Envejecimiento, inflamación cerebral y alimentación: Acción de la Restricción Calórica

Elena Hernández Flores

Trabajo de Fin de Grado de Psicología
Universidad de La Laguna
Curso académico 2015-2016

Tutores: Rosa Arévalo García
Sergio Hernández Expósito

RESUMEN

La restricción calórica (RC) es la manipulación ambiental más potente de los procesos de envejecimiento en animales, mostrando fuertes efectos beneficiosos en la mayoría de los cambios degenerativos relacionados con la edad (aumento de radicales libres, disminución de antioxidantes, reacciones adversas del sistema inmunitario…).

Efectos beneficiosos subyacentes de RC son la atenuación de los procesos inflamatorios de todo el organismo, incluyendo los que se producen en el SNC. Durante el envejecimiento normal, aparece un estado neuro-inflamatorio progresivo en el cerebro que involucra astrocitos y microglía, componentes celulares primarios de la neuro-inflamación. RC atenúa la activación relacionada con la edad de los astrocitos y microglía con efectos beneficiosos sobre la neurodegeneración y la cognición.

Esta revisión se centra en la evidencia creciente que enlaza los procesos inflamatorios de envejecimiento normal con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la Esclerosis Múltiple o la Isquemia cerebral.

Palabras clave: Envejecimiento, inflamación cerebral, restricción calórica, oxidación, neurodegeneración, neuroglía.

ABSTRACT

Caloric restriction (CR) is the most powerful environmental manipulation of aging processes in animals, showing strong beneficial effects in most of the degenerative changes associated with aging (increase in free radicals, decreased antioxidants, fighting immune system adverse reactions…)

Underlying beneficial effects of CR are the attenuation of system-wide inflammatory processes including those occurring in the central nervous system. During normal aging a progressive neuroinflammatory state builds in the brain involving astrocytes and microglia, the primary cellular components of neuroinflammation. CR attenuates the age-related activation of astrocytes and microglia with concomitant beneficial effects on neurodegeneration and cognition.

This review focuses on the growing evidence linking the inflammatory processes of normal aging with neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease, multiple sclerosis or cerebral ischemia.

Keywords: Aging, neuroinflammation, caloric restriction, oxidation, neurodegeneration, neuroglia.

INTRODUCCIÓN

El deseo de una vida eterna o el ser joven para siempre ha atormentado a la humanidad a lo largo de los siglos.

El envejecimiento de un organismo ha sido definido como la pérdida progresiva de función en los distintos tejidos que lo componen, debido a la degradación de sus componentes a nivel molecular; llevando aparejada una menor fertilidad, una mayor vulnerabilidad y susceptibilidad a un gran número de enfermedades de diversa naturaleza (tales como procesos degenerativos de carácter nervioso o muscular, alteraciones del sistema inmune o tumores derivados de la desregulación de la proliferación celular), así como una mayor mortalidad (Kirkwood, 2005).

Podemos hablar de dos tipos de envejecimiento: **primario y secundario**.

El envejecimiento primario es el proceso que implica una serie de cambios graduales biológicos, psicológicos y sociales asociados a la edad, que son intrínsecos e inevitables y ocurren como consecuencia del paso del tiempo. Por otro lado, se entiende por envejecimiento secundario los cambios que se producen como consecuencia de enfermedades, malos hábitos, etc., que no forman parte del envejecimiento primario y que, en algunos casos pueden prevenirse. Así, uno de los factores que jugará un papel clave en la velocidad de envejecimiento es el estilo de vida, incluyendo la actividad física y mental, la alimentación y la interacción social, dando lugar a una gran variabilidad en este proceso, condicionado por el metabolismo, la carga genética y factores exógenos o ambientales.

