

Bases biomoleculares del envejecimiento neurocognitivo

Dámaso Crespo-Santiago, Carlos Fernández-Viadero

Resumen. El envejecimiento de las personas está representado por los efectos que el paso del tiempo tiene sobre la funcionalidad de un complejo sistema de interrelaciones biomoleculares. Probablemente, una de las consecuencias más desfavorables del envejecimiento esté representada por las alteraciones que acontecen en el sistema nervioso en general y en el cerebro en particular. Las neuronas son, salvo unas excepciones muy concretas, células posmitóticas que una vez se forman en las etapas del desarrollo intrauterino y posnatal temprano, permanecen en un estado funcional activo sin entrar en mitosis. En este contexto, el paso del tiempo favorece que las lesiones que se acumulan sobre las neuronas, como resultado de su actividad, determinen en ocasiones la concomitante aparición de deterioro cognitivo. Al paso del tiempo se pueden unir alteraciones subyacentes que aceleren el proceso de envejecimiento cerebral y sus nocivos efectos. Las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Parkinson o Alzheimer), en sus estadios más avanzados, conllevan un estado de demencia que actualmente es refractario a la terapéutica. La expresión de diversos genes puede condicionar la neurodegeneración, (alelo épsilon-4 en el gen de la APOE). El ambiente desempeña un papel muy importante en el proceso de envejecimiento cerebral. Un efecto protector lo ejercerían el grado de estudios (educación) alcanzado, la alimentación y el ejercicio físico, entre otros. En el lado opuesto, un ambiente negativo induce y acelera los efectos nocivos del envejecimiento. En este artículo se analizan las bases biomoleculares que condicionan el envejecimiento cerebral y un posible deterioro cognitivo.

Palabras clave. Cerebro. Deterioro cognitivo. Envejecimiento. Neurodegeneración. Prevención del deterioro cognitivo. Racionales libres.

Introducción

El envejecimiento, considerado como una etapa particular del ciclo vital de cada persona, representa el análisis multifocal de un correlato biopsicosocial que debe abordarse desde las acciones del paso del tiempo sobre las moléculas, en sus bases biológicas, hasta los efectos demográficos, en el plano social, que este proceso determina [1]. En este último sentido, la teoría de la transición demográfica trata de explicar el proceso de distribución y evolución, por estratos de edad, de la población en los diversos niveles de organización social del ser humano, atendiendo al estado dinámico del binomio nacimiento-muerte, para así plasmar topográficamente la evolución demográfica. En este sentido tenemos, en un extremo, las sociedades donde predomina la natalidad sobre la mortalidad, y en el opuesto, aquellas sociedades donde la mortalidad supera a la natalidad. Según esta teoría, los países desarrollados se encuentran en una fase de la transición demográfica que se corresponde con un marcado incremento del porcentaje de personas demográficamente viejas (65 o más años) [2]. España es uno de los países desarrollados donde la transición demográfica se mues-

tra de forma más florida. Hemos pasado de una alta natalidad con alta mortalidad, hace un siglo, a un momento de muy baja natalidad con mortalidad muy retrasada en el tiempo. La esperanza de vida se ha incrementado, de forma notable, en los últimos decenios: desde 35 años a principios del siglo xx se ha pasado, en la actualidad, a superar los 80 años. La reducción de la fecundidad —es decir, la disminución del número de nacimientos—, unido al incremento de la esperanza de vida, ha provocado el aumento, tanto en número absoluto como relativo, del grupo de personas mayores [3]. En relación con la transición demográfica se encuentra la teoría de la transición epidemiológica. Hasta hace unas décadas, las causas de muerte más frecuentes eran las enfermedades infecciosas y las carenciales, mientras que en la actualidad, y debido al incremento de la esperanza de vida, las causas de muerte de la población se basan en enfermedades neoplásicas o de carácter crónico-degenerativo, fundamentalmente las que afectan al sistema cardiocirculatorio y al nervioso (enfermedades neurodegenerativas) [4].

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por representar un grupo de dolencias que relacionan las alteraciones morfológicas en el siste-

Unidad de Biogerontología; Departamento de Anatomía y Biología Celular; Facultad de Medicina; Universidad de Cantabria (D. Crespo-Santiago). Hospital Psiquiátrico de Parayas; Consejería de Sanidad; Gobierno de Cantabria (C. Fernández-Viadero). Santander, Cantabria, España.

Correspondencia:

Dr. Dámaso Crespo Santiago. Unidad de Biogerontología. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. E-39011 Santander (Cantabria).

Fax:

+34 942 201 903.

