



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-

cleo basal de Meynert, proporciona las proyecciones colinérgicas hacia la corteza cerebral y el hipocampo. Las neuronas colinérgicas de este complejo sufren cambios degenerativos con la edad, dando como resultado una disfunción colinérgica que se ha relacionado con los déficits de memoria. Sin embargo, la pérdida de células colinérgicas, significativa durante el envejecimiento, no es concluyente, al menos en personas sin EA. Aunque en la EA sí se puede comprobar una reducción de las neuronas colinérgicas, en el envejecimiento normal la pérdida de la función colinérgica parece estar relacionada con la degeneración axonal, dendrítica y sináptica, así como con una disminución en el soporte trófico, más que por muerte neuronal. Esto origina disminución en la expresión génica, deficiencias en la señalización intracelular y alteraciones en el tráfico molecular a través del citoesqueleto de sustratos biológicos que determinan la disminución funcional y cognitiva relacionadas con el envejecimiento. Aunque en la EA grave existe una pérdida llamativa de la inervación colinérgica cortical, las personas con deterioro cognitivo leve y con formas tempranas de EA no presentan una neurodegeneración colinérgica importante.

La acetilcolina es el NT clave para el aprendizaje y la memoria y en este momento una de las vías terapéuticas empleadas en la EA. En roedores se ha comprobado una disminución significativa en los niveles o la actividad de índices colinérgicos tales como colina acetiltransferasa, acetilcolinesterasa, densidades de receptores colinérgicos, transporte y captación de colina. Estas modificaciones ocurren tanto en el cerebro como en el plasma de ratas viejas. En parte, estos cambios se atribuyen a la peroxidación lipídica que aparece en los roedores por efecto del aumento del estrés oxidativo y la generación de los radicales libres de origen mitocondrial⁸.

En el sistema colinérgico aparecen desequilibrios en la expresión de factor de crecimiento neural (NGF), y en sus receptores *trkA* y *p75NTR*, cambios en la liberación de acetilcolina, alteraciones en la captación de colina, así como alteraciones en la expresión de receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos, aunque los datos de estas modificaciones del sistema colinérgico no son concluyentes. Por ejemplo, la abundancia de receptores nicotínicos neuronales durante el desarrollo embrionario y posnatal sugiere que pueden desempeñar un papel en el establecimiento de la conectividad neuronal. Sin embargo, la expresión de los receptores nicotínicos permanece inalterada durante la etapa adulta, lo que sugiere que estos receptores no juegan un papel importante en el envejecimiento⁹.

Todas estas observaciones apoyan la sugerencia de un papel clave del sistema colinérgico en los procesos funcionales que conducen al deterioro cognitivo y la EA. En esta última, la presencia de β -amiloide puede provocar disfunción colinérgica por acción sobre los receptores de acetilcolina nicotínicos, afectar la señalización del NGF, promover la fosforilación de la proteína tau, interactuar con la acetilcolinesterasa y afectar específicamente el proteoma en neuronas colinérgicas¹⁰.

Otros neurotransmisores. Diversos estudios han comprobado una reducción de los valores de NT cerebrales en asociación con el envejecimiento. Estos cambios asociados a la edad se dan en las aminas biógenas noradrenalina, dopamina y serotonina (5-HT), además de en el sistema colinérgico. La disminución del valor de NT se puede comprobar mediante medición directa o con la cuantificación del número de sinapsis/receptores de cada NT, o el nivel de afinidad del NT por los receptores. Todos estos NT participan de forma directa o indirecta en procesos como la atención, el aprendizaje y la potenciación a largo plazo, relacionándose con alteraciones cognitivas, conductuales y motoras.

La reducción del estado funcional de las aminas biógenas durante el envejecimiento en roedores se caracteriza por la diferente susceptibilidad a los cambios según el sistema neurotransmisor considerado. La disminución del valor de monoaminas en cualquier tejido cerebral de ratas viejas está directamente correlacionada con el deterioro de la memoria en estos animales.

La vía dopaminérgica se ve afectada tanto en el tronco cerebral como en las regiones dopaminérgicas terminales: estriado, amígdala, hipocampo y vía túbulo-infundibular. La noradrenalina se modifica sobre todo en la región pontino-medular, en la que se encuentra el *locus ceruleus*, y en sus áreas de proyección: regiones diencefálicas y telencefálicas. Con relación a la 5-HT, los resultados son más controvertidos, aunque en el envejecimiento diversos estudios reflejan un descenso en la actividad de las regiones serotoninérgicas de los núcleos del rafe¹¹.

Envejecimiento conductual en roedores. En los roedores envejecidos se observa deterioro en múltiples dominios del comportamiento. Aspectos como aprendizaje espacial en laberinto o tanque de agua de Morris, condicionamiento clásico, miedo condicionado y atención-función ejecutiva se han estudiado detenidamente en roedores. Los resultados obtenidos en el envejecimiento en estas conductas son diferentes; así, determinados parámetros se pueden ver más influenciados que otros (miedo condicionado frente a aprendizaje espacial en laberinto) teniendo además diferentes sustratos anatómicos (región basolateral de la amígdala frente al hipocampo). También se observa cómo la capacidad de neurogénesis de diferentes regiones cerebrales se ve afectada por eventos externos de forma negativa (trastornos hormonales o estrés) o positiva (ejercicio, restricción calórica, consumo de antioxidantes, ambiente enriquecido). A pesar de las diferencias conductuales en el tanque de Morris entre ratas jóvenes y envejecidas, no se observan diferencias sustanciales en la morfología neuronal de la corteza temporal medial ni en las subdivisiones de la corteza entorrinal. Esto sugiere que parámetros no relacionados con la morfología neuronal también pueden ser relevantes para entender la disminución cognitiva asociada a la edad en los roedores¹².

