

INFLAMACIÓN Y OXIDACIÓN: FACTORES PREDICTIVOS Y/O CAUSALES

Fernández Viadero, C ^{1,2.}, Jiménez Sanz, M. ³, Fernández Pérez, A. ², Verduga Vélez, R. ⁴, Crespo Santiago, D. ²

- 1.- Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica Parayas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud. Cantabria.
- 2.- Biogerontología. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Universidad de Cantabria.
- 3.- Unidad de Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud. Cantabria.
- 4.- Áreas de Psicobiología y Educación para la Salud. UNED. Cantabria.

RESUMEN

En el envejecimiento cerebral ocurren una serie de cambios que conllevan la disminución de los procesos de adaptación y respuesta. Estas transformaciones pueden finalizar en el padecimiento de deterioro cognitivo y/o demencia. Aunque el origen de estas modificaciones es diverso, la inflamación y el estrés oxidativo explican parte de los mecanismos fisiopatológicos de esas dichas anomalías del funcionamiento cerebral. La neuroinflamación desencadena daño, a nivel neuronal, mediante la presencia de citoquinas inflamatorias y la activación de la microglía a través de receptores de membrana y factores de activación nuclear. Este fenómeno neuroinflamatorio también afecta la plasticidad neuronal alterando la génesis y el mantenimiento de la potenciación a largo plazo, ocasionando deterioro en la memoria dependiente del hipocampo.

El estrés oxidativo y a la producción de radicales libres de oxígeno originan también efectos ~~deletéreos~~ tóxicos en los cerebros envejecidos, en gran parte debido a la peroxidación lipídica y ~~de~~ daños en el ADN. La identificación de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de estos sucesos puede arrojar nueva luz sobre posibles dianas terapéuticas y ofrecer estrategias para la prevención de las patologías relacionadas con el envejecimiento cerebral, el deterioro cognitivo y la demencia.

PALABRAS CLAVE

Inflamación, glía activada, estrés neuronal, mediadores inflamatorios, radicales libres de oxígeno.

ENVEJECIMIENTO, CEREBRO Y DETERIORO COGNITIVO

El propósito de este trabajo es revisar las evidencias actuales sobre la inflamación y el estrés oxidativo-metabólico, que aparecen en el cerebro envejecido, y conducen hacia el deterioro cognitivo (DC) y la enfermedad de Alzheimer (EA).

El envejecimiento es un proceso complejo y acumulativo, cuya característica distintiva es la disminución progresiva de las funciones fisiológicas y de la capacidad de adaptación y respuesta. Además, los procesos inmunológicos, de carácter adaptativo, disminuyen con la edad aumentando la susceptibilidad a las infecciones y al cáncer. Por el contrario, otras respuestas inmunes aparecen exacerbadas facilitando la aparición de enfermedades autoinmunes o la generación de un fenómeno inflamatorio crónico mediado por la mala regulación del sistema inmune innato. Estas transformaciones, en particular en el sistema nervioso central (SNC), pueden conducir a la pérdida de diversas funciones de control, a cambios conductuales y al deterioro de la memoria. A nivel celular, el acortamiento de los telómeros y la activación de genes supresores de tumores, así como la acumulación de daños en el ADN, el estrés oxidativo, y la actividad inflamatoria crónica leve, son característicos de las células durante el proceso del envejecimiento. En diversos tejidos, incluyendo el nervioso, aparecen mediadores inflamatorios y otros productos del metabolismo celular potencialmente perjudiciales, como radicales libres de oxígeno (RLO) y eicosanoides, así como un desequilibrio entre los niveles de citoquinas pro- y anti-inflamatorias (1).

Envejecimiento cerebral normal y patológico

Durante el envejecimiento cerebral se han descrito diversos cambios estructurales y funcionales, aunque muchas personas mayores mantienen intactas sus capacidades cognitivas hasta edades avanzadas. Destacan, la disminución del volumen cerebral y de la velocidad de procesamiento en las tareas de aprendizaje. Al mismo tiempo, ocurren cambios micro-ambientales celulares inducidos por el envejecimiento, tales como el aumento de la inflamación sistémica, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la degeneración de las neuronas y otras células cerebrales, y a la producción de RLO.

Un fenómeno relacionado con el envejecimiento cerebral patológico es el DC. La frecuencia de DC y EA y otros tipos de demencia, se incrementará en gran medida en las próximas ~~décadas~~ **En , en parte debido** al envejecimiento de la población mundial, así como a los cambios en el estilo de vida ~~observados en las últimas décadas y que~~, parecen ser los principales contribuyentes de esta mayor prevalencia (2). Al mismo tiempo se observa un incremento de todas las enfermedades crónicas de origen metabólico y cardiovascular (hipertensión, hiperlipemia, diabetes, aterosclerosis, patología cardíaca, alteraciones **vasculares periféricas**). Estas alteraciones, que también aparecen relacionadas con el envejecimiento poblacional y el estilo de vida, pueden cursar de forma simultánea interrelacionando entre sí y favoreciendo el riesgo de DC y EA (3). En el curso de la EA, el deterioro de la memoria a corto plazo suele ser la primera manifestación y se puede relacionar con la disfunción y muerte neuronal a nivel de la región hipocampal y de otras regiones cerebrales tèmpero-mediales. La fisiopatología de la EA es compleja y diversa: influencia genética, fenómenos relacionados con el depósito de fragmentos proteicos anómalos (el amiloide y la proteína tau), y afectación de los neurotransmisores, principalmente acetilcolina. También se consideran factores importantes, actualmente, la pérdida de sinapsis, la degeneración de poblaciones neuronales específicas, la neuroinflamación y el estrés oxidativo ~~entre otros~~. El actor estelar de este complejo cuadro fisiopatológico es el péptido β amiloide ($A\beta$), principal componente de las placas seniles que se acumulan en los cerebros de los pacientes con EA. Actualmente se reconoce que son los oligómeros $A\beta$ solubles ($A\beta O$)_n y no necesariamente las fibrillas amiloides insolubles detectadas en las placas seniles, los encargados de promover el daño directo a las sinapsis, además de estimular la respuesta inflamatoria y el estrés celular neuronal (4, 5). Por último factores de estrés ambientales, tales como la metilación del ADN y la acetilación de las histonas, también pueden provocar modificaciones epigenéticas que influyen en la expresión génica, y que contribuyen a la disfunción cognitiva (6).

