

# Conferencia Inaugural

17-02-2012 • 12:00 - 13:00 → Sala N-103 + N-104 (Auditorio)

## ¿Se puede retrasar el envejecimiento del cerebro?



Francisco Mora Teruel

*Doctor en Medicina por la Universidad de Granada y doctor en Neurociencias por la Universidad de Oxford (Reino Unido), catedrático de Fisiología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y catedrático adscrito de Fisiología Molecular y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa (Estados Unidos), el profesor Mora es ex-presidente de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, además de autor de más de 400 trabajos y comunicaciones científicas en el campo de la neurobiología. Ha recibido fellowships y awards de varias instituciones nacionales y extranjeras, como el NIH Fogarty Center (Washington, Estados Unidos), el Consejo Británico (Londres) y el European Training Programme (Bruselas).*

El envejecimiento del organismo es un proceso estocástico, fisiológico, que se acompaña de una pérdida progresiva de funciones y que acontece tras alcanzar la madurez reproductiva, como resultado de la disminución de la energía disponible para mantener la fidelidad molecular en el organismo. Este desorden molecular tiene múltiples etiologías, incluyendo principalmente el daño que producen ciertas moléculas que llamamos radicales libres. El envejecimiento cerebral en particular se desarrolla de modo asincrónico entre las diferentes áreas y circuitos que codifican para funciones específicas. El desarrollo de estos cambios y la velocidad a la que se realizan está modulada por los estilos de vida que desarrolla el individuo y se relaciona con los substratos neuronal-sináptico-molecular de cada área cerebral. Estudios recientes han mostrado estos cambios en varias áreas del cerebro en relación a la anatomía de las neuronas, la densidad del volumen del área cerebral estudiada y la dinámica de varios neurotransmisores y factores de crecimiento.

Los nuevos conocimientos aportados por la neurociencia nos permiten atisbar nuevas perspectivas hasta hace poco insospechadas en el proceso normal de envejecimiento. Así, se sabe que manipulaciones tales como la reducción de la ingesta de alimentos, el ejercicio aeróbico o el enriquecimiento ambiental pueden contribuir a enlentecer este proceso, haciéndolo menos susceptible a las enfermedades y alargando, en consecuencia, la longevidad de los individuos.

¿Existe un programa genético que dé comienzo y controle activamente el desarrollo del proceso normal de envejecimiento? Los datos científicos actuales sugieren que es bastante improbable que existan genes específicos seleccionados para promover el envejecimiento. De ello se deduce que el envejecimiento no es un proceso programado y controlado directamente por los genes. El largo proceso que se sigue desde los 27-30 años, cuando comienza el envejecimiento, y durante otros 50 o 60 años más es "cuesta abajo" y azaroso. La longevidad, sin embargo, sí es dependiente en parte de



los genes (estimado en un 25-30%), aun cuando en su mayor parte lo sea del medio ambiente y los estilos de vida que escoja cada individuo (75-70%). Sin duda, la ciencia en general y la neurociencia en particular tendrán que adentrarse en el estudio de ese gran desconocido que es el medio ambiente y sus poderosos determinantes. Será el estudio de lo que junto al genoma, venimos a conocer como ambioma (de ambiens-ambientis), es decir, "el conjunto de influencias no genéticas desde la concepción hasta la muerte del individuo (factores físicos, psicológicos, emocionales y culturales) que cambian la bioquímica, anatomía y fisiología del cerebro y pueden determinar la expresión clínica de una enfermedad", algo que en los próximos 50 años constituirá una poderosa área de conocimiento.

Hoy sabemos que, durante el envejecimiento cerebral fisiológico, las neuronas de la corteza cerebral e hipocampo no mueren de un modo generalizado, aun cuando sí lo hacen en algunas otras áreas del cerebro, particularmente las de los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo. Varios estudios han mostrado que áreas como la corteza entorrinal, que proveen al hipocampo de información sobre aprendizaje y memoria, no sufren pérdida neuronal en las edades comprendidas entre 60 y 90 años. Tampoco se ha observado pérdida neuronal en la corteza temporal superior, área cerebral también relevante en la elaboración de diferentes funciones cognitivas, en personas con un envejecimiento normal en edades comprendidas entre los 57 y los 98 años. Lo mismo ocurre, en general, en la corteza prefrontal humana. Junto a ello hay generación de nuevas neuronas en diferentes áreas del cerebro, particularmente en el hipocampo y las zonas subventriculares. Estudios en animales de experimentación indican que estos procesos son plásticos y vienen modulados por el medio ambiente en el que vive el individuo.

Por tanto, hay que concluir, casi definitivamente, que la muerte de las neuronas, en general, no es una característica del envejecimiento del cerebro aun cuando sí lo es de las enfermedades neurodegenerativas asociadas al mismo como son, entre otras, las demencias. En el envejecimiento normal son las dendritas y los contactos sinápticos los que se pierden o reducen. Esto sí sería una de las características propias del envejecimiento normal.

La restricción calórica, esto es, la reducción del consumo total de alimentos, pero con una dieta equilibrada en grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, es el tratamiento más claro y reproducible que existe en animales para conseguir enlentecer el proceso de envejecimiento y extender, además, la esperanza de vida. Desde el inicio de estos experimentos, hace más de 70 años, se han podido comprobar reiteradamente sus beneficios. La restricción calórica para ser efectiva, al menos en roedores, debe ser de alrededor del 30-40%, lo que ciertamente es una restricción considerable.

Hay muchas teorías y datos experimentales que abogan por el efecto antienvjecimiento de la restricción calórica, entre ellas la que propone que su efecto se debe a que disminuye el estrés oxidativo. Datos a favor de esta última hipótesis muestran que los animales sometidos a estos tratamientos



tienen un descenso en la generación de radicales libres por la mitocondria y también un descenso del daño que estos radicales libres producen sobre proteínas, lípidos y ADN. En ratones, se ha podido comprobar que la restricción calórica también previene la expresión de muchos genes y factores de transcripción que acontecen con el envejecimiento y que dan lugar a fenómenos inflamatorios, como son la síntesis de factores que promueven la actividad de la microglía, migración de macrófagos, interleukinas, proteínas heat-shock e interferones. De igual modo, contrariamente a cuanto pudiera parecer, la restricción calórica produce un aumento en la capacidad de los animales para soportar altas o bajas temperaturas, reduciendo así el daño tisular en estas circunstancias.

Hay datos que permiten creer que la reducción en la ingesta de alimentos también es efectiva en los primates y los seres humanos. En una serie de estudios realizados en los Institutos Nacionales de Envejecimiento en Estados Unidos con monos, tanto rhesus como ardilla, mantenidos con una reducción de calorías del 30% con respecto a sus congéneres en el grupo control (sin limitación alguna en la cantidad de su ingesta), se ha podido comprobar los efectos "anti-envejecimiento" y "anti-enfermedades" de este tratamiento.

En el caso del ser humano, solo hay datos indirectos que indican que, al igual que en los monos, la restricción calórica es efectiva en lo que refiere al proceso de envejecimiento. Por ejemplo, los habitantes de la isla japonesa de Okinawa consumen al parecer muchas menos calorías (alrededor del 30%) que el resto de la población japonesa. Realmente no solo se trata de una reducción del total del número de calorías, sino también de una dieta diferente. Curiosamente, es la isla con más centenarios de todo Japón. En contra, sin embargo, los habitantes de Okinawa son más bajos y delgados que sus congéneres de otras islas. Otras observaciones, hechas en seres humanos, han sido realizadas durante el proyecto Biosphere 2, que tuvo lugar en el desierto de Tucson en Arizona (Estados Unidos).

Varios trabajos han mostrado que el ejercicio físico aeróbico regular, tanto en animales de experimentación como en seres humanos (andar o correr de forma moderada todos los días), mejora funciones cognitivas (corteza prefrontal), aumenta los niveles de neurotrofinas, lo que sería indicativo de mantenimiento funcional y plasticidad del cerebro, aumenta el número de neuronas en el hipocampo y es beneficioso en procesos de enfermedades del cerebro tanto psiquiátricas como neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson), en cuyos pacientes se ha podido comprobar una prolongación de la vida. Todo esto ya apuntaba a un beneficio real del ejercicio físico sobre el organismo durante el proceso de envejecimiento.

El enriquecimiento ambiental refiere a unas condiciones de vida en las que un grupo de animales de experimentación viven en grandes jaulas que contienen túneles, plataformas, juguetes y ruedas para hacer ejercicio físico voluntario y en donde se potencian las interacciones sociales, los procesos de aprendizaje y memoria y la estimulación, tanto sensorial como motora. Varios estudios han mostrado los efectos beneficiosos de este estilo de vida en los cambios positivos que se



producen en el cerebro a nivel celular y molecular y su expresión en la conducta de los animales. Entre ellos se encuentra un aumento de la neurogénesis en el hipocampo, así como un aumento de la densidad en las ramificaciones dendríticas de las neuronas y el aumento de ciertos factores tróficos, en particular el BDNF (Brain derived nerotrophic factor).

Hoy se comienzan a conocer los mecanismos neurales a través de los cuales se puede envejecer sano, de modo lento y con "éxito", que en esencia significa escapar de las enfermedades asociadas a la edad. Ya hemos visto que entre ellos se encuentran la restricción calórica, el ejercicio físico aeróbico y, a nivel experimental, lo que se conoce como enriquecimiento ambiental. Junto a ello, otros muchos factores y estilos de vida parecen influir de modo importante, tanto en sentido positivo como negativo, en el proceso de envejecimiento y tanto en la salud como en la misma esperanza de vida: el estrés crónico, la emoción, el sueño y el tabaco, entre otros.

#### BIBLIOGRAFÍA

Mora, F., Segovia, G., Del Arco, A., De Blas, M., Garrido, P. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res* (2012) DOI: [org/1016/j.brainres.2011.12.049](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.049).

Mora, F., Segovia, G., Del Arco, A. Aging, Plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev* 55, 78-88 (2007).

Mora F. ¿Se puede retrasar el envejecimiento del cerebro? Alianza Editorial. Madrid 2010.

Mora F. El sueño de la Inmortalidad. Envejecimiento cerebral, dogmas y esperanzas. Alianza Editorial. Madrid 2008.

Mora, F. Como funciona el cerebro. Alianza Editorial. Madrid. 2009.