Modificaciones morfométricas. Aunque trabajos iniciales observaban disminuciones de los parámetros volumétricos cerebrales en roedores, estudios más recientes han demostrado que este evento no siempre ocurre, e incluso se describen incrementos del volumen cerebral total. En un trabajo reciente se evalúan el peso corporal y datos volumétricos cerebrales obtenidos mediante resonancia magnética *in vivo* en ratones jóvenes, adultos y viejos (24 meses de edad). Para analizar los resultados se agrupa a los ratones según el rendimiento adquirido en el laberinto de agua en 2 grupos homogéneos, según realicen mejor o peor las tareas evaluables a los 24 meses. Así se pueden comparar los datos obtenidos por estos 2 grupos en los períodos previos. Aunque los datos no muestran cambios en el peso corporal, el volumen cerebral total se incrementa a los 24 meses, posiblemente debido al aumento del tamaño ventricular que presentan los ratones viejos frente a los jóvenes y adultos. El hipocampo presenta una disminución de volumen de entre el 9 y el 12% en los 2 grupos de animales (capaces o no capaces de desenvolverse correctamente en el laberinto de agua). Pero el descenso del volumen del hipocampo dorsal es del 11% en los ratones que realizan bien la tarea, frente al descenso del 17% que se observa en los ratones que realizan peor la tarea (fig. 1) sin que se presenten trastornos neurodegenerativos. Aunque es habitual pensar que esta disminución de volumen hipocámpal se deba a la pérdida neuronal, los procesos de muerte neuronal ya aparecen en los animales jóvenes, por lo que su influencia sobre este cambio es poco probable. En el momento actual se considera que la pérdida de volumen se debe relacionar con una peor respuesta de los mecanismos de neuroplasticidad durante el envejecimiento, con una afectación importante del neuropilo cerebral que se manifiesta por cambios en la arborización dendrítica, número de espinas y contactos sinápticos¹³.

Ejercicio y cambios moleculares. Aunque el ejercicio físico parece mejorar parámetros moleculares, biológicos, funcionales y conductuales-cognitivos, tanto a nivel general de los organismos como en el SN, en las ratas viejas sin embargo los datos de 2 estudios recientes

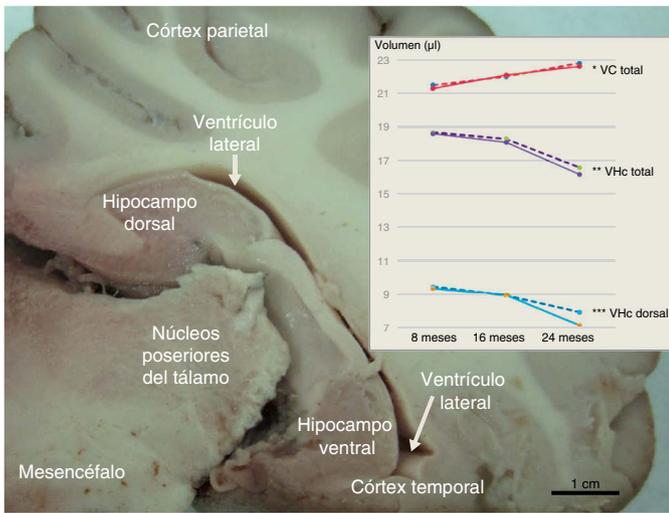


Figura 1. Corte frontal del hemisferio izquierdo de un cerebro de bóvido en el que se puede ver la localización de las regiones hipocámpicas dorsal y ventral características de mamíferos no primates. La gráfica representa el volumen cerebral total (VC) —en $\mu\text{l} \times 20$ —, el volumen hipocámpico (VHc) total —en μl — y el VHc dorsal —en μl — del cerebro de ratón según realice de forma adecuada (línea discontinua) o inadecuada (línea continua) las tareas en el laberinto de agua, a los 8, 16 y 24 meses. *Diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los 24 meses y las edades previas, pero sin diferencias entre los grupos de ratones. **Diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los 24 meses y las edades previas, pero sin diferencias entre los grupos de ratones. ***Diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los 24 meses y las edades previas, y con diferencias entre los 2 grupos de ratones ($p < 0,05$). Elaborada a partir de los datos de la referencia 13.

no son concluyentes. En el primero aparece una disminución de la actividad de la α -secretasa y un aumento a favor de la vía amiloideogénica de la β -secretasa en las ratas viejas respecto a las jóvenes. Asimismo, las viejas presentan peores respuestas en las pruebas de memoria de evitación inhibitoria que las ratas jóvenes. Ninguna de estas alteraciones se modificó mediante el ejercicio moderado en la

rueda sin fin. El segundo trabajo confirma que el ejercicio diario moderado en la rueda sí que mejora el rendimiento de memoria aversiva. También mejora los valores de acetilación de histonas hipocámpicas sobre residuos de lisina, tanto en ratas adultas como envejecidas, favoreciendo un mejor funcionamiento de la maquinaria genética y molecular celular^{14,15}.