INFLAMACIÓN Y MICROGLIA EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLOGICO DEL SNC

La inflamación es una respuesta inmune compleja a los estímulos nocivos, infección, lesión o irritación. Se caracteriza por la infiltración y la activación de las células inmunes y la posterior producción de citoquinas pro-inflamatorias. El sistema inmune innato, primera línea de defensa del huésped, juega un papel importante en la generación de una respuesta inmune. Aunque inicialmente la activación del sistema inmune es un mecanismo adaptativo que promueve la supervivencia del organismo, la cronificación de los procesos inflamatorios puede ser perjudicial en las etapas posteriores de la vida. Este estado inflamatorio crónico peculiar, que caracteriza al envejecimiento, se denomina envejecimiento inflamatorio (“inflamm-aging”) (7).

~~Este~~ La situación crónica de inflamación leve es un importante factor etiopatogénico en muchos trastornos metabólicos y enfermedades asociadas a la edad: cáncer, diabetes, obesidad, artritis, problemas cardiovasculares, osteoporosis, aterosclerosis, síndrome metabólico, así como el DC del envejecimiento y la neurodegeneración (8). Los aspectos inflamatorios de las enfermedades neurodegenerativas se conocen desde hace mucho tiempo. La descripción del vínculo entre la inflamación del cerebro y la EA se remonta a 1910 (9), cuando Fischer describió, lo que ahora se conoce como A β , como una sustancia que inducía una respuesta inflamatoria local cerebral.

El proceso neuroinflamatorio se define por el aumento en el SNC de los niveles de un complejo conjunto de mediadores inflamatorios, entre los que se encuentran la IL1 β , el TNF y el TGF. Todos estos factores se incrementan en individuos ancianos y con enfermedades neurodegenerativas, como la EA, así como en los modelos animales de estos procesos. También aparecen proliferación glial e infiltración del SNC por células inmunes periféricas (10).

La célula microglial

Las principales contribuyentes a la inflamación en el SNC son las células microgliales. La distribución de la misma en el cerebro es heterogénea, varía entre las especies y es más abundante, proporcionalmente, en el cerebro humano que en el de los roedores. En los adultos sanos, la microglía está compuesta por células elipsoides con largas prolongaciones ramificadas. Mediante estas ramificaciones vigilan y controlan el microambiente del

parénquima cerebral. Cuando la microglía detecta alteraciones en el parénquima cerebral se activa, cambiando sus propiedades funcionales, (11). Esta activación microglial, inicialmente transitoria, ayuda a desarrollar la respuesta fisiológica de defensa más adecuada para el SNC. La microglía también participa de manera decisiva en otros procesos como el desarrollo del SNC, la plasticidad neural y sináptica, incluyendo vigilancia de los elementos sinápticos, la limpieza de los residuos de la apoptosis y en los procesos de la poda sináptica (12). Las dianas moleculares de la microglía son múltiples, e incluyen entre otros a glicolípidos, lipoproteínas, nucleótidos, péptidos, proteínas anormalmente procesadas, modificadas o agregadas (por ejemplo el A β), citoquinas inflamatorias, así como las neuronas dañadas. Todas estas moléculas y cambios celulares son potentes inductores de la activación microglial. Dos características adicionales son fundamentales en la microglía: es capaz de desplazarse de forma ameboide por el tejido cerebral para realizar sus funciones de vigilancia y fagocitosis y, embriológicamente, no ~~proceden~~ **procede** del neuroectodermo, sino del mesodermo.

Activación microglial

En función de los estímulos, la microglía se somete a diferentes patrones de activación (13). La activación clásica (ACT1) asociada con la citotoxicidad mediante el factor regulador de interferón 5 (IRF-5) que activa los genes que codifican citoquinas inflamatorias, TNF, IL6, IL12 y IL23, y factores supresores de tumores. Esta activación citotóxica de la microglía se asocia con la pérdida neuronal y el deterioro de la función cognitiva y neuroconductual. Una activación fagocítica alternativa (ACT2), como fenómeno neuroprotector ~~Está~~ **está** modulada por; IRF-4, por la proteína de unión al elemento de respuesta del c AMP (CREB) y por la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NFkB) que se asocia con la inhibición de genes ACT1 previamente activados. La secreción de IL4, IL10 y TGF por la microglía durante la activación ACT2, promueve respuestas inmunitarias humorales y regula, a la baja, las respuestas mediadas por ACT1, inhibiendo diversas funciones inflamatorias. Aunque la activación ACT2 se relaciona con funciones de **protección hay**, sin embargo, pruebas de que otras citoquinas originadas por la activación ACT2, tales como IL4, IL5, IL9, IL13, dan lugar a la inducción de

algunos procesos inflamatorios crónicos. Por último **las activaciones** como macrófagos de regulación (ACT3). ~~Estos macrófagos reguladores~~, parecen ser generados a través de varias vías de señalización, que implican quinasas reguladas por señales extracelulares y mitógenos activados por proteínas quinasas (PRK / MAPK) (Figuras 1 y 2) (14, 15). La activación microglial ocurre en casi todas las enfermedades del SNC, generándose un amplio espectro de mediadores inflamatorios, tales como eicosanoides, citoquinas, RLO, el óxido nítrico, pequeños metabolitos, proteasas (α -antiquimotripsina y α -antitripsina), y otros marcadores inflamatorios como amiloide sérico y proteína C reactiva. Esos mediadores inflamatorios regulan la defensa inmune innata y tienen profundos efectos en las propiedades neuronales modificando la transmisión sináptica (16).

Cambios de microglía relacionados con la edad

Durante el envejecimiento cerebral los cambios morfológicos en la microglía suelen acompañar a los de las neuronas en el proceso de neurodegeneración. Los procesos microgliales son más cortos y menos numerosos, aumenta el volumen somático, presentan balonización del soma conocida como "microglía distrófica" y acumulación de inclusiones fagocíticas (17). La microglía envejecida es menos dinámica, presenta una respuesta atenuada al ATP, su desagregación en el lugar de la lesión se vuelve lenta, y tiende a mostrar respuestas sostenidas (11). Tanto en el envejecimiento, como en el deterioro cognitivo y en la demencia, las células microgliales muestran acortamiento de sus telómeros, así como una disminución en la actividad de la telomerasa, considerándose como uno de los factores subyacentes a la disminución de algunas de sus funciones: alteraciones en la fagocitosis, en la eliminación del material fagocitado y en la proliferación basal (17, 18).