E-mail:

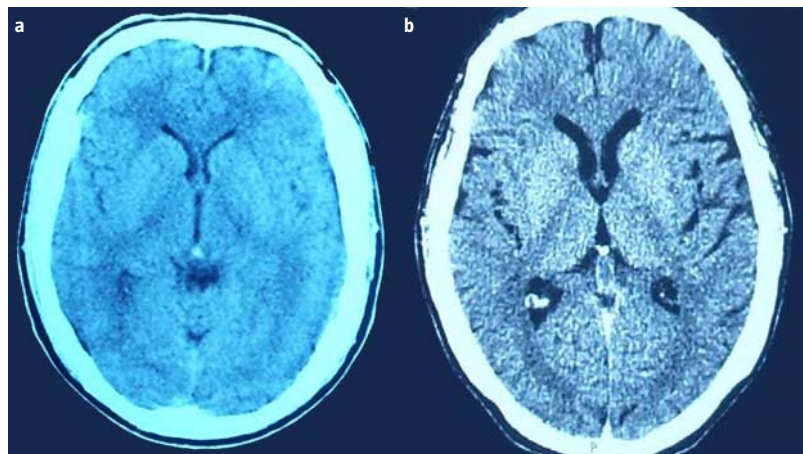
crespod@unican.es

Financiación:

Estudio financiado, parcialmente, por el VIII premio de investigación SEGG-2010.

© 2011 Psicogeriatría

Figura 1. Tomografía axial computarizada cerebral de dos personas sin deterioro cognitivo en la tercera (a) y en la sexta década (b) de la vida. Aunque ambas imágenes son normales, se puede apreciar el mayor tamaño ventricular y la mayor profundidad de las cisuras correspondiente a una atrofia fisiológica de la edad.



ma nervioso con las manifestaciones funcionales asociadas a dicho proceso y donde el factor edad es, generalmente, el más condicionante respecto a la aparición de la dolencia. En el grupo de enfermedades neurodegenerativas encontramos aquellas cuyas alteraciones histológicas condicionan algún tipo de disfunción cognitiva asociada a dicho proceso subyacente [5]. Entre las que más afectan al estado cognitivo de la persona se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson, que se asocian a diferentes grados de deterioro cognitivo, siendo la demencia, en sus estadios más evolucionados, la manifestación más florida [6]. Las alteraciones vasculares que afectan al cerebro son también una causa importante de alteración cognitiva. Aunque el lugar primario de lesión, en este caso, sea el sistema vascular, los cuadros que aparecen en los estadios graves son similares a los producidos por causas neurodegenerativas. Para poder abordar de forma realista los procesos histológicos asociados a los diversos grados de deterioro cognitivo, primeramente debemos conocer los efectos del envejecimiento en el cerebro no afectado por ningún tipo de proceso neuropatológico y donde sólo el paso del tiempo es el determinante de sus características morfofuncionales. Este conocimiento ayudará, posteriormente, a abordar el análisis de las alteraciones neuropatológicas que subyacen en los diversos grados de deterioro cognitivo.

Nuestra intención es analizar de forma holística el proceso de envejecimiento cerebral y, sin abandonar dicho propósito, debemos interpretar el fenómeno del envejecimiento desde un punto de vista biopsicosocial [7]. La biología, y en este caso concreto el estudio de las moléculas, organoides, células, tejidos, órganos, sistemas y organismo (cuerpo) humano, aporta las bases de este modelo de estudio. La neuropsicología proporciona el conocimiento de la interacción cuerpo-mente, tan importante para la exploración del estado cognitivo, y la parte social de este modelo está representada por la interacción de la persona con sus semejantes, desde el nivel de pareja, comunidad y población, hasta el mundo en su totalidad (aldea global). Sin perder la concepción holística de la persona anciana, realizaremos un abordaje reduccionista de las bases biológicas del proceso de envejecimiento cerebral, en condiciones normales, para así dejar la puerta abierta al estudio de las patologías que, asociadas al deterioro cognitivo, puedan presentarse en esta etapa del ciclo vital [8].

Cambios macroscópicos

La característica macroscópica más notable de los efectos del paso del tiempo sobre el cerebro está representada por la reducción de masa de dicho órgano, lo cual se traduce en una pérdida de peso que oscila entre el 10-20% del peso alcanzado al finalizar la segunda década de vida. Esta disminución de peso representa la contrapartida de la reducción del tamaño de las neuronas y del calibre de los vasos sanguíneos cerebrales [9]. Aunque los resultados obtenidos se refieren a estudios comparativos de poblaciones no seleccionadas y del análisis de cerebros procedentes de necropsias, la aparición de la neuroimagen ha podido corroborar los resultados obtenidos de autopsias. Estas técnicas permiten estudiar cohortes de poblaciones que ofrecen unos resultados de tipo evolutivo de las variaciones de masa cerebral asociadas al envejecimiento en cada persona en concreto [10] (Fig. 1).