Envejecimiento del sistema nervioso en la especie humana

Envejecimiento cerebral desde el punto de vista morfológico

El encéfalo, desde el punto de vista neural, es un órgano posmitótico, aunque sabemos que en determinadas regiones persisten fenómenos neurogénicos. Como consecuencia de esta característica, cuando las neuronas se pierden, por cualquier causa, son difícilmente recuperables, por lo que el número total de neuronas y el peso global del encéfalo disminuyen de forma progresiva con el envejecimiento. A partir de los 60 años de edad, el cerebro pierde de 2 a 3 g anuales. Estos cambios morfológicos generales también se atribuyen a modificaciones en la sustancia blanca de las regiones filogenéticamente más evolucionadas. La pérdida de peso se acompaña de pérdida de volumen, que se evalúa comparando el volumen encefálico con el volumen intracraneal, o valorando la progresiva amplitud de los surcos y cisuras que revelan la atrofia cerebral. Estos cambios reflejan mecanismos de carácter ambiental, genético o estocástico. Los resultados de series necrópsicas europeas y americanas, tanto de ancianos sanos como con EA, muestran un descenso del peso cerebral con la edad (de un peso medio de 1.494 g en la sexta década a un peso medio de 1.324 g en nonagenarios), así como diferencias por sexo y presencia de EA (fig. 2). También se observa un aumento en el volumen total de los ventrículos (sobre todo el tercero y los hemisféricos), que pueden pasar desde 15 ml en jóvenes hasta 60 ml en ancianos controles. El mismo fenómeno atrófico se comprueba en los volúmenes hemisféricos que pueden descender hasta un 3% por década desde el inicio de la edad adulta. Estos descensos corticales y/o de la sustancia blanca se interpretan como pérdida de interneuronas.

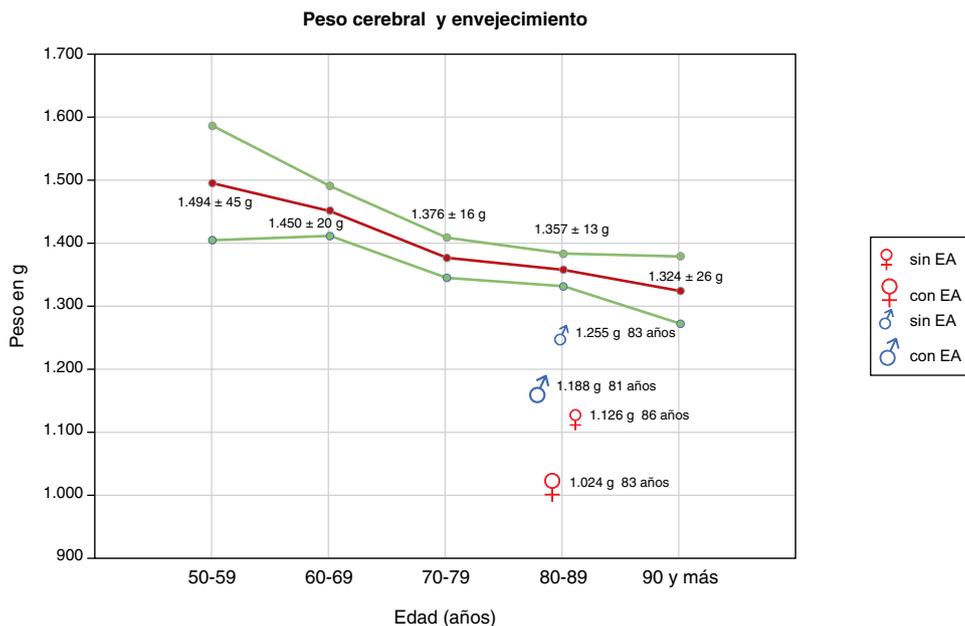


Figura 2. Peso cerebral en gramos por grupos de edad y presencia o ausencia de enfermedad de Alzheimer (EA). Valores de la gráfica (medias \pm 2 DE) por grupos de edad de 296 ancianos suecos (38% mujeres y 62% varones) sin deterioro cognitivo, aunque el 38% tenía antecedentes de enfermedad cerebrovascular y/o enfermedad mental. Los símbolos ♀ y ♂ representan 292 americanos sin EA (43% mujeres y 57% varones) y 736 con EA y una evolución media de la enfermedad de 8 años (47% mujeres y 53% varones) en el Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders (AZSAND). Los símbolos están situados en los 2 ejes según la edad media al fallecer y el peso medio de los cerebros. Las diferencias importantes de peso entre las 2 series pueden ser debidas a la distinta metodología empleada en la preparación y cuantificación del tejido cerebral. Elaborado a partir de los datos de las referencias 16 y 35.

Los estudios recientes con neuroimagen realizados a personas vivas, sin embargo, no son tan concluyentes, la variabilidad es importante y muchos ancianos no presentan cambios significativos desde el punto de vista macroscópico¹⁶.