Neuroinflamación y microglía

Aunque el desarrollo del estado proinflamatorio depende de diversos factores parece que son los A β O los inductores principales de la inflamación en el cerebro, dado que son activadores microgliales muy potentes. Las evidencias experimentales sugieren que la activación microglial inducida por los A β O libera TNF- α y otras citoquinas que, a su vez, actúan sobre las neuronas originando lesiones en las sinapsis y alteraciones en la neurofisiología de la

transmisión sináptica (19). Los incrementos en los niveles de TNF- α inducida por los A β O pueden desencadenar mecanismos de estrés neuronal que dificultan la señalización de insulina cerebral, la función sináptica y la cognición en modelos animales de EA. Esta cascada de reacciones está mediada por quinasas de estrés, como JNK y PRK, en los cerebros infiltrados por los A β O (20). Una comprensión más completa de como se inicia y desarrolla la inflamación cerebral, puede conducir a la detección más eficaz de los mecanismos aberrantes subyacentes a los síntomas cognitivos que aparecen en la EA (8).

Otro de los procesos clave que puede desencadenar respuestas inmunes relacionadas con la activación microglial se centra en la activación de los receptores tipo Toll (TLR) por diversos mediadores de origen amiloideo. Aunque la función inicial de los TLR activados es desarrollar una serie de mecanismos destinados a la protección del huésped mediante la activación de cascadas pro-inflamatorias, estas cascadas acaban originando daño neuronal y alteración funcional del SNC. También se han relacionado con la susceptibilidad de padecer DC y demencia **diversos** polimorfismos de los TLR, así como modificaciones de sus niveles de expresión (21).

Inflamación, plasticidad neural y potenciación a largo plazo (PLP)

Además de los efectos sobre la activación microglial los procesos inflamatorios también contribuyen a la neurodegeneración a través de la reducción de la neurogénesis y de la plasticidad neuronal afectando a la arborización dendrítica y a la PLP. Todos estos mecanismos son importantes para la función cognitiva y el establecimiento de los recuerdos. Respecto a la PLP es uno de los procesos neurofisiológicos fundamentales en el aprendizaje y memoria de localización hipocampal. Está considerada como un fenómeno básico de la neuroplasticidad; consiste en mejorar la facilitación sináptica mediante el refuerzo de la neurotransmisión, regulando al alza receptores AMPA del glutamato, en el terminal postsináptico. En los ratones envejecidos la presencia de citoquinas y otros mediadores inflamatorios, junto con el estrés oxidativo, alteran la neurogénesis, la neuroplasticidad y la generación de la PLP. En concreto, aumentos en los niveles cerebrales de IL-1 β e interferón gamma disminuyen la sostenibilidad de la PLP y el aumento de estrés oxidativo

presente en los cerebros viejos también la reduce (Figura 3) (22). Por el contrario la reducción de la inflamación, mediante la inhibición de la actividad microglial, tiene efectos beneficiosos sobre la PLP. ~~Y el~~. El empleo de rosiglitazona, como agente anti-inflamatorio, también restauró la PLP en ratas de edad avanzada. En general, el aumento del estado inflamatorio del cerebro y la disminución del apoyo neurotrófico contribuyen a la disminución de la PLP y puede ocasionar deterioro en la memoria dependiente del hipocampo con alteración, en los modelos animales, en las pruebas de aprendizaje condicionado y aprendizaje en el laberinto (23). Esta situación se puede revertir mediante el ejercicio físico, habiéndose comprobado como, tanto en personas ancianas, como en modelos experimentales animales, el ejercicio mejora el aprendizaje, la memoria y la neurogénesis, a través de la producción de factores promotores de angiogénesis (24).

OXIDACIÓN, MITOCONDRIAS Y ESTRÉS METABÓLICO NEURONAL

Las vías de estrés oxidativo y sus biomarcadores se han asociado, tanto con el DC relacionado con la edad, como con la neurodegeneración asociada con los cambios que ocurren en la demencia. Una de las hipótesis moleculares para los cambios que ocurren con la edad es la teoría del estrés oxidativo (25). Esta teoría postula que el equilibrio entre la producción y la eliminación de los RLO determina el estado oxidativo en una célula. Los RLO, cuya principal fuente intracelular son las mitocondrias, ocasionan daños en tres moléculas: proteínas, lípidos y ADN (26). También afectan al ADN mitocondrial y a la propia maquinaria de fosforilación oxidativa de la membrana mitocondrial interna. El estrés oxidativo puede incrementar los fenómenos del envejecimiento, tales como la senescencia celular, la inflamación y la propia disfunción mitocondrial (Figura 3) (27).

Actualmente se puede relacionar el deterioro de la respiración mitocondrial debido a los RLO con la disfunción cognitiva asociada al envejecimiento (28). El cerebro, en particular, es altamente susceptible al daño oxidativo debido a las altas tasas de consumo de oxígeno y a una alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados, que son la diana de la peroxidación lipídica (29). Además, los niveles de estrés oxidativo aumentan con la edad, debido a la

disminución en la capacidad antioxidante que se ve en el envejecimiento (30). Se ha comprobado a nivel hipocampal, con metodología proteómica, como durante el envejecimiento, disminuye la expresión de proteínas anti-oxidantes, lo que favorece el aumento del estrés oxidativo y de la inflamación del hipocampo (31). En consecuencia, estos fenómenos de oxidación relacionados con el aumento de los RLO en el SNC se considera un factor implicado en el envejecimiento cerebral y el DC.

También existe un vínculo empírico importante entre el estrés oxidativo y la neurodegeneración. La peroxidación lipídica, que daña la membrana neuronal favorece la agregación de la A β , lo que a su vez promueve una mayor oxidación de los lípidos neuronales y perpetúa las alteraciones del plegamiento proteico y su agregación como amiloide en la EA. Por otra parte, los niveles plasmáticos de las enzimas antioxidantes están descendidos tanto en las personas con deterioro cognitivo leve (DCL) como en las que padecen EA, en comparación con controles sanos de la misma edad. Aunque los RLO pueden dañar teóricamente a toda clase de biomoléculas, ~~es~~ son particularmente preocupante sus efectos sobre los ácidos nucleicos y su capacidad de reparación, ya que estos efectos puede ocasionar importantes cambios a largo plazo en la célula nerviosa.

El estado redox celular modifica y modula la transducción de señales de diversas citoquinas, la neuroinflamación, e incluso los cambios neurodegenerativos, creando un círculo vicioso, que afecta al mantenimiento de la homeostasis y la supervivencia celular. El estrés oxidativo, por tanto, puede estar implicado en la iniciación y propagación de las respuestas inflamatorias asociadas con el DC relacionado con la edad, la neurodegeneración y la EA.

RLO y NF-kB

Entre los efectos importantes originados por los RLO está la regulación de varias vías de transducción de señales, de factores tróficos y hormonas. El factor de transcripción nuclear más importante activado por los RLO y otros mediadores inflamatorios es el factor nuclear kappa B (NF-kB), que también se ve modulado por el TLR (21). El NF-kB es un factor de transcripción responsable de la regulación positiva de genes proinflamatorios, y desempeña

un papel crítico en los efectos **patológicos de A β beta-amiloide**. La activación crónica de NF-kB también se produce en presencia de citoquinas pro-inflamatorias, durante la activación del receptor de insulina y ante la presencia de un mayor estrés oxidativo (32).

Dependiendo del contexto de la estimulación participa tanto en respuestas deletéreas como protectoras, debido a que NF-kB es capaz de activar genes que regulan la supervivencia celular, el crecimiento, la diferenciación, la inflamación y la muerte celular (Figura 3). Cuando NF-kB no está estimulado permanece inactivo debido a la acción del inhibidor de la kappa B (I-kB) en el ~~compartimento~~ **compartimento** citoplasmático. Las altas concentraciones de los ~~ROS RLO~~ **ROS RLO** inactivan NF-kB través un proceso oxidativo que inhibe su unión al ADN. En contraste con el efecto inhibitor de los altos niveles de los ~~ROS RLO~~, **ROS RLO**, niveles moderados de los ~~ROS RLO~~ **ROS RLO** conducen a la fosforilación secuencial, poliubiquitinación y la degradación del I-kB, lo que permite la activación de NF-kB. Una vez activado, y dependiendo del contexto, NF-kB juega un papel que favorece la supervivencia neuronal mediante la inhibición de la quinasa N terminal de c-Jun (JNK) y de las vías de muerte celular de las caspasas, produciendo un aumento de la activación transcripcional de proteínas anti-apoptóticas y genes involucrados en la disminución de los RLO mitocondriales. El NF-kB asociado con la neuroprotección contra la neurotoxicidad *in vitro* de la A β , está controlado a través de TNF. Por esta vía el NF-kB activa las respuestas anti-apoptóticas y protege a las neuronas de la **excito-toxicidad** y la lesión cerebral isquémica (33).

Por otro lado, la activación de NF-kB también puede ser perjudicial debido a su papel clave en la iniciación y la amplificación de la inflamación, a través de su respuesta a estímulos inflamatorios mediados por TNF o IL1, lo que lleva a la inducción de varias citoquinas y quimiocinas. Esta activación patológica de la vía del NF-kB se produce durante el estrés oxidativo y acaba en la muerte de las células neuronales inducida por la A β (34), cerrando un círculo que perpetua aún más la activación y translocación nuclear de NF-kB favoreciendo la perpetuación de la neurodegeneración (21).

Estrés metabólico neuronal

Los A β O estimulan mecanismos proinflamatorios que pueden perjudicar la señalización de insulina neuronal y desencadenar la activación de la quinasas relacionadas con las respuestas al estrés, produciendo daño sináptico y deficiencias nemónicas en los modelos murinos de la EA (35). Eventos similares se producen en los tejidos periféricos durante las alteraciones metabólicas inducida por la diabetes y la obesidad, **apoyando la idea de que** una forma de estrés metabólico se desarrolla en los cerebros de personas con EA. La inflamación, la resistencia a la insulina y el estrés metabólico del retículo endoplásmico rugoso (RER), se consideran en el momento actual como la base de la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2, en los tejidos periféricos. Un escenario similar se ha descrito en los cerebros de pacientes que sufren de trastornos neurodegenerativos, como la EA, mostrando marcadores asociados con el estrés metabólico (36, 37).

La respuesta al trastorno del plegamiento de las proteínas (RTPP) y el factor de iniciación de la traducción en eucariotas (eIF-2)

La RTPP es una respuesta al estrés de muchas especies de seres vivos, estando relacionada con la respuesta a las alteraciones en el plegamiento de las proteínas en el lumen del RER (38). La RTPP persigue recuperar el funcionamiento normal de la neurona deteniendo la traducción de proteínas y activando las vías de señalización que permitan incrementar la producción de chaperonas involucradas en el plegamiento de las proteínas. El plegamiento de las proteínas comienza tan pronto como el polipéptido entra al lumen del RER, mediante una gama de enzimas y chaperonas que coordinan y regulan reacciones metabólicas (glicosilación y formación de puentes disulfuro). Cuando dentro del RER no se puede corregir el plegamiento anómalo de la proteína, se activan diversas vías metabólicas complejas destinadas a restaurar la **homeostasis celular; se marca** la proteína mediante ubiquitinación y se degrada por los proteosomas citoplasmáticos. En concordancia con lo anterior se ha comprobado como los A β O son capaces de desencadenar la RTPP en neuronas del hipocampo *in vitro* e *in vivo* (Figura 3). Diversos estudios han puesto en evidencia que la activación de la RTPP es una característica común de diferentes enfermedades neurodegenerativas incluidas el DC y la demencia (39). Por lo tanto, es probable que la señalización

aberrante de la RTPP origine la disfunción cerebral en una gran variedad de condiciones neurológicas.

Respecto al **eIF-2, es esencial** para el inicio de la traducción de proteínas. En situaciones de estrés celular la fosforilación de su subunidad α (eIF2 α -P), por PRK, conduce a la inhibición rápida de la síntesis de proteínas en los eucariotas. Esta es la principal vía de la RTPP para lograr la represión de la síntesis de proteínas en general y la facilitación de la traducción selectiva del ARNm (40). Los A β O logran aumentar eIF2 α -P a través de la activación del TNF- α dependiente de PRK contribuyendo a la pérdida de sinapsis a nivel hipocampal y al deterioro conductual en ratones. La relevancia clínica de estos **hallazgos, observados** en modelos experimentales, se ha comprobado mediante el ~~hallazgo~~ **hallazgo** la **presencia** de niveles de PRK anormalmente elevados en cerebros de pacientes con EA (41).

Los niveles de eIF2 α -P aumentados también facilitan la traducción de una pequeña fracción de los ARNm, entre las que está el factor activador de transcripción 4 (**ATF-4**). **Este factor** se relaciona con el estrés oxidativo, con la mayor actividad de la γ -secretasa y con la disfunción neuronal cuando aumentan sus niveles. Además, los A β O solubles parecen estimular localmente la traducción del ATF-4 axonal, que es capaz de propagar un mensaje neurodegenerativo en los ratones. Esta alteración de la señalización neuronal mediante la activación de eIF2 α -P / ATF-4 puede explicar, al menos en parte, cómo el DC progresa desde regiones cerebrales concretas en la región t \acute mporo-medial, hacia una disfunción generalizada del cerebro anterior en etapas posteriores de la EA (41).

CONSIDERACIONES FINALES

Las evidencias experimentales sugieren que la aparición conjunta de la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones metabólicas son la vía inicial común de la neurotoxicidad y la neurodegeneración observada en la EA y que conforma la visión de un concepto más amplio: **envejecimiento metabólico y neuronal** proinflamatorio. Es tentador especular con que la presencia de determinadas alteraciones en las etapas medias de la vida de las personas: nutrición, actividad física, infecciones, diabetes, obesidad, enfermedades y

factores de riesgo cardiovasculares, y por supuesto la dotación genética, sean un escenario instigador de estrés metabólico neuronal y neuroinflamación capaces de facilitar la acumulación de la A β y la aparición de la EA esporádica en etapas posteriores de la vida (42).

En un intento de contrarrestar estos fenómenos de la biología neuronal se está proponiendo, además de fármacos para las dianas clásicas de la EA, el uso terapéutico de fármacos anti-inflamatorios, inmunomoduladores y sustancias antioxidantes para enlentecer o detener la progresión de la EA (43, 44). No obstante es un tema **controvertido y aunque** algunas investigaciones muestran que el uso de AINE podría disminuir la agregación de amiloide y retrasar la conversión de DC en demencia, o el de los antioxidantes revertir, a nivel celular, algunos efectos de los RLO, la incapacidad de estos tratamientos en los ensayos clínicos para detener la progresión de la enfermedad indica la naturaleza multi-factorial de la enfermedad y / o la necesidad de intervenciones para orientar la neurodegeneración en sus primeras etapas (45). No obstante una parte importante de la investigación terapéutica de la enfermedad en este momento se está realizando con moléculas biológicas que son capaces de modular y controlar algunos de estos fenómenos relacionados con la biología celular de las neuronas envejecidas y enfermas, siendo el fin último intentar mejorar el complejo proceso bio-psico-social que supone el padecer DC y EA (46, 47).

BIBLIOGRAFIA

- 1 .- Godbout JP, Johnson RW. Interleukin-6 in the aging brain. *J.Neuroimmunol.* 2004; 147: 141–144.
- 3.- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 63-75
- 3 .- Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 540-8.
- 4 .- Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2: a006338. Doi: 10.1101/cshperspect.a006338.
- 5 .- Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2015; 129: 183-206.
- 6 .- Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging, and autoimmunity. *Autoimmunity.* 2008; 41: 329-35.
- 7 .- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908:244-54.
- 8 .- DeCarlo CA, Tuokko HA, Williams D, Dixon RA, MacDonald SW. BioAge: toward a multi-determined, mechanistic account of cognitive aging. *Ageing Res Rev.* 2014; 18: 95-105.
- 9 .- Fischer O. Die presbyophrene demenz, deren anatomische grundlage und klinische abgrenzung. *Z Ges Neurol u Psychiat.* 1910; 3: 371–471.
- 10 .- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015 ;14 :388-405.
- 11 .- von Bernhardi R, Eugenín-von Bernhardi L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 124. doi: 10.3389/fnagi.2015.00124.
- 12 .- Matt SM, Johnson RW. Neuro-immune dysfunction during brain aging: new insights in microglial cell regulation. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 26: 96-101.
- 13 .- Lue LF, Kuo YM, Beach T, Walker DG. Microglia activation and anti-inflammatory regulation in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2010; 41: 115–128.

- ¹⁴ .- Mosser DM, EdwardsJP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev.Immunol.* 2008; 8: 958–969.
- ¹⁵ .- Nimmerjahn A, Bergles DE. Large-scale recording of astrocyte activity. *CurrOpin Neurobiol.* 2015; 32: 95-106.
- ¹⁶ .- Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, Ghiglieri V, Bagetta V, Sgobio C, et al. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav Brain Res.* 2009; 199: 108-18
- ¹⁷ .- Norden DM, Godbout JP. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013; 39: 19-34.
- ¹⁸ .- Mosher KI, Wyss-Coray T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 88: 594–604.
- ¹⁹ .- Pearson-Leary J, Osborne DM, McNay EC. Role of Glia in Stress-Induced Enhancement and impairment of Memory. *Front Integr Neurosci.* 2016; 9: 63. doi: 10.3389/fnint.2015.00063.
- ²⁰ .- De Felice FG, Lourenco MV. Brain metabolic stress and neuroinflammation at the basis of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 94. doi: 10.3389/fnagi.2015.00094.
- 21.- Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev.* 2008; 7: 83-105.
- 22.- Gruart A, Leal-Campanario R, López-Ramos JC, Delgado-García JM. Functional basis of associative learning and their relationships with long-term potentiation evoked in the involved neural circuits: Lessons from studies in behaving mammals. *Neurobiol Learn Mem.* 2015; 124: 3-18.
- 23.- Baudry M, Zhu G, Liu Y, Wang Y, Briz V, Bi X. Multiple cellular cascades participate in long-term potentiation and in hippocampus-dependent learning. *Brain Res.* 2015; 1621: 73-81.
- ²⁴ .- Stranahan AM, Martin B, Maudsley S. Anti-inflammatory effects of physical activity in relationship to improved cognitive status in humans and mouse models of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012; 9: 86-92
- 25.- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11: 298-300

- ²⁶ .- De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 3003-26.
- 27.- Currais A. Ageing and inflammation. A central role for mitochondria in brain health and disease. *Ageing Res Rev.* 2015; 21: 30–42
- 28.- Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E, Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 29C: 23–28.
- 29.- Chakrabarti S, Munshi S, Banerjee K, Thakurta IG, Sinha M, Bagh MB. Mitochondrial dysfunction during brain aging: role of oxidative stress and modulation by antioxidant supplementation. *Aging and Disease.* 2011; 2 :242–256.
- ³⁰ .- Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics.* 2011; 74 :2313-23.
- ³¹ .- Vanguilder HD, Freeman WM. The hippocampal neuroproteome with aging and cognitive decline: Past progress and future directions. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2011; 3: 8.
- ³² .- Salvioli S, Capri M, Valensin S, Tieri P, Monti D, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 3161-71.
- ³³ .- Kaur U, Banerjee P, Bir A, Sinha M, Biswas A, Chakrabarti S. Reactive oxygen species, redox signaling and neuroinflammation in Alzheimer's disease: the NF- κ B connection. *Curr Top Med Chem.* 2015; 15: 446-57.
- ³⁴ .- Kaltschmidt B, Kaltschmidt C. NF-KappaB in Long-Term Memory and Structural Plasticity in the Adult Mammalian Brain. *Front Mol Neurosci.* 2015; 8: 69. doi: 10.3389/fnmol.2015.00069.
- ³⁵ .- Ferreira ST, Lourenco MV, Oliveira MM, De Felice FG. Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 191. doi: 10.3389/fncel.2015.00191.
- ³⁶ .- De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes.* 2014; 63:2262-72.
- ³⁷ .- Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10:S76-83.

- ³⁸ .- Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 2016; 529: 326-35.
- ³⁹ .- Penke B, Ferenc B, Fülöp L. Protein Folding and Misfolding, Endoplasmic Reticulum Stress in Neurodegenerative Diseases: in Trace of Novel Drug Targets. *Curr Protein Pept Sci*. 2015. PMID: 26521955.
- ⁴⁰ .- Buffington SA, Huang W, Costa-Mattioli M. Translational control in synaptic plasticity and cognitive dysfunction. *Annu Rev Neurosci*. 2014; 37: 17-38.
- ⁴¹ .- Lourenco MV, Ferreira ST, De Felice FG. Neuronal stress signaling and eIF2 α phosphorylation as molecular links between Alzheimer's disease and diabetes. *Prog Neurobiol*. 2015; 129: 37-57.
- ⁴² .- Claassen JA. New cardiovascular targets to prevent late onset Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol*. 2015; 763: 131-4.
- ⁴³ .- Diaz-Gerevini GT, Repposi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR. Beneficial action of resveratrol: How and why? *Nutrition*. 2016; 32: 174-8.
- ⁴⁴ .- Song C, Shieh CH, Wu YS, Kalueff A, Gaikwad S, Su KP. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: Acting separately or synergistically? *Prog Lipid Res*. 2016; 4. pii: S0163-7827(15)30031-X. doi:10.1016/j.plipres.2015.12.003.
- ⁴⁵ .- Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tang SW, Yu JT. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015; 44: 385-96.
- ⁴⁶ .- Villegas S. Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. *Med Clin*. 2015; 145: 76-83.
- ⁴⁷ .- Godyń J, Jończyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol Rep*. 2016; 68: 127-38

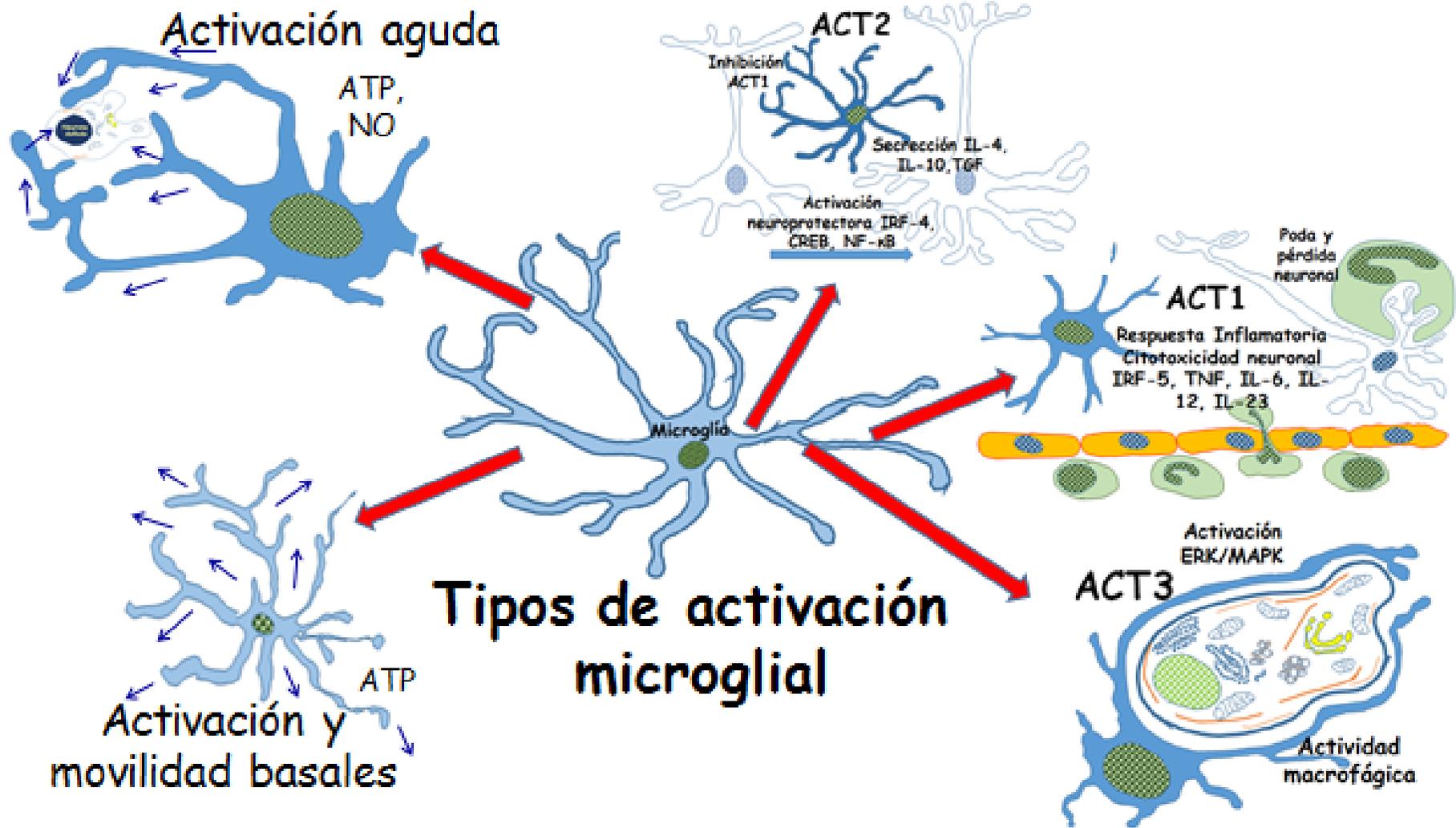
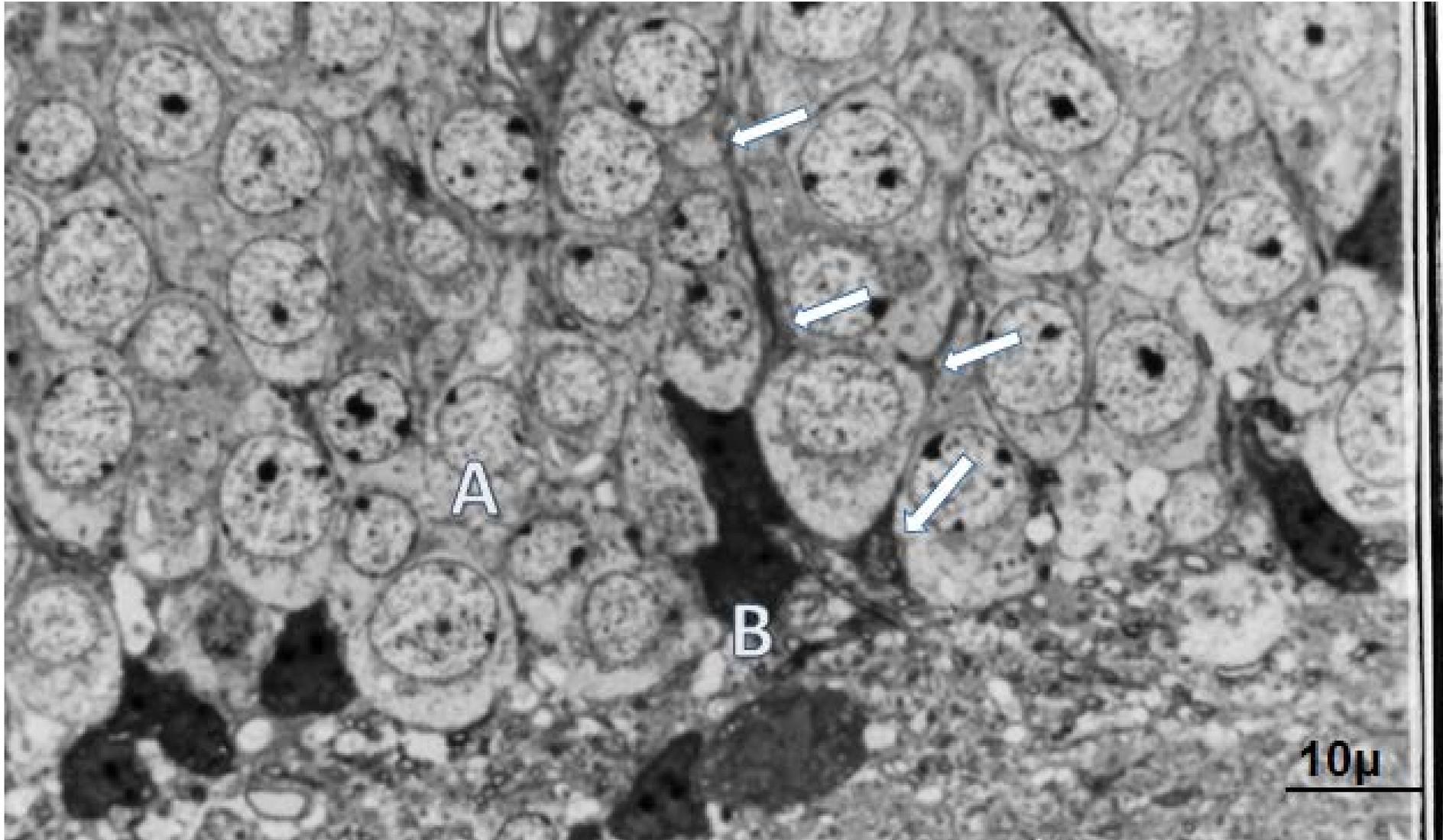


Figura 1.

Tipos de activación microglial y mediadores implicados. Abreviaturas en el texto.



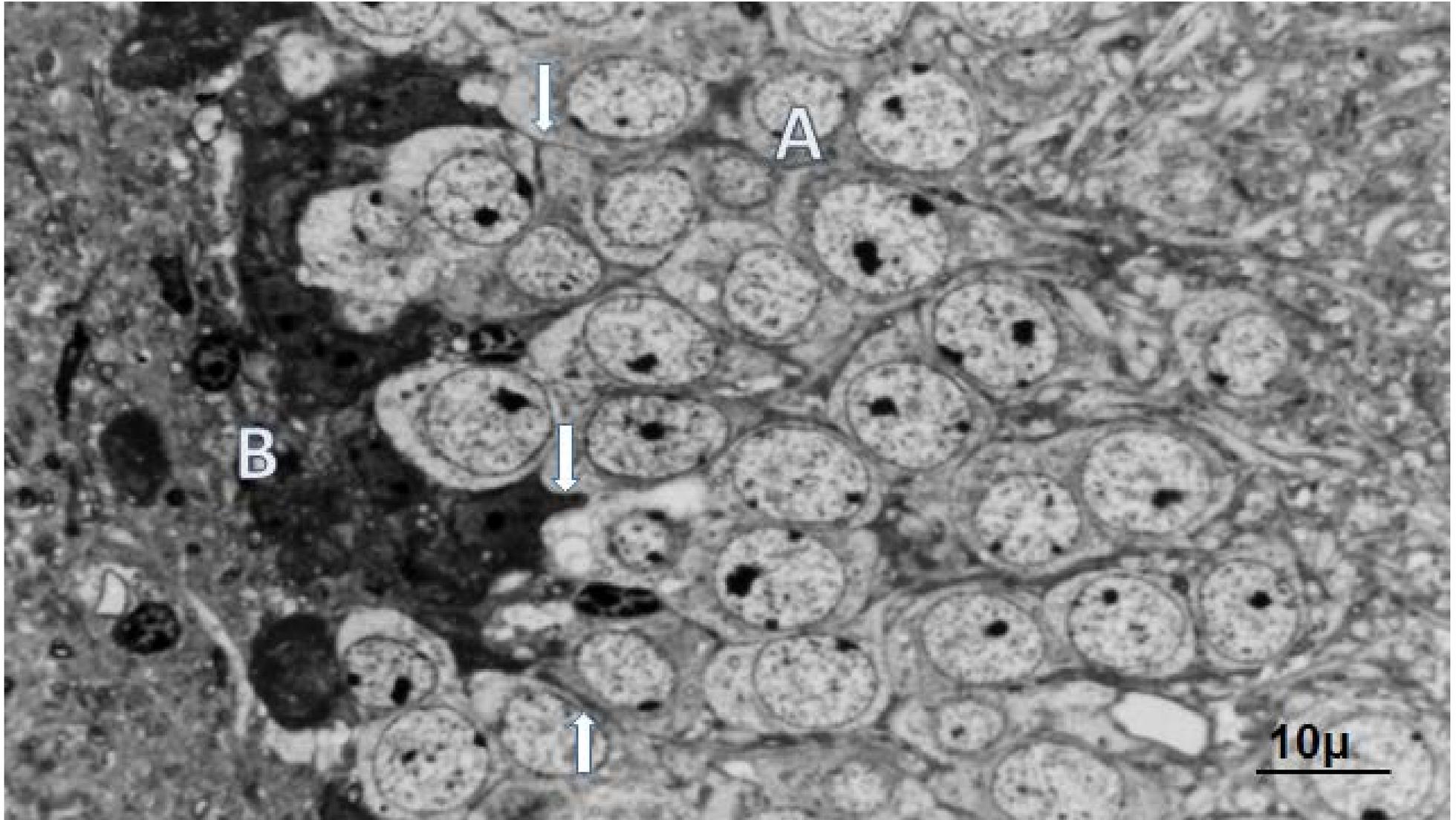


Figura 2

Microfotografía del giro dentado hipocampal de raton envejecido (26 meses, azul de toluidina)

A: neuronas granulares del giro dentado con núcleo y citoplasma claros

B: microglía activada en la región basal del **giro dentado con citoplasma oscuro y vesículas fagocíticas**. Flechas prolongaciones microgliales entre las neuronas granulares

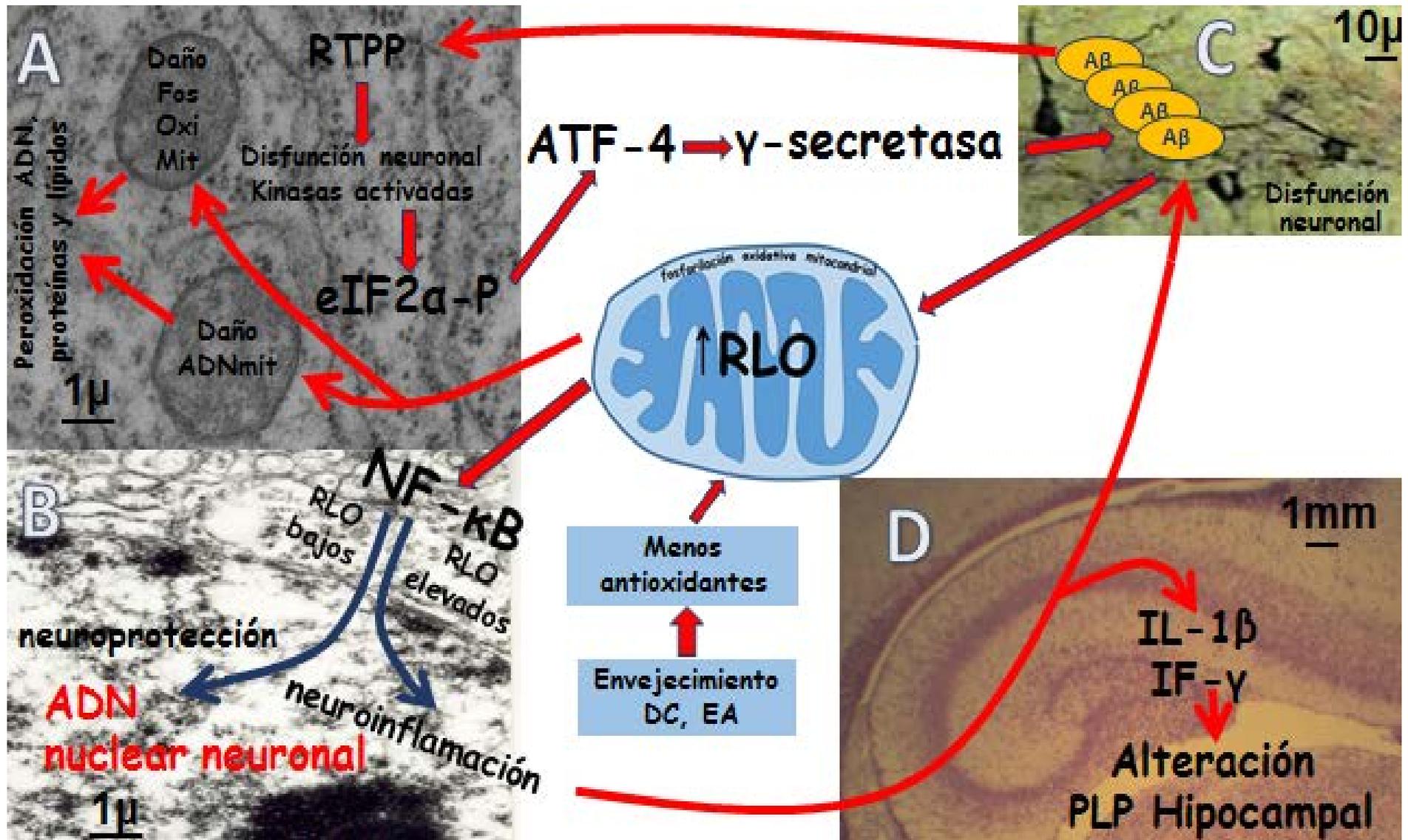


Figura 3

Esquema de los efectos de los RLO (abreviaturas en el texto)

- A. Microfotografía electrónica del citoplasma de una neurona cortical de cerebro de ratón. Se observan dos mitocondrias redondeadas en el centro y varias cisternas de RER
- B. Microfotografía electrónica de neurona cortical de cerebro de ratón. Se observa la membrana nuclear con cromatina dispersa y un fragmento del nucléolo en la parte inferior
- C. Microfotografía óptica de la región CA1 del hipocampo de cerebro de ratón envejecido (26 meses). Varias neuronas impregnadas en negro mediante la técnica NADPH diaforasa
- D. Microfotografía óptica ~~con hematoxilina-eosina~~ del hipocampo de cerebro de ratón. Se distingue el giro dentado y las regiones CA1, CA2, CA3 y CA4.