



DETERIORO COGNITIVO LEVE

Patrones de envejecimiento cerebral

Carlos Fernández Viadero^{a,b,*}, Rosario Verduga Vélez^c y Dámaso Crespo Santiago^b

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio Cántabro de Salud, Santander, España

^b Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria, Santander, España

^c Áreas de Psicobiología y Educación para la Salud, UNED, Cantabria, España

RESUMEN

Palabras clave:

Envejecimiento
Cerebro
Neuroplasticidad
Modelos animales
Neurotransmisores
Insulina

La neuroplasticidad otorga al cerebro gran capacidad adaptativa frente a transformaciones del medio que acontecen en el envejecimiento. En los modelos animales aparecen alteraciones en la neurotransmisión y desequilibrios en la expresión del factor de crecimiento neural. A nivel morfométrico, los cambios no son constantes. La pérdida de volumen se relaciona con alteraciones de la neuroplasticidad y afectación del neuropilo cerebral. Aunque no hay datos concluyentes, el ejercicio físico mejora los cambios moleculares, biológicos, funcionales y conductuales-cognitivos asociados al envejecimiento cerebral. En el cerebro humano envejecido se describe pérdida de peso y volumen y aumento del tamaño ventricular. No obstante, la neuroimagen muestra una variabilidad importante y muchos ancianos sanos no presentan cambios macroscópicos significativos. Respecto al número de neuronas, en la mayoría de las regiones cerebrales permanece estable a lo largo de la vida. La neuroplasticidad no se pierde con el envejecimiento, los cambios en la arborización dendrítica, la densidad de espinas y las sinapsis están más relacionados con la actividad cerebral que con la edad. A nivel molecular, a pesar de que la presencia de proteínas alteradas tau y β -amiloide se emplea como biomarcador de enfermedad neurodegenerativa, los estudios posmortem muestran que estas proteínas anómalas son frecuentes en los cerebros de personas ancianas sin demencia. Por último, debido a la relación entre enfermedades neurodegenerativas y alteraciones metabólicas, se analiza la influencia del factor de crecimiento insulínico y el envejecimiento, tanto a nivel de modelos animales como en la especie humana, y el posible efecto neuroprotector de la insulina.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Patterns of brain ageing

ABSTRACT

Keywords:

Ageing
Brain
Neuroplasticity
Animal models
Neurotransmitters
Insulin

Neuroplasticity lends the brain a strong ability to adapt to changes in the environment that occur during ageing. Animal models have shown alterations in neurotransmission and imbalances in the expression of neural growth factor. Changes at the morphometric level are not constant. Volume loss is related to alterations in neuroplasticity and involvement of the cerebral neuropil. Although there are no conclusive data, physical exercise improves the molecular, biological, functional and behavioural-cognitive changes associated with brain ageing. The aged human brain has been described as showing weight and volume loss and increased ventricular size. However, neuroimaging shows significant variation and many healthy elderly individuals show no significant macroscopic changes. In most brain regions, the number of neurons remains stable throughout life. Neuroplasticity does not disappear with ageing, and changes in dendritic arborization and the density of spines and synapses are more closely related to brain activity than to age. At the molecular level, although the presence of altered Tau and β -amyloid proteins is used as a biomarker of neurodegenerative disease, postmortem studies show that these abnormal proteins are common in the

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cfdezviadero@ono.com (C. Fernández Viadero).

brains of elderly people without dementia. Finally, due to the relationship between neurodegenerative diseases and metabolic alterations, this article analyses the influence of insulin-like growth factor and ageing, both in animal models and in humans, and the possible neuroprotective effect of insulin.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción. Cerebro y envejecimiento

El envejecimiento neural es un proceso universal, continuo, heterogéneo, de carácter lento y complejo. Durante este, el gradual deterioro de las capacidades funcionales y la pérdida de capacidad homeostática hacen a los individuos particularmente susceptibles y vulnerables ante una variedad de alteraciones neuropatológicas¹. A nivel poblacional, el envejecimiento muestra notables regularidades en características tales como la tasa de mortalidad y la probabilidad de supervivencia (ley de Gompertz). Sin embargo, estas regularidades se enmascaran en el nivel individual, debido a la variabilidad interpersonal, que sugiere la idea de que los individuos de una especie difieren en su edad biológica en los aspectos morfo-mórbido-funcionales (rango de heterogeneidad)².

La heterogeneidad se puede abordar tanto desde el punto de vista filogenético como ontogénico. Incluso el proceso de envejecimiento se puede trasladar más allá, de manera que en un único individuo la heterogeneidad también se puede comprobar entre los sistemas y órganos que lo forman, ya que los distintos tipos celulares “envejecen” a diferentes ritmos. Esta notable variabilidad interindividual e intraindividual con respecto a la dinámica y “cantidad” del envejecimiento resulta de una compleja interacción entre genética, medio ambiente y factores estocásticos.