Con respecto a la celularidad del cerebro, diversos trabajos apoyan la idea de que ocurre cierta pérdida de las neuronas asociada a gliosis, aunque el momento preciso en el que esos cambios se inician no está bien establecido. No obstante la cuantificación de las posibles pérdidas en el número de neuronas asociada a la edad es compleja. Los cambios macroscópicos referidos, las diferentes citoarquitecturas corticales o nucleares, los sesgos del propio método de medida o las diferencias de retracción tisular dependiendo del método de fijación cerebral, las diferencias en los cambios según las diferentes regiones analizadas y, por supuesto, las diferencias por sexo e interindividuales del propio envejecimiento incrementan la complejidad metodológica de cuantificación e influyen en los resultados.

También es importante considerar no solo el número de neuronas sino lo que ocurre durante el envejecimiento con la arborización dendrítica neuronal y la densidad de espinas, sustrato morfológico de los contactos sinápticos. Inicialmente se especuló con el descenso de estas regiones celulares, al menos en algunas áreas cerebrales. Sin embargo, al ser estas estructuras el correlato morfológico de la función y actividad neural, presentan numerosos cambios relacionados con la propia actividad cerebral más que con la edad. La neuroplasticidad (cambios dinámicos en el árbol dendrítico, espinas y contactos sinápticos) no se pierde con el envejecimiento. Se ha podido demostrar en animales que la estabulación en el denominado "medio enriquecido" mantiene la plasticidad en animales viejos, llegando a revertir los cambios negativos que hayan ocurrido por múltiples circunstancias. Hace más de 30 años se pudo comprobar que la preservación del fenómeno de neuroplasticidad continuaba presente en la corteza parahipocámpal de octogenarios, fenómeno que desaparecía en ancianos con deterioro cognitivo¹⁷.

Respecto al espesor cortical, se estimaba una pérdida neuronal de hasta el 35% en las células de mayor tamaño; sin embargo, es posible que estas cifras sobrestimen en demasía el descenso neuronal, debido a la propia disminución del tamaño del citoplasma celular con el envejecimiento. Los datos publicados no son concluyentes respecto a confirmar o no la pérdida neuronal. Estos problemas, tanto sobre la estimación de volúmenes y compartimentos cerebrales como la cuantificación global del número de neuronas, se han intentado solventar con el análisis de estructuras más pequeñas y definidas como el hipocampo, el núcleo basal de Meynert, la corteza cerebelosa, etc. y mediante el empleo de técnicas de cuantificación basadas en la estereología¹⁸. Hoy se asume con respecto al número de neuronas que en la mayoría de las regiones cerebrales, incluyendo el hipocampo, permanece bastante estable a lo largo de la vida¹⁹.

No obstante puede haber excepciones en determinadas regiones del encéfalo. Se ha comprobado que las neuronas de Purkinje del cerebelo serían una de esas áreas en las que la celularidad neuronal puede afectarse con el proceso de envejecimiento (fig. 3). El hallazgo fundamental consistiría en una pérdida de células de Purkinje en el lóbulo anterior de los hemisferios cerebelosos. Se estima una reducción de hasta el 40% en el número de células de Purkinje y de células granulares en el lóbulo anterior de varones ancianos. Sin embargo, no se encuentra ninguna diferencia significativa en el número total de neuronas de todo el cerebelo²⁰.

Patrones morfofuncionales de envejecimiento cerebral

El envejecimiento normal se caracteriza por una disminución gradual de procesos cognitivos tales como funciones ejecutivas, memoria episódica, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento cerebral. Sin embargo, existe una heterogeneidad sustancial en las habilidades cognitivas de las personas sanas, y algunas muestran niveles sorprendentemente altos de función cognitiva independien-

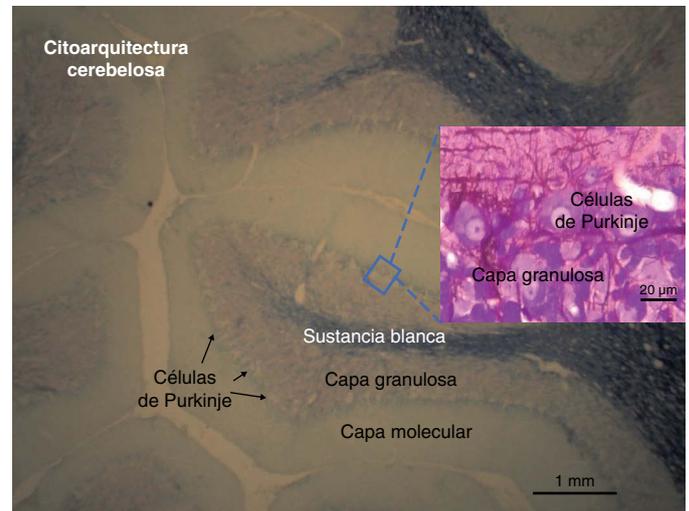


Figura 3. Microfotografía de laminillas cerebelosas de cerebelo anterior de rata. Se distinguen sus principales capas: molecular, de Purkinje, granulosa y sustancia blanca (tinción Kluver Barrera). Microfotografía de cerebelo de rata. Se distinguen las neuronas de Purkinje de gran tamaño y las neuronas granulares. Estas 2 estirpes celulares son las que con mayor intensidad pueden verse afectadas durante el proceso de envejecimiento (tinción de Bielchowsky sobre hematoxilina eosina).