Los estudios con resonancia magnética funcional han revelado cambios funcionales en el cerebro que correlacionan con los años de la persona estudiada. Las principales conclusiones de estos estudios se pueden resumir de la siguiente forma: el parénquima cerebral sufre una reducción de su volumen y al mismo tiempo el sistema ventricular, aparentemente como consecuencia, se expande con el envejecimiento [11]. El patrón topográfico y temporal de estos cambios es heterogéneo, siendo los más

notorios los que se observan en el córtex frontal, el putamen, el tálamo y el núcleo *accumbens*. Cuando los estudios se realizan en las mismas personas a lo largo de diferentes fases temporales se han observado cambios en el grosor cortical y el volumen subcortical, con una reducción anual volumétrica que oscila entre el 0,5-1% en la mayoría de las regiones cerebrales [12].

Los estudios estereológicos que cuantifican de forma no sesgada el número de neuronas en las diversas áreas cerebrales han señalado que la reducción de la celularidad en el cerebro como consecuencia del envejecimiento en personas sanas no es significativa, lo que justifica que la reducción del volumen del parénquima cerebral en estas personas no se deba a pérdida neuronal [13]. Esta alteración volumétrica se explica mejor por la reducción del tamaño de las neuronas con una disminución del número de espinas dendríticas y un menor número de sinapsis, hechos que explican la reducción de la masa de sustancia gris cerebral. El grosor de los axones mielínicos también se reduce de forma notable, hasta llegar al 50% en algunas vías nerviosas. La alteración específica de determinadas habilidades cognitivas, representada generalmente por alargamiento del tiempo de respuesta, descenso de la velocidad de procesamiento y enlentecimiento de las funciones ejecutivas y de la memoria episódica, también se observa en personas que envejecen de forma saludable cuando se las compara con sujetos jóvenes [14]. Estos incrementos en el tiempo de respuesta a los estímulos asociados se observan en personas mayores sanas, aunque están menos afectados que en las personas con un envejecimiento no saludable desde el punto de vista cognitivo. Estas variaciones están mediadas por cambios neuroanatómicos que explican el 25-100% de las diferencias entre las personas jóvenes y ancianas en funciones cognitivas concretas [10].

Envejecimiento cerebral: neuronas

Las neuronas, en todas las regiones del cerebro, están afectadas en mayor o menor grado por el proceso del paso del tiempo, como indica el declive de los sistemas sensoriales, motor y funciones cognitivas. Sin embargo, hay una gran variabilidad (heterogeneidad) entre individuos en el ritmo y afectación neurales. El envejecimiento cerebral, como hemos visto, está representado por el binomio que correlaciona las bases morfológicas de dicho proceso con las manifestaciones cognitivas, si las hubiera, asociadas a éste [15]. Teniendo presente este con-

cepto podremos enfocar mejor el análisis de los efectos del paso del tiempo sobre el sistema nervioso central, de forma general, y de los componentes celulares, principalmente las neuronas, en particular. Los cambios asociados al progresivo incremento de la edad en las personas los agruparemos en un término que consideramos más apropiado: 'cambios morfofuncionales'. Éstos se producen en los diversos componentes del tejido cerebral y pueden originar modificaciones funcionales en el estado cognitivo de las personas mayores [16,17].

Entre los componentes histológicos del cerebro podemos destacar las poblaciones celulares, las neuronas y células gliales, las vías nerviosas que relacionan las diversas áreas cerebrales entre sí y con los órganos periféricos, la matriz extracelular que mantiene agrupados los elementos celulares de este tejido, y una profusa vascularización, que representa el aporte de oxígeno y nutrientes y la vía de evacuación de los productos del catabolismo cerebral.

Probablemente la peculiaridad citológica más sobresaliente del tejido cerebral es el hecho de que sus neuronas no se dividen salvo en muy limitadas localizaciones y en un número poco significativo [18]. Las neuronas son células fijas posmitóticas en fase G_0 y una vez se han formado, por proliferación de neuroblastos, en las etapas iniciales de la vida pre y posnatal, ya no se dividen, comenzando a adquirir su estado diferenciado cuando abandonan el ciclo mitótico [19]. El desarrollo madurativo neuronal implica, entre otros procesos, el crecimiento del soma, dendritas y axones, el establecimiento de las conexiones neurales apropiadas y la síntesis de los neurotransmisores específicos de cada centro o vía nerviosa. Una vez alcanzado el estado desarrollado, es decir, finalizado el proceso madurativo, las neuronas efectuarán sus funciones de forma semiautónoma y será con el paso del tiempo cuando se puedan comenzar a manifestar alteraciones morfológicas en ellas que condicionen el estado cognitivo [20]. La estructura del cerebro está en continuo cambio desde el nacimiento hasta la edad más avanzada. Este concepto de cambio, generalmente de tipo adaptativo, a las influencias del medio tanto interno como externo es lo que se denomina plasticidad neural. Asimismo, estos cambios pueden tener un sentido positivo, si mejoran la función cerebral, o de tipo negativo, como sucede en los que subyacen al deterioro cognitivo.