Es importante entender los conceptos de **longevidad máxima y longevidad media.** La longevidad máxima está genotípicamente determinada y se define como la estimación máxima de años que puede vivir una persona, se sabe que para la especie humana es de 120-125 años, mientras que la longevidad media o esperanza de vida, se define como el índice o porcentaje que se toma en cuenta para determinar cuánto se espera que viva una persona en un contexto social determinado, dato que varía según países. En España la esperanza de vida es de 80 años en varones y 86 en mujeres según los últimos datos recogidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

OBJETIVO

En el presente trabajo se pretende mostrar la importancia de la influencia de la dieta, concretamente de la restricción calórica, sobre los procesos de inflamación en el cerebro y su implicación en enfermedades neurodegenerativas.

Con este fin, se ha realizado una selección de los estudios científicos más destacados, publicados en los últimos años y que han aportado nuevos conocimientos en esta área.

METODOLOGÍA

Con la utilización de las palabras clave (envejecimiento, inflamación cerebral, restricción calórica, oxidación, neurodegeneración, neuroglía), hemos consultado varias bases de datos (Pubmed, PyschInfo, Web of Science, Elseiver...) y se han seleccionado, de forma preferente artículos de los últimos 10 años, siguiendo criterios de relevancia para la investigación, aporte de los resultados y revisiones sobre el tema.

Además, se ha elaborado un apéndice con varios artículos relevantes que relacionan la restricción calórica con los procesos inflamatorios cerebrales.

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Numerosas teorías han tratado de explicar el proceso de envejecimiento a lo largo de la historia. El grado en el cual las teorías modernas consiguen explicar los mecanismos del envejecimiento a nivel molecular es objeto de controversia, y algunos estudios recientes sugieren que varias de ellas pueden hallarse interconectadas (Sahin et al., 2011).

La teoría del acortamiento de los telómeros, por ejemplo, sugiere que el número de divisiones que una célula es capaz de soportar es limitado, y que dicha limitación obedece al progresivo acortamiento de los telómeros, secuencias repetitivas encargadas de proteger físicamente los extremos de los cromosomas. Un número limitado de divisiones protegería al organismo frente a la aparición de células cancerosas, mientras que el envejecimiento vendría provocado por la imposibilidad de reemplazar a las células sanas a un ritmo suficiente, siendo un daño colateral de la protección frente al cáncer (Kim, Kaminker and Campisi, 2002).

Otras muchas teorías, no excluyentes entre sí, han sido propuestas y recogidas en varias revisiones (Medvedev, 1990). De ellas, la teoría del **envejecimiento por radicales libres** es, sin lugar a dudas, la más aceptada. Postula que la producción de especies reactivas de oxígeno, especialmente en la mitocondria, es capaz de dañar progresivamente toda clase de biomoléculas presentes en la célula, condicionando así su funcionalidad. Hoy se conoce que, en condiciones fisiológicas-metabólicas normales, las mitocondrias son responsables del consumo de oxígeno celular y son la fuente más importante de generación de radicales libres derivados del oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno (ROS o ERO) son bastante inestables y poseen una capacidad potencial de dañar químicamente cualquier macromolécula biológica, como por ejemplo el ADN. Durante el proceso de reducción química del oxígeno a agua en la cadena respiratoria mitocondrial para generar energía en forma de ATP, se forman radicales libres como el radical superóxido, radical hidroxilo y el no-radical peróxido de hidrógeno que se pueden escapar de la cadena respiratoria y causar lesiones tisulares, favoreciendo así el proceso de envejecimiento (Harman, 1956).

Además, se ha propuesto una teoría del envejecimiento en función de **la composición de las membranas**, que sugiere una relación entre el grado de insaturación de los lípidos de membranas y la longevidad media de diversas especies.

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

El envejecimiento cerebral se puede definir como la pérdida de la capacidad de adaptación a cualquier cambio, aguda o crónica, necesaria para una vida normal. El envejecimiento cerebral cursa con hipotrofia de las neuronas y pérdida de ramificaciones. Las vainas de mielina que recubren los axones se degeneran y, como consecuencia, disminuye la velocidad de transmisión del impulso nervioso, lo que correlaciona con un enlentecimiento del procesamiento cognitivo.