La variabilidad de cambios y las alteraciones en el control homeostático se desarrollan gradualmente acumulándose lo largo de la vida. En principio originan solo pequeños efectos fisiológicos cuando se consideran aislados unos de otros. Sin embargo, sus efectos aditivos terminan convirtiéndose en significativos y pueden ser cuantificados mediante variables relacionadas con la salud y otros aspectos del entorno de los individuos. Estos factores aditivos se trasladan a la práctica clínica de la geriatría como “fragilidad” o mayor vulnerabilidad de las personas mayores a los fenómenos y situaciones adversas^{3,4}.

Si el proceso de envejecimiento es complejo a nivel general, lo es todavía más cuando nos referimos al sistema nervioso (SN). En la neurobiología, como en otros campos, aparece una atracción natural hacia la idea de que el envejecimiento neural es un proceso programado, porque la programación de los procesos de desarrollo es la base de la vida. Aunque, de hecho, solo algunos procesos neurodegenerativos relacionados con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer (EA) familiar, aparecen programados genéticamente con un patrón de heredabilidad mendeliana clásica⁵.

Por otro lado hay 2 hechos biológicos característicos del SN: en primer lugar, que las neuronas son células fijas posmitóticas en fase G₀ y una vez se han formado en las etapas iniciales del desarrollo ya no se dividen; en segundo lugar, su desarrollo madurativo implica, entre otros procesos, el crecimiento del soma, dendritas y axones, el establecimiento de las conexiones neurales apropiadas y la síntesis de los neurotransmisores (NT) específicos. Este alto grado de diferenciación origina múltiples tipos celulares con diferencias morfofuncionales importantes. No obstante, desde hace décadas sabemos que la citoarquitectura neural se modifica de forma continua según el grado de actividad y comunicación interneuronal. Además, en determinadas regiones cerebrales, como el giro dentado hipocampal, las neuronas son capaces de mantener su capacidad proliferativa durante toda la vida⁶.

Estos cambios cerebrales, desde el nacimiento hasta la edad más avanzada, proporcionan al SN una gran capacidad adaptativa a las influencias y transformaciones del medio, tanto interno como exter-

no. Este proceso es lo que se conoce como plasticidad neural, o neuroplasticidad, y se considera uno de los mecanismos biológicos clave en el envejecimiento satisfactorio. Además, es la base de la potenciación a largo plazo hipocampal, aspecto esencial en los procesos de aprendizaje y memoria.

Durante el envejecimiento cerebral pueden aparecer alteraciones de algunas funciones cognitivas, tales como la memoria. Las observaciones más relevantes indican que el declive cognitivo no se debe solo a la muerte de neuronas, los cambios funcionales que suceden a lo largo el tiempo juegan un papel fundamental. En su conjunto, las modificaciones en la plasticidad sináptica, la comunicación interneuronal, los factores tróficos y los diferentes circuitos que interrelacionan la actividad cerebral pudieran representar la clave del proceso de envejecimiento cognitivo.

Envejecimiento del sistema nervioso en modelos animales

En los modelos animales de envejecimiento, el SN parece ser susceptible tanto a señales celulares intrínsecas como a señales del medio ambiente local o sistémico, que pueden modular el envejecimiento cerebral, así como del rendimiento de la función cognitiva¹. Las tendencias y modelos de envejecimiento neural, tanto fisiológico como patológico, son complejos y para su descripción y estudio se deben interrelacionar los resultados obtenidos con modelos animales simples, con modelos de mamíferos vertebrados, finalizando con los datos procedentes de primates y de la especie humana.

Envejecimiento del sistema nervioso de invertebrados

Los modelos animales más sencillos son invertebrados (abeja, mosca de la fruta y el nematodo *Caenorhabditis elegans*). Se emplean habitualmente en el laboratorio para los estudios de envejecimiento y memoria, a pesar de las importantísimas diferencias en morfología y función neuronal respecto a los mamíferos y a la especie humana en particular. Además de su sencillez, una de sus ventajas es presentar una vida media muy corta. En su proceso de envejecimiento se han descrito cambios en la morfología neuronal, alteraciones en la ramificación de las dendritas, balonización axonal y lesiones “espongiiformes” intracelulares. Estos invertebrados también revelan una variación significativa en el envejecimiento neuronal, incluso entre las neuronas del mismo tipo en el mismo individuo, con diferencias que se encuentran tanto a nivel subcelular, comprobadas mediante inmunocitoquímica sináptica, como a nivel de la proteómica en las diferentes regiones de las agrupaciones neurales que constituyen el “cerebro” de los invertebrados⁷.

Envejecimiento del sistema nervioso de mamíferos

En neurobiología, los roedores son el grupo de vertebrados más analizado. Los hallazgos y descripciones del proceso de envejecimiento neural no solo se circunscriben al estado histopatológico o molecular de los cambios cerebrales. Los roedores son también la base de los estudios conductuales, mnésicos, etc. Actualmente, se dispone de numerosos modelos para la práctica totalidad de patologías mentales y neurodegenerativas, así como cepas de envejecimiento acelerado.

Sistema colinérgico. El complejo colinérgico del prosencéfalo basal, compuesto por el septum medial, la banda diagonal de Broca y el nú-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7304938>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7304938>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)