temente de la edad, dando lugar a la hipótesis general del mecanismo de reserva cognitiva. La idea sostiene que la capacidad de adaptación de las redes neuronales puede ayudar a algunos individuos a hacer frente al envejecimiento mejor que otros y, por lo tanto, mantener su rendimiento cognitivo^{21,22}. En los últimos años la resonancia magnética funcional, en estado de reposo, ha influido en la comprensión del complejo modelo de organización funcional cerebral mediante el análisis de la sincronización de las señales de los niveles dependientes de O₂ sanguíneo en las diferentes regiones del cerebro. La conectividad funcional entre las regiones del cerebro refleja el nivel de comunicación entre estas²³.

Una característica importante de la organización funcional del cerebro son los ejes de redes neuronales interconectadas y altamente funcionales como la ínsula, la corteza cingulada anterior (CCA) y posterior (CCP), la corteza frontal superior y la corteza prefrontal medial. Estos sistemas forman la estructura central de comunicación entre diferentes regiones cerebrales y juegan un papel crucial en la adaptación de los comportamientos en respuesta a las demandas de los cambios cognitivos. Estos ejes son también la estructura de la base neurocognitiva de redes funcionales, tales como la red de modo por defecto, la red ejecutiva central y la red de prominencia, indispensables para las funciones cognitivas superiores²⁴.

Los conjuntos de redes neuronales son el primer grupo de estructuras susceptibles a la EA y otros trastornos. Se ha planteado la hipótesis de que los problemas de la función cerebral en estos procesos neurodegenerativos tienden a concentrarse en centros de las redes de conectividad neural. Diversos estudios han mostrado que estos ejes de conectividad presentan mayor tasa metabólica y de flujo sanguíneo que otras regiones cerebrales. Este mayor requerimiento funcional podría representar una mayor vulnerabilidad a déficits en el suministro de sustratos energéticos dando como resultado una mayor sensibilidad a las enfermedades neurodegenerativas. Además, las regiones con alta conectividad presentan las características morfológicas de las alteraciones neurodegenerativas. Las interrupciones en la conectividad, relacionadas con la edad, que aparecen en estas zonas cerebrales, producen efectos perjudiciales sobre la memoria episódica y las funciones ejecutivas en los adultos mayores, subrayando la importancia que esas redes de conectividad neural tienen en la comprensión del envejecimiento cerebral normal. Entre estas regiones resaltan la ínsula y la CCP y su papel durante el envejecimiento, tan-

to para personas con buenos como con malos rendimientos cognitivos. Los sujetos con mal desempeño cognitivo relacionado con la edad presentan interrupciones en la conectividad funcional de la ínsula derecha con la CCP. Además, estas personas también presentaban alteraciones en la conectividad entre la CCP izquierda, la red de prominencia y la CCA. Por el contrario, los mayores con buen rendimiento cognitivo cuando se comparan ambos hemisferios, solo mostraron déficits en la conectividad de la ínsula izquierda, de la CCP y del hemisferio izquierdo²⁵ (fig. 4).

Estos resultados sugieren una adaptación diferencial de estos centros de conectividad neural entre las personas con buenos y malos rendimientos cognitivos conforme aumenta la edad. El lóbulo de la ínsula aparece como una estructura fundamental en los procesos de comunicación intracerebral, tanto entre las personas con rendimiento cognitivo normal como alterado, funcionando la ínsula como un centro integral para ayudar a las regiones del cerebro implicadas en la generación de respuestas conductuales apropiadas a los estímulos, así como su participación en los procesos atencionales²⁶.

Envejecimiento, deterioro cognitivo y depósito de proteínas en el cerebro

En estudios neuropatológicos de base poblacional con ancianos que no habían sido diagnosticados de padecer enfermedad neurodegenerativa, aparecían depósitos proteicos “anómalos” relacionados con neurodegeneración. Estos acúmulos ocurren tanto en el compartimento intraneuronal o intragial como en el extracelular (ovillos neurofibrilares, gránulos de lipofuscina, cuerpos de Marinesco y de Hirano, placas amiloides, etc.). Estos hallazgos varían mucho entre individuos, y solo aparecen con determinadas alteraciones y en áreas cerebrales concretas. Se desconoce qué origina estos depósitos, si son realmente precursores o iniciadores de los procesos de neurodegeneración y enfermedad o son, simplemente, el producto de un cerebro envejecido consecuencia de la función normal del cerebro a lo largo del tiempo.

Entre los depósitos de proteínas alteradas, las más comúnmente observadas en cerebros envejecidos son la *tau* hiperfosforilada y la β -amiloide (EA), la α -sinucleína (enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy) y la proteína TDP43 (característica de las

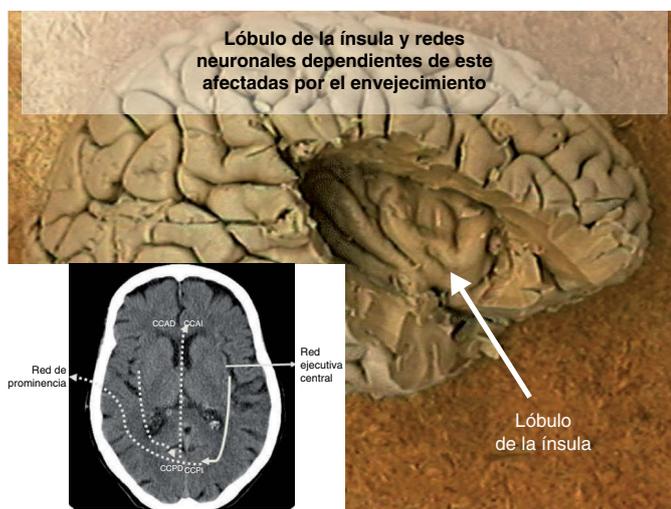


Figura 4. Preparación macroscópica del hemisferio derecho con extracción parcial de lóbulos frontal, temporal y parietal alrededor de la cisura de Silvio, para visualizar el lóbulo de la ínsula. Sobre tomografía computarizada cerebral representación de las redes dependientes del lóbulo de la ínsula. Línea continua: ancianos sin deterioro cognitivo. Línea discontinua: ancianos con deterioro cognitivo. CCAD: corteza cingulada anterior derecha; CCAI: corteza cingulada anterior izquierda; CCPD: corteza cingulada posterior derecha; CCPI: corteza cingulada posterior izquierda.

demencias frontotemporales y la esclerosis lateral amiotrófica). Estas alteraciones proteicas progresan neuroanatómicamente en una forma ordenada desde su inicio en una localización cerebral específica. Cuando se alcanzan etapas más avanzadas, estas alteraciones se consideran el factor causal de las citadas enfermedades neurodegenerativas (tabla 1)¹⁶.

Se han encontrado variaciones considerables respecto a la presencia de proteínas alteradas en las personas ancianas cognitivamente intactas. A pesar de ello se emplean como biomarcadores de enfermedad neurodegenerativa. Las variaciones y diferencias en los métodos de valoración de estas alteraciones tisulares, así como las diferencias entre su evaluación mediante su distribución anatómica, frente a la evaluación cuantitativa de la carga, originan que las comparaciones de resultados sean difíciles de interpretar. Los estudios *post mortem* han encontrado que estas proteínas anómalas son frecuentes en los cerebros de personas ancianas sin demencia. Tanto es así, que recientemente se está describiendo una nueva entidad: taupatía primaria relacionada con la edad, en personas sin deterioro cognitivo pero con presencia de *tau* hiperfosforilada en el hipocampo. Está por definir si representa una fase muy precoz de la EA asintomática o se trata solamente de un fenómeno asociado al envejecimiento cerebral²⁷.

Reserva cognitiva y envejecimiento

En la actualidad conocemos el hecho de que un determinado grupo de personas mayores está poco afectado por los efectos del envejecimiento cerebral. Este grupo de personas ha sido estudiado desde diversas aproximaciones: escalas cognitivas, pruebas funcionales, análisis de imagen cerebral, estudios bioquímicos de marcadores de envejecimiento e inclusive necropsias. Los resultados obtenidos han mostrado que las personas que habían estimulado su cerebro (y su organismo) durante las fases anteriores de infancia, juventud y etapa de adulto, mostraban mejores resultados cognitivos que las que no habían tenido la estimulación suficiente. A esta capacidad de poseer un suficiente acervo mental que pueda paliar los efectos nocivos del envejecimiento sobre nuestra cognición se la conoce con el nombre de “reserva cognitiva”. Los primeros resultados sobre los efectos de la reserva cognitiva se analizaron en el estudio de las monjas. Las monjas con mayores niveles de escolaridad tenían una menor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo, mientras que las que no habían alcanzado niveles de escolaridad altos presentaban una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Estudios posteriores con poblaciones más amplias han corroborado estos hallazgos^{28,29}.

En la actualidad podemos correlacionar la reserva cognitiva con la estimulación cerebral. Dicha estimulación conlleva el desarrollo e incremento del número de sinapsis que se establecen entre las neuronas y además mejora diversos aspectos cerebrales que se encuen-

Tabla 1

Depósito de proteínas anómalas en el sistema nervioso central

	<i>Tau</i>	β -amiloide	α -sinucleína	TDP43
Frecuencias medias descritas	30-100%	39-82%	5-31%	3-40%
Frecuencias de Elobeid 2016	98% (100% Hc, 97% LC)	47% (80% Cort)	19% (22% M, 15% Amg)	36% 30% M, 27% Amg, 20% Hc)

Amg: amígdala; Cort: córtex cerebral; Hc: hipocampo; LC: *locus ceruleus*; M: médula. En la primera fila, frecuencias descritas en diferentes estudios de depósito de proteínas anómalas en cerebros de ancianos sin deterioro cognitivo.

En la segunda fila, datos sobre 296 ancianos suecos (38% mujeres y 62% varones) sin deterioro cognitivo, aunque el 38% tenía antecedentes de enfermedad cerebrovascular y/o enfermedad mental.

Cifras medias de frecuencia de aparición de los depósitos proteicos en el tejido cerebral. Entre paréntesis las cifras de máxima frecuencia y su localización en el SNC. Elaborada a partir de los datos de la referencia 16.

tran en la base del funcionamiento cerebral y, por lo tanto, de la cognición, como son el incremento del aporte de metabolitos al cerebro, la mejoría de la irrigación sanguínea y el incremento de la capacidad de oxigenación cerebral.

Insulina, sistema nervioso y envejecimiento

El envejecimiento de la población se acompaña de un importante incremento de la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades neurodegenerativas. A pesar de ser entidades nosológicas diferentes presentan una característica común, la resistencia a la insulina³⁰. Este aspecto no es solo un cambio relacionado con el envejecimiento humano. Las modificaciones de las vías de señalización insulínica son un fenómeno común en el envejecimiento a lo largo de la escala filogenética.

Factor de crecimiento insulínico y envejecimiento del sistema nervioso en invertebrados

Una de las vías claves identificadas en los mutantes con un incremento de la longevidad son los mecanismos de señalización a través del análogo del factor de crecimiento-1 de la insulina (IGF-1). La presencia de vías de señalización de insulina activas como JNK/MAPK y su participación en la regulación del envejecimiento neuronal abren la posibilidad de que estas vías también regulen el envejecimiento del cerebro humano. Aunque en invertebrados, múltiples ligandos actúan sobre estos mecanismos moleculares a través de un receptor común, y este muestra homología con los receptores del IGF-1 de los mamíferos, en los que la señalización a través del mismo se ha ligado también al envejecimiento, la expectativa de vida y la longevidad⁷.

Factor de crecimiento insulínico y envejecimiento del sistema nervioso en mamíferos

En mamíferos, aunque la insulina y el IGF-1 actúan por medio de diferentes receptores, existe un importante solapamiento entre estas vías y sus cascadas moleculares, por lo que habitualmente se estudian de forma conjunta los efectos de la insulina aislada y los efectos de la activación del IGF-1.

Los receptores insulínicos (RI) en los mamíferos están ampliamente distribuidos a lo largo de los tejidos periféricos y el cerebro. Su función principal es el transporte de glucosa en las células, inhibir la neoglucogénesis e incrementar la absorción de la glucosa mediante la activación de vías de señalización en el hígado, músculo y tejido adiposo. Los RI del SN tienen un menor peso molecular y, a pesar de la exposición a altas concentraciones de insulina, no presentan el fenómeno de regulación a la baja. Los RI del SN de los mamíferos son de dos tipos: uno es específico neuronal, el segundo es inespecífico y aparece con menor densidad en las células gliales.

Los RI son muy abundantes en el cerebro, especialmente en el bulbo olfatorio, el hipotálamo, el hipocampo, el cerebelo, la amígdala y la corteza cerebral. La abundancia de RI en el hipotálamo y el sistema límbico, incluyendo el hipocampo, el córtex piriforme y la amígdala, está relacionada con su papel en emociones y en funciones cognitivas superiores, especialmente aprendizaje y memoria.

La abundante expresión del RI y la insulina en el cerebro ha sugerido que pueda ejercer efectos neurotróficos sobre las neuronas del SN. Así, la insulina juega un papel clave en el SN modulando la plasticidad sináptica, la apoptosis, el estado de ánimo y el aprendizaje. También participa en la síntesis y expresión de proteínas citoesqueléticas, crecimiento axónico, migración y diferenciación en ausencia de otros factores de crecimiento, e inicio de la formación de sinapsis. La insulina también promueve el crecimiento y la regeneración de brotes axonales, la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica, el tráfico de los receptores postsinápticos y se asocia a funciones de neuroprotección.

Con respecto al envejecimiento, varios de los ratones mutantes que expresan longevidad incrementada se relacionan con defectos en la señalización de la insulina y del IGF-1, lo que induce a pensar en el papel del propio SN como regulador de la longevidad de los mamíferos. Las mutaciones que tienen hasta ahora más consistencia y se asocian en mayor medida con incrementos en esperanza de vida en ratones confieren un defecto en el desarrollo de la hipófisis anterior. Estos ratones, además de una longevidad aumentada, padecen enanismo y presentan deficiencias hormonales en hormona de crecimiento, TSH y prolactina y mayor sensibilidad a la insulina. Además de estos ratones enanos, otros mutantes con defectos de señalización relacionados con insulina/IGF-1 muestran un fenotipo de longevidad aumentada, lo que implica a esta vía de señalización en la regulación de la longevidad de roedores^{31,32}.

Factor de crecimiento insulínico y envejecimiento del sistema nervioso en la especie humana

En la población general se encuentra una fuerte asociación entre el envejecimiento y el descenso de la sensibilidad a la insulina. Esta resistencia a la insulina predice el desarrollo de patologías asociadas con la edad como la hipertensión, la enfermedad coronaria, el ictus, el cáncer y la diabetes tipo 2. En humanos, una de las características fundamentales de un envejecimiento satisfactorio está relacionado con el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina³³. Estudios con centenarios muestran una mayor sensibilidad a la insulina, una menor secreción de adiponectina y un menor componente inflamatorio. Fenómenos similares aparecen en estudios de familias especialmente longevas. Finalmente, la insulina juega un papel central en procesos cognitivos como la atención, las funciones ejecutivas, el aprendizaje y la memoria, habiéndose demostrado que la administración directa de insulina en el SN de humanos mejora la cognición y la memoria³⁴. Por lo tanto, la insulina y sus vías metabólicas participan en multitud de procesos esenciales para un envejecimiento cerebral saludable, debiéndose ahondar en los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las vías de señalización insulínica para obtener más información sobre el envejecimiento en general y el del SN en particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016;539:180-6.
- Fernández-Viadero C, Verduga R, Crespo D. Biomarcadores del envejecimiento. En: Crespo D, editor. *Biogerontología*. Santander: Textos Universitarios Universidad de Cantabria. Ciencias Biomédicas; 2006. p. 234-62.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-7.
- Mitnitski A, Rockwood K. Aging as a process of deficit accumulation: its utility and origin. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:85-98.
- Kowald A, Kirkwood TB. Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging Cell*. 2016. doi: 10.1111/ace.12510.
- 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.
- Chen CH, Chen YC, Jiang HC, Chen CK, Pan CL. Neuronal aging: learning from *C. elegans*. *J Mol Signal*. 2013;8:14.
- Molochkina EM, Zorina OM, Fatkullina LD, Goloschapov AN, Burlakova EB. H2O2 modifies membrane structure and activity of acetylcholinesterase. *Chem Biol Interact*. 2005;157-158:401-4.
- Haider S, Saleem S, Perveen T, Tabassum S, Batool Z, Sadir S, et al. Age-related learning and memory deficits in rats: role of altered brain neurotransmitters, acetylcholinesterase activity and changes in antioxidant defense system. *Age (Dordr)*. 2014;36:9653.
- Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res*. 2011;221:555-63.
- Míguez JM, Aldegunde M, Paz-Valiñas L, Recio J, Sánchez-Barceló E. Selective changes in the contents of noradrenaline, dopamine and serotonin in rat brain areas during aging. *J Neural Transm*. 1999;106:1089-98.

12. Olton DS. Age-related behavioral impairments: benefits of multiple measures of performance. *Neurobiol Aging*. 1993;14:637-8.
13. Reichel JM, Bedenk BT, Czisch M, Wotjak CT. Age-related cognitive decline coincides with accelerated volume loss of the dorsal but not ventral hippocampus in mice. *Hippocampus*. 2017;27:28-35.
14. Bertoldi K, Cechinel LR, Schallenger B, Meireles L, Basso C, Lovatelli GA, et al. Aging process alters hippocampal and cortical secretase activities of Wistar rats. *Behav Brain Res*. 2017;317:374-81.
15. De Meireles LC, Bertoldi K, Cechinel LR, Schallenger BL, Da Silva VK, Schröder N, et al. Treadmill exercise induces selective changes in hippocampal histone acetylation during the aging process in rats. *Neurosci Lett*. 2016;634:19-24.
16. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered proteins in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75:316-25.
17. Buell SJ, Coleman PD. Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science*. 1979;206:854-6.
18. Fernández-Viadero C, González-Mandly A, Verduga R, Crespo D, Cruz-Orive LM. La estereología como herramienta para estimar el volumen cerebral y la atrofia cortical en ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:32-43.
19. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging cerebral cortex. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:41-57.
20. Andersen BB, Gundersen HJ, Pakkenberg B. Aging of the human cerebellum: a stereological study. *J Comp Neurol*. 2003;466:356-65.
21. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberg U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012;16:292-305.
22. Ash JA, Rapp PR. A quantitative neural network approach to understanding aging phenotypes. *Ageing Res Rev*. 2014;15:44-50.
23. Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:519-34.
24. Power JD, Schlaggar BL, Lessov-Schlaggar CN, Petersen SE. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron*. 2013;79:798-813.
25. Lee A, Tan M, Qiu A. Distinct aging effects on functional networks in good and poor cognitive performers. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:215.
26. Langner R, Eickhoff SB. Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychol Bull*. 2013;139:870-900.
27. Cray JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*. 2014;128:755-66.
28. Snowdon DA, Greiner LH, Marksbery WR. Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;903:34-8.
29. Gollan TH, Salmon DP, Montoya RI, Galasko DR. Degree of bilingualism predicts age of diagnosis of Alzheimer's disease in low-education but not in highly educated Hispanics. *Neuropsychologia*. 2011;49:3826-30.
30. Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science*. 2005;307:375-9.
31. Akintola AA, Van Heemst D. Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:13.
32. Akinola OB. Sweet old memories: a review of the experimental models of the association between diabetes, senility and dementia. *Metab Brain Dis*. 2016;31:1003-10.
33. Wijsman CA, Rozing MP, Streefland TC, Le Cessie S, Mooijaart SP, Slagboom PE, et al. Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity. *Aging Cell*. 2011;10:114-21.
34. Benedict C, Hallschmid M, Schultes B, Born J, Kern W. Intranasal insulin to improve memory function in humans. *Neuroendocrinology*. 2007;86:136-42.
35. Filon JR, Intorcica AJ, Sue LI, Vazquez Arreola E, Wilson J, Davis KJ, et al. Gender differences in Alzheimer disease: brain atrophy, histopathology burden, and cognition. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016; pii: nlw047.