Aunque la declinación de la estructura y funcionamiento del sistema nervioso afecta a todas las regiones, algunas áreas la experimentan con mayor intensidad. Tal es el caso de los núcleos basales de Meynert, el locus coeruleus y los sistemas dopaminérgicos, zonas en las que se observa una mayor muerte neuronal. Aunque el cerebro adulto tiene la capacidad de generar nuevas neuronas que se integran a circuitos neuronales preexistentes, durante el envejecimiento, la tasa de neurogénesis disminuye (y también bajo ciertas patologías neurodegenerativas como son la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple, entre otras), pudiendo ser una de las variables de los impedimentos tanto físicos como cognitivos que acompañan a estos trastornos.

Enfermedades asociadas al envejecimiento
Cáncer
Enfermedades neurodegenerativas: - Alzheimer - Parkinson - Enfermedad de Huntington - Esclerosis múltiple - Esclerosis lateral amiotrófica - Enfermedad de Kennedy
Diabetes tipo 2
Artritis
Enfermedades cardiovasculares
Osteoporosis
Alteraciones respiratorias

Tabla 1: principales enfermedades asociadas al envejecimiento

RESTRICCIÓN CALÓRICA

La situación de todo ser vivo, incluido el ser humano, es el resultado de la interacción entre su individualidad y su entorno. La nutrición es considerada la más esencial de las necesidades humanas y la alimentación es, probablemente, el factor ambiental que más influye en el desarrollo y la función de los organismos.

La sociedad en la que vivimos va evolucionando y, aunque a principios del siglo pasado, cuando se hablaba de alimentación se pensaba en su disponibilidad y cantidad, ya que éstos eran escasos y la prioridad era poder conseguirlos. Actualmente, en nuestro entorno la situación ha cambiado de manera notable dado que disponer de alimentos ya no es una limitación y lo que preocupa es lo que comemos, cómo lo comemos y cuánto comemos. En este sentido, **la conducta alimentaria representa uno de los aspectos con importante repercusión directa o indirecta sobre la salud.**

La restricción calórica (RC) consiste en la administración de una dieta equilibrada y suficiente desde el punto de vista nutricional pero restringida desde el punto de vista del aporte calórico total, con el objetivo de mejorar la salud y retrasar el envejecimiento.

Desde el primer estudio realizado por McCay y colaboradores indicando que la RC aumentaba la longevidad máxima en ratas, se han realizado cientos de estudios que demuestran como la RC retrasa el envejecimiento en levaduras, peces, ratones, ratas y primates. En concreto, en estudios con ratas y ratones sometidos a una RC sin malnutrición se observó un retraso en el envejecimiento primario, que se entiende como un proceso inevitable, caracterizado por la disminución progresiva de la estructura del tejido y la función biológica que se produce con la edad, siendo independiente de enfermedad, estilo de vida y factores ambientales perjudiciales. (McCay et al., 2009)

En la tabla 2 se resumen algunos estudios realizados con diferentes especies. Estas investigaciones aplican un 40% de RC y muestran a largo plazo una disminución significativa de la tasa de generación de ROS y la fuga de radicales libres de la mitocondria.

Tabla 2

Estudios en levaduras y animales

- Levaduras

Los experimentos con la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, han proporcionado la primera prueba del efecto de la RC en la especie. El papel de la hormesis (respuesta al estrés moderado) en la vida útil de la levadura, se explica con el descubrimiento de las enzimas sirtuinas, en concreto con SIR2, un factor conservador de longevidad e implicado en la respuesta a RC. El nombre de SIR2 significa "regulador silencioso" porque la enzima cataliza la desacetilación de histonas, silenciando la cromatina al ser estructuralmente menos accesible, lo que reduce la expresión génica.