En el plano microscópico, los cambios negativos (deletéreos) asociados al envejecimiento se manifiestan por la acumulación de material de desecho intra o extraneuronal, la pérdida de sinapsis y conexiones neurales, las alteraciones de la matriz extracelular y

Figura 2. Regiones del hipocampo del ratón. Es la estructura de la especie humana que primero y más se afecta en el proceso de deterioro cognitivo.



las alteraciones en la vascularización. Estos factores pueden actuar de forma individual o concomitante, conduciendo a la progresiva atrofia y posterior muerte neuronal. Finalmente, estos cambios no siempre van a tener una contrapartida funcional ya que sabemos, por estudios de necropsias, que el grado de afectación cognitiva no es lineal con respecto a las alteraciones neuropatológicas. Debido a las controversias y diferencias que surgen entre los diversos criterios diagnósticos de la demencia [21], así como a las discordancias entre los aspectos neuropatológicos y la función cognitiva, se está trabajando actualmente en la redefinición de la demencia y fundamentalmente en la terminología de la EA [22].

En el plano histopatológico, la pérdida neuronal comienza en el córtex entorrinal y la región CA1 del hipocampo (Fig. 2), que junto con la pérdida de volumen en el lóbulo temporal medial, diferencia el envejecimiento normal asociado a la edad del deterioro cognitivo asociado a la EA [23]. Otras alteraciones de la EA, como la pérdida de sinapsis, las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares, pueden correlacionar con el deterioro cognitivo asociado a la EA, pero también pueden aparecer en diferentes grados en otras personas ancianas con ausencia de declive cognitivo. La resonancia magnética funcional ha puesto de manifiesto que se producen cambios en la actividad metabólica del hipocampo

y las regiones corticales asociadas que pueden ser distintivas entre el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo asociado a determinadas patologías. El envejecimiento normal se asocia con una reducción de la actividad metabólica en el subículo y el giro dentado, mientras que la reducción de la actividad en el córtex entorrinal puede ser un indicador temprano de la EA [24].

Envejecimiento cerebral: organoides

En el interior de las neuronas, diversos organoides citoplasmáticos se encuentran afectados, en grados diferentes, por la acción del envejecimiento y sus consecuencias metabólicas [25]. Entre estos organoides, son las mitocondrias las que han recibido una mayor atención, pues es a este nivel donde se producen los denominados radicales libres de oxígeno (RLO) [26], cuyos efectos nocivos sobre las estructuras celulares se engloban en el término 'estrés oxidativo' [27]. Los RLO son átomos y moléculas de oxígeno con un electrón no apareado en su orbital más externo, lo que los convierte en agentes que tratan de equilibrar esta inestabilidad uniéndose a otras moléculas para así estabilizar su carga eléctrica. La respiración celular sucede en las mitocondrias, que es el lugar donde el oxígeno inspirado en la respiración se une a los protones aquí generados para producir finalmente agua. Este oxígeno favorece la fosforilación oxidativa para la formación de un mayor número de moléculas de ATP en condiciones anaerobias. En un pequeño porcentaje, el oxígeno que llega a este nivel se transforma en radical superóxido, que es convertido por la enzima superóxido-dismutasa en peróxido de hidrógeno. Este peróxido puede, por acción de la catalasa, transformarse en ion hidroxilo, que es un RLO muy tóxico para la célula. Los RLO se unen fundamentalmente al ADN mitocondrial y a los lípidos de la membrana mitocondrial interna, el lugar donde se encuentra la cadena respiratoria y la ATPsintasa [28]. De esta forma, la producción de RLO es una de las causas fundamentales de las lesiones en las neuronas por pérdida de su capacidad para mantener el metabolismo y la formación de ATP. Las mitocondrias degeneran y son lisadas (autofagia) por los enzimas de los lisosomas junto a otros organoides, que también degeneran, y se forman los denominados cuerpos residuales, pigmento del envejecimiento o lipofuscina que es observable tanto macroscópicamente, por dar un color amarronado al cerebro, como en la microscopía óptica y electrónica [29,30]. Los RLO también pueden afectar al ADN nuclear alte-

rando la transcripción de genes y, en consecuencia, producir la muerte neuronal. Si la producción de RLO supone una alteración del metabolismo neuronal será posible actuar sobre él reduciendo la producción de dichos radicales o incrementado la actividad de las moléculas que actúen en la eliminación o taponamiento de dichos radicales [31].

Envejecimiento cerebral y señalización molecular

El envejecimiento cerebral se caracteriza por alteraciones en la anatomía y fisiología, lo que de forma final contribuye a las alteraciones en las funciones cognitivas, como la memoria. Las observaciones más relevantes indican que el declive cognitivo asociado al envejecimiento no se debe sólo a la muerte de neuronas. Por el contrario, los cambios funcionales que suceden a lo largo del tiempo desempeñan un papel fundamental. En su conjunto, estas modificaciones podrían representar la clave del proceso de deterioro cognitivo explicado por las alteraciones morfológicas [32]. Entre las alteraciones relacionadas con la edad en el cerebro están las alteraciones en la plasticidad sináptica [33] y la comunicación interneuronal; las relacionadas con los neurotransmisores y los sistemas de neurotrofinas y las vías que los comunican con la activación cerebral son asuntos de máxima relevancia [34]. En particular, considerando que las proteincinasas desempeñan un papel estratégico destinado a convertir ligandos extracelulares en respuestas intracelulares, las alteraciones funcionales en las cinasas pueden de forma directa contribuir a las disfunciones neuronales relacionadas con la edad [35]. En este contexto, numerosos estudios sugieren que diferentes cinasas actúan como reguladores positivos de la función nemónica y que las alteraciones en la memoria son el resultado de un déficit en las vías de señalización de las cinasas [36]. Muchas cinasas asociadas con la función sináptica son realmente sensibles al envejecimiento; de hecho, varios estudios en animales indican que la reducción de la expresión de cinasas y su funcionalidad en algunas áreas cerebrales correlaciona con el envejecimiento y el declive de la memoria [37]. En línea con estos conceptos, la modulación farmacológica de las cinasas puede conducir a efectos neuroprotectores que prevengan o contrarresten la pérdida de memoria asociada a la edad. Así, se sabe que las proteincinasas C y A, la calcio/calmodulina dependiente de proteincinasa y la tirosincinasa participan en los mecanismos moleculares de las vías de señalización asociadas con la memoria [38].

Según lo comentado en el apartado anterior, cabe destacar los efectos causados por la restricción calórica sobre el envejecimiento en general y el estado cognitivo en particular [39]. Por restricción calórica entendemos el aporte equilibrado de nutrientes sin producir desnutrición y este procedimiento ha demostrado un efecto positivo sobre el incremento de la longevidad en todos los modelos animales de investigación utilizados y también en humanos. La restricción calórica ha mostrado efectos positivos sobre el estado cognitivo [40]. Así, una restricción de tan sólo tres meses produjo una mejora de la memoria verbal de un 20%. También hay estudios que demuestran que la restricción calórica produce cierta resistencia frente a los procesos patológicos que subyacen a la EA; reduce el depósito de β -amiloide y mejora la capacidad de aprendizaje y la memoria en ratones.

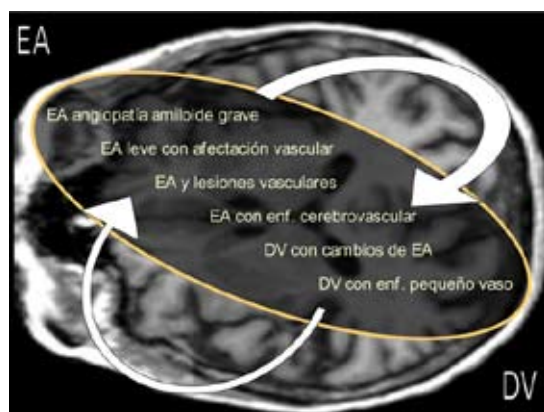
Las bases moleculares de los efectos positivos sobre la longevidad y el estado cognitivo de la restricción calórica no están muy aclarados, pero se ha demostrado que se activan sirtuinas [41]. El incremento de la actividad de la proteína SIRT1 protege frente a la degeneración axónica tras la lesión en ratones que muestran degeneración walleriana [42].

Vascularización y otros aspectos relacionados con el envejecimiento cerebral

En la actualidad, las enfermedades que afectan al sistema cardiovascular en su conjunto son las que constituyen más del 50% de las causas principales de muerte, en todos los grupos, incluidos los ancianos con demencia (observación personal de los autores). Si esto es ya importante en los aspectos epidemiológicos y preventivos, también lo es en el aspecto concreto que nos ocupa, como es el deterioro cognitivo y la demencia de tipo vascular [43]. De hecho, existe numerosa bibliografía en la que los autores consideran que no se puede hablar de procesos puros vasculares o neurodegenerativos [44,45]. En la práctica nos encontramos con un continuo neuropatológico que abarca desde la neurona al endotelio (Fig. 3). Los vasos sanguíneos cerebrales pueden sufrir alteraciones morfológicas con el envejecimiento que, de forma concomitante, se asocian a problemas de irrigación tisular y defectos en el aporte de nutrientes y oxígeno al tejido cerebral [46].

La barrera hematoencefálica (BHE) representa la interfase entre el cerebro y la sangre. Su capacidad para proteger el cerebro de componentes dañinos ha atraído la atención de investigadores y clínicos, pero lejos de ser una simple barrera física, la BHE es un

Figura 3. Representación del continuo entre los aspectos neurodegenerativos y vasculares del deterioro cognitivo. EA: enfermedad de Alzheimer; DV: demencia vascular.



complejo tisular heterogéneo y muy dinámico [47]. La función integrada de la microvascularización cerebral, las proteínas de las uniones estrechas, las células endoteliales cerebrales, los sistemas de transporte transendotelial y la maquinaria enzimática en conjunto contribuyen al mantenimiento de la integridad morfofuncional de la BHE [48]. El envejecimiento, las enfermedades sistémicas, la inflamación y la isquemia pueden alterar estos procesos, originando el declive de las características morfofuncionales de la BHE. Estos cambios conducen a la reducción de la capacidad de las personas mayores de recuperarse de sus alteraciones. Existen evidencias que sugieren que los déficits en la microvascularización cerebral y la integridad de la BHE se relacionan con la demencia y con el declive en la cognición [49].

En relación directa con la pared vascular y los elementos celulares del sistema nervioso central se encuentra la matriz extracelular. La glicosilación [50] es el proceso postraduccional más frecuente en la modificación de las proteínas. Los estudios sugieren que más de la mitad de las proteínas en humanos son glicoproteínas. Se ha demostrado recientemente que los glicanos de las glicoproteínas secretadas afectan numerosas propiedades de las proteínas, como la solubilidad, la estabilidad, la sensibilidad a las proteasas y la polaridad, mientras que los glicanos de las glicoproteínas de la superficie celular están implicados en diversas funciones celulares, incluyendo la comunicación célula-célula [51]. Según los cambios observados a lo largo del envejecimiento se espera que se consiga entender el

proceso de envejecimiento y descifrar las enfermedades asociadas [52].

Factores protectores

Diversos metaanálisis que han analizado la proporción que representa el binomio genes-ambiente (*nature* frente a *nurture*) [53] en el proceso de envejecimiento, y en el cerebral de forma más concreta, han señalado que la genética representaría un 25% de dicho envejecimiento, mientras que sería el ambiente, con un 75%, el que desempeñaría un papel más importante [54]. Sin embargo, como hay genes que parecen tener un importante papel 'protector', haremos mención a sus diversas funciones. Entre estos genes destacan los que codifican proteínas implicadas en la señalización de la insulina [55], la metilación y acetilación del ADN y proteínas [56], la reparación del ADN [57] y el metabolismo de las grasas [58].

El principal factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cerebrales que determinen una alteración (reducción) de las capacidades cognitivas es el paso del tiempo. Estas alteraciones a nivel molecular-celular-tisular y orgánico pueden afectar a la integridad de las funciones en otros órganos, y viceversa. Por esta razón se pueden ejercer estímulos sobre el cerebro que de alguna manera ayuden a parar, ralentizar o incluso revertir no sólo el deterioro cognitivo, si se hubiera producido, sino a mantener el estado cognitivo óptimo de cada persona. En este contexto comentaremos algunas de las intervenciones que de forma más plausible promueven un envejecimiento cerebral con éxito. Aunque no todas han mostrado eficacia en los análisis y metaanálisis comparativos, al menos, de forma general, no han mostrado efectos perjudiciales [59].

La estimulación intelectual es otra de las intervenciones que ayudan a mantener la actividad neural en unos niveles homeostáticos apropiados. Se ha demostrado que las personas que participan en estudios de estimulación cognitiva [60] (talleres de memoria, crucigramas, sopas de letras, juegos de mesa, etc.) crean una reserva cognitiva que posteriormente les ayuda a paliar los efectos del envejecimiento cognitivo. Como en el caso del ejercicio físico, cuanto más temprano es el inicio de estas actividades, más importantes son los efectos positivos de estos procedimientos. El ejercicio físico adecuado a las aptitudes de cada persona es una de las intervenciones que han demostrado un mayor efecto beneficioso sobre el estado de salud del anciano. El ejercicio isométrico estaría implicado en la preven-

ción de otros aspectos no cardiovasculares, pero muy importantes en la atención geriátrica, como son la sarcopenia y la fragilidad. Por otro lado, el ejercicio aeróbico efectuado de forma habitual y regular, además de los bien conocidos beneficios cardiovasculares que produce, proporciona al cerebro una oxigenación adecuada, promueve la liberación de endorfinas y en múltiples análisis se comprueban sus efectos beneficiosos en el envejecimiento cerebral y el deterioro cognitivo [61,62].

Como hemos visto, todas las actuaciones que mejoren las funciones cardiocirculatorias tendrán una repercusión muy favorable sobre la función cerebral y cognitiva. Así, el control de los niveles de lípidos sanguíneos, de la hipertensión, el tabaco, el sobrepeso y la obesidad son factores promotores de salud cognitiva. Cuando no se practica este estilo de vida se observa, en estudios de poblaciones, un incremento del riesgo de padecer demencia, fundamentalmente si los niveles de colesterol son elevados (> 250 mg/dL). En este punto debemos introducir el binomio dieta-nutrición como un elemento fundamental en el envejecimiento saludable del cerebro. Se ha demostrado que la ingesta adecuada de vitaminas E, C, B₆, B₁₂, folatos, pescado y grasas no saturadas (aceite de oliva) se relaciona con una menor incidencia de deterioro cognitivo, demencia y EA. Este tipo de alimentación se encuentra en la denominada 'dieta mediterránea', que incluye además cereales, legumbres, fruta, poco consumo de carne roja y una ingesta de alcohol, en forma de vino tinto, muy moderada y que epidemiológicamente origina efectos cardiosaludables [63]. Respecto al consumo de vino, sus efectos beneficiosos deben desligarse del contenido alcohólico. El vino contiene, entre otros componentes, resveratrol, que parece actuar como antioxidante, antiagregante plaquetario y vasodilatador y protege contra la agregación de β -amiloide. Por último, estudios recientes sugieren que los efectos beneficiosos del resveratrol no son sólo vasculares y antiinflamatorios. Parece que la activación de *SIRT1* y otros genes por el resveratrol puede prevenir los efectos deletéreos desencadenados por el estrés oxidativo [64].

Conclusiones

El envejecimiento cerebral no tiene necesariamente que ir ligado a deterioro cognitivo manifiesto. Un alto porcentaje de personas alcanza una edad elevada sin presentar síntomas de demencia, aunque su estado cognitivo esté relativamente reducido desde la edad adulta. En condiciones normales, el paso

del tiempo actúa de forma deletérea sobre los componentes tisulares del cerebro. Una apropiada intervención, lo más temprana posible, ayudará a mantener al máximo nivel el estado funcional neuronal y, consiguientemente, la cognición como máximo exponente de la condición humana. Todas aquellas medidas que ayuden a este mantenimiento deben emplearse y ponerse a disposición de la comunidad para prevenir las desastrosas consecuencias que el deterioro cognitivo, que conduce a la demencia, causa en todos los ámbitos del entramado biopsicosocial de la especie humana.

Bibliografía

1. Crespo-Santiago D. Biogerontología. Colección Textos Universitarios. Santander: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria; 2006.
2. Turchin P. Long-term population cycles in human societies. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1162: 1-17.
3. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y población. URL: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_analisis.htm.
4. Sanders JW, Fuhrer GS, Johnson MD, Riddle MS. The epidemiological transition: the current status of infectious diseases in the developed world versus the developing world. *Sci Prog* 2008; 91: 1-37.
5. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918-34.
6. Larner AJ. What's new in dementia? *Clin Med* 2010; 10: 391-4.
7. Nakao M. Bio-psycho-social medicine is a comprehensive form of medicine bridging clinical medicine and public health. *Biopsychosoc Med* 2010; 4: 19.
8. Clark LJ, Gatz M, Zheng L, Chen YL, McCleary C, Mack WJ. Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 24: 461-8.
9. Strub R. Vascular dementia. *South Med J* 2003; 96: 363-6.
10. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 2010; 21: 187-221.
11. Goto N, Goto J. Morphometric evaluations of the human nervous system. *Hum Cell* 2006; 19: 49-64.
12. Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 2009; 72: 1906-13.
13. Schmitz C, Hof PR. Design-based stereology in neuroscience. *Neuroscience* 2005; 130: 813-31.
14. Pa J, Possin KL, Wilson SM, Quitania LC, Kramer JH, Boxer AL, et al. Gray matter correlates of set-shifting among neurodegenerative disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 640-50.
15. Riga D, Riga S, Halalau F, Schneider F. Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 158-63.
16. Reddy AB, O'Neill JS. Healthy clocks, healthy body, healthy mind. *Trends Cell Biol* 2010; 20: 36-44.
17. Terry RD. Alzheimer's disease and the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 125-8.
18. Fishel ML, Vasko MR, Kelley MR. DNA repair in neurons: so if they don't divide what's to repair? *Mutat Res* 2007; 614: 24-36.
19. Crespo D, Stanfield BB, Cowan WM. Evidence that late-generated granule cells do not simply replace earlier formed neurons in the rat dentate gyrus. *Exp Brain Res* 1986; 62: 541-8.
20. Keller JN. Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2006; 5: 1-13.

21. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1667-74.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118-27.
23. Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221: 87-95.
24. Small SA, Tsai WY, De la Paz R, Mayeux R, Stern Y. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Ann Neurol* 2002; 51: 290-5.
25. Govoni S, Amadio M, Battaini F, Pascale A. Senescence of the brain: focus on cognitive kinases. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 660-761.
26. Luce K, Weil AC, Osiewacz HD. Mitochondrial protein quality control systems in aging and disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 694: 108-25.
27. Serrano F, Klann E. Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 431-43.
28. Mancuso M, Orsucci D, LoGerfo A, Calsolaro V, Siciliano G. Clinical features and pathogenesis of Alzheimer's disease: involvement of mitochondria and mitochondrial DNA. *Adv Exp Med Biol* 2010; 685: 34-44.
29. Brunk UT, Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur J Biochem* 2002; 269: 1996-2002.
30. Crespo D, Megias M, Fernández-Viadero C, Alonso L, Verduga R. The neurosecretory system is hypertrophied in senescence-accelerated mice. *Rejuvenation Res* 2006; 9: 297-301.
31. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 134-47.
32. Fagiolini M, Jensen CL, Champagne FA. Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19: 207-12.
33. Cowen T. Selective vulnerability in adult and ageing mammalian neurons. *Auton Neurosci* 2002; 96: 20-4.
34. Mattson MP, Pedersen WA, Duan W, Culmsee C, Camandola S. Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 893: 154-75.
35. Funayama R, Ishikawa F. Cellular senescence and chromatin structure. *Chromosoma* 2007; 116: 431-40.
36. Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, Wood GE, Milner TA, McEwen BS. Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 219-37.
37. Trentesaux C, Riou JF. Senescence and cellular immortality. *Bull Cancer* 2010; 97: 1275-83.
38. Shing YL, Werkle-Bergner M, Brehmer Y, Müller V, Li SC, Lindenberg U. Episodic memory across the lifespan: the contributions of associative and strategic components. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 1080-91.
39. Rattan SI. Hormesis in aging. *Ageing Res Rev* 2008; 7: 63-78.
40. Carter CS, Hofer T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Molecular mechanisms of life- and health-span extension: role of caloric restriction and exercise intervention. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 954-66.
41. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 2007; 404: 1-13.
42. Götz R. Regulation of neuronal cell death and differentiation by NGF and IAP family members. *J Neural Transm Suppl* 2000; 60: 247-59.
43. Zeevi N, Pachter J, McCullough LD, Wolfson L, Kuchel GA. The blood-brain barrier: geriatric relevance of a critical brain-body interface. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1749-57.
44. Román GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 49-52.
45. Román GC, Royall DR. A diagnostic dilemma: is 'Alzheimer's dementia' Alzheimer's disease, vascular dementia? *Lancet Neurol* 2004; 3: 141.
46. Delmas D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol: preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 377-95.
47. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 173-85.
48. Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 806-15.
49. Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev* 2010; 68 (Suppl 2): S74-87.
50. Chen J, Brodsky SV, Goligorsky DM, Hampel DJ, Li H, Gross SS, et al. Glycated collagen I induces premature senescence-like phenotypic changes in endothelial cells. *Circ Res* 2002; 90: 1290-8.
51. Sato Y, Endo T. Alteration of brain glycoproteins during aging. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10 (Suppl 1): S32-40.
52. Crespo D, Asher RA, Lin R, Rhodes KE, Fawcett JW. How does chondroitinase promote functional recovery in the damaged CNS? *Exp Neurol* 2007; 206: 159-71.
53. Pam A. A critique of the scientific status of biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; 362: 1-35.
54. Flicker L. Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 803-11.
55. Wolkow CA. Life span: getting the signal from the nervous system. *Trends Neurosci* 2002; 25: 212-6.
56. Mattson MP. Methylation and acetylation in nervous system development and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2003; 2: 329-42.
57. Kyng KJ, Bohr VA. Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human aging. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 579-602.
58. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 843-53.
59. Crespo D, Megias M, Fernández-Viadero C, Verduga R. Chronic treatment with a precursor of cellular phosphatidylcholine ameliorates morphological and behavioral effects of aging in the mouse hippocampus. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 41-3.
60. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508-16.
61. Jedrzejewski MK, Ewbank DC, Wang H, Trojanowski JQ. Exercise and cognition: results from the National Long Term Care Survey. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 448-55.
62. Yaffe K. Biomarkers of Alzheimer's disease and exercise: one step closer to prevention. *Ann Neurol* 2010; 68: 275-6.
63. Franco OH, Bonneux L, De Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329: 1447-50.
64. Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 2010; 41: 375-83.

The biomolecular bases of neurocognitive ageing

Summary. The ageing of persons is represented by the effects that the passage of time has on the functionality of a complex system of biomolecular interrelations. One of the most unfavourable consequences of ageing is probably represented by the alterations that occur in the nervous system in general and, more especially, in the brain. Apart from certain very specific exceptions, neurons are post-mitotic cells which, after their formation during the stages of intrauterine and early post-natal development, remain in an active functional state, without undergoing mitosis. In this context, the passage of time favours the fact that the lesions that accumulate in neurons, as a result of their activity, sometimes determine the concomitant appearance of cognitive impairment. As time goes by they can be joined by underlying alterations that accelerate the process of cerebral ageing and its harmful effects. In their more advanced stages, neurodegenerative diseases (e.g. Parkinson or Alzheimer) result in a state of dementia that is today resistant to treatment. The expression of several genes can condition neurodegeneration (epsilon-4 allele on the APOE gene). The environment plays a very important role in the cerebral ageing process. A protective effect would be offered by the level of schooling (education) reached, diet and physical exercise, among others. At the other extreme, a negative environment induces and accelerates the harmful effects of ageing. In this article we analyse the biomolecular bases that condition cerebral ageing and possible cognitive impairment.

Key words. Ageing. Brain. Cognitive impairment. Free radicals. Neurodegeneration. Prevention of cognitive impairment.