..... 330

16.6 Criterios de Inclusión y exclusión..... 330

16.7 Taller Educativo..... 330

16.7.1 Introducción.....	330
.7.2 Temas.....	331
16.7.2 Metodología.....	331
16.7.3 Docentes.....	331
16.7.4 Evaluación.....	331
16.8 Taller de Actividad Física.....	335
16.8.1 Introducción-Programa Harmony.....	335
16.8.2 Docentes.....	336
16.8.3 Objetivos.....	336
16.8.4 Horarios	336
16.8.5 Evaluación.....	336
16.9 Taller de Estimulación Cognitiva.....	336
16.9.1 Bases gerontológicas y pedagógicas del Taller de Estimulación Cognitiva.....	336
La Educación y la estimulación Cognitivas como Herramientas Terapéuticas.....	336
Introducción.....	
16.9.2 Docentes.....	339
16.9.3 Objetivos.....	339
16.9.4 Esquema de la Actividad.....	346
16.9.5 Evaluación.....	347
16.10 Logros del programa.....	349
16.11 Referencias	350