El investigador Lenny Guarente y su equipo demostraron que en levaduras el aumento de la esperanza de vida como consecuencia de una dieta con RC necesita la activación del gen Sir2 y de la coenzima NAD+. Además, varias sirtuinas actúan en reacciones implicadas en el aplazamiento de las enfermedades relacionadas con la edad, ya sea por la disminución de las reacciones mediadas por ROS, o mediante el aumento de los mecanismos de defensa a nivel del genoma. (Guarente and Picard, 2005)

- Monos Rhesus

La longevidad de los monos Rhesus (*Macaca Mulatta*) o esperanza de vida se puede estimar en 20 años, alcanzando posiblemente 40 o más. Estudios han demostrado que la RC protege contra el desarrollo de resistencia a insulina y diabetes, mejora factores de riesgo para la arteriosclerosis, disminuye el nivel de triyodotironina, la tasa metabólica, la temperatura corporal, el daño oxidativo y los niveles de IGF-1 e IL-6, y retrasa la senescencia del sistema inmune.

- Humanos

Los estudios RC en humanos, aunque limitados, son muy valiosos, pues se han conseguido efectos saludables en diversos aspectos, como por ejemplo, mejoría de la función cardíaca y reducción de los factores de riesgo de aterosclerosis. Existen evidencias que afirman que la RC disminuye la producción de ROS mitocondrial y por consiguiente las lesiones oxidativas de los diferentes componentes celulares (ADN, lípidos, carbohidratos y proteínas).

La RC es una intervención difícil de aplicar en seres humanos debido a múltiples factores, desde riesgo de malnutrición hasta la extrema dificultad de modificar hábitos nutricionales en cuanto a cantidad de ingesta.

Un ejemplo de RC en seres humanos es el caso de los **centenarios de Okinawa**. La RC ha sido y es un hecho importante en la vida para muchas poblaciones humanas a lo largo de la historia, y no es de extrañar que todavía lo sea, sobre todo entre los pobres más pobres. No obstante, estos experimentos naturales por lo general no son fuente fiable de información ya que la mayoría de las dietas son muy bajas en calorías e incluso deficitarias en nutrientes esenciales, acompañadas de una alta prevalencia de enfermedades infecciosas agudas y crónicas. Una excepción, es el caso de la vieja generación de okinawenses que, a causa de la pobreza, su ingesta calórica fue severamente restringida. A pesar de todo, las medidas de salud pública y la calidad de la dieta en Okinawa eran suficientes para evitar deficiencias nutricionales y enfermedades infecciosas. Es cautivante la relación de los

posibles efectos de la RC en la longevidad de esta población. Hay más personas centenarias por cada 100.000 personas en Okinawa que en otras partes del mundo, incluyendo los Estados Unidos y Europa Occidental. Todo esto, sitúa a los centenarios de Okinawa como un claro ejemplo de evidencia sobre cómo la RC puede retardar el envejecimiento (Kagawa, 1978).

Estudio CALERIES

El estudio llamado CALERIES (Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Calorie Intake) es un programa de investigación que involucra a tres centros de investigación y uno de coordinación en EEUU.

La fase 1 de CALERIES consistió en tres estudios piloto para determinar si una investigación de los efectos a largo plazo de la RC en seres humanos que viven en libertad es factible, para la obtención de datos preliminares sobre las respuestas de adaptación a RC.

El primer estudio llevado a cabo por la Universidad de Tufts (Estudio A) consistió en RC de 10% y 30% durante 12 meses en mujeres y hombre sanos y con sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m2) entre 24 y 42 años de edad. El estudio del Centro de Investigación Biomédica de Pennington (Estudio B) consistió en 6 meses de RC del 25% en mujeres y hombres entre 25 y 50 años con sobrepeso sin enfermedad. La Universidad de Washington (Estudio C) analizó RC del 20% durante 12 meses en mujeres y hombres sanos con sobrepeso entre 50 y 60 años de edad.

Los resultados de los estudios dieron lugar a una reducción significativa de peso corporal y masa grasa, y un leve descenso de masa magra. En el estudio A, los individuos sometidos a 30% de RC mostraron pérdida de peso y masa grasa mayor, que los individuos con una RC del 10% (25). En el estudio B de la fase 1 de CALERIES, a los 6 meses de RC se observó una disminución del 10% en el peso corporal, y una disminución significativa en la temperatura corporal, el gasto energético en 24hrs, los niveles de triyodotironina (T3), la masa corporal, la masa magra, el tejido adiposo visceral, el tejido adiposo subcutáneo, el tamaño de las células grasas, la grasa intrahepática y la insulina en ayunas, así como una mejora en la sensibilidad a la insulina (Heilbronn, 2006). En el estudio C de la fase 1 de CALERIES los resultados tras 12 meses de RC mostraron una disminución del 10,7% en el peso corporal con una disminución en el IMC de 27,2±0,6 a 24,4±0,6 kg/m2. Además, disminuyeron significativamente la masa total de grasa corporal, la masa magra, la masa de grasa visceral, la masa de grasa abdominal subcutánea, la leptina, la insulina en ayunas, y las áreas de glucosa e insulina bajo la curva de tolerancia oral a la

glucosa, mientras que el índice de sensibilidad a la insulina aumentó en respuesta a la RC.

Los participantes de los estudios de la fase 1 de CALERIES inicialmente tenían un IMC en rango de sobrepeso moderado y como se observa al final del estudio su IMC es de peso normal. Esto demuestra que la RC es factible en seres humanos que viven en libertad, permitiendo una mejora en la salud y en la prevención del desarrollo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento (Martin et al., 2011).

SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es un complejo sistema de mecanismos superpuestos que el ser humano posee para defenderse de los agentes patógenos que le causan daño. Contamos con tres sistemas principales de defensa: las barreras físico-químicas, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

La primera línea de defensa la constituyen las barreras físico-químicas, entre las que podemos mencionar a la piel, las mucosas, enzimas y proteínas, tos, estornudos, vómito y diarrea, entre otras.

Si esta primera línea de defensa falla, entra en acción el sistema inmune innato, el cual desencadena una serie de reacciones químicas y biológicas para atacar al invasor. **La principal forma de defensa del sistema inmune innato es la inflamación**, la cual involucra aumento de temperatura y aumento en la irrigación sanguínea hacia el área afectada, llevando consigo las diferentes células que el organismo produce con este fin (macrófagos, citoquinas y quimioquinas, entre otras).

La última línea de defensa la constituye el sistema inmune adquirido, el cual se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales: respuesta inmune humoral, donde los linfocitos B juegan un papel predominante; y respuesta inmune celular, donde los linfocitos T son las células fundamentales.

INFLAMACIÓN EN EL CEREBRO

El sistema nervioso central (SNC) es considerado un órgano inmune privilegiado, dada la existencia de su barrera hematoencefálica (BHE), que interviene en el paso de células inflamatorias y mediadores químicos entre los capilares sanguíneos al parénquima cerebral. En la actualidad se cuestiona el grado de aislamiento del SNC mediante la BHE. Se conoce la activación del sistema inmune y se ha descrito la presencia de un número muy reducido de linfocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes sanos. Existen en el

SNC células inflamatorias propias en la microglía y los macrófagos, los cuales están involucrados en la recepción y propagación de información inflamatoria. En los últimos años se ha descrito que el sistema inmune y el proceso inflamatorio participan de forma activa en la pérdida neuronal descrita en enfermedades del SNC agudas (infarto cerebral) y crónicas (esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer) (Perry, 1998).

La respuesta inflamatoria en el SNC está dada por la activación de las células de la microglía y astrocitos, expresión de mediadores inflamatorios, con una invasión controlada de células inflamatorias periféricas. Este proceso podría estar facilitado por la rápida inducción de la expresión de mediadores inflamatorios, como las **citoquinas y prostaglandinas** que regulan las moléculas de adhesión y aumentan la permeabilidad de la BHE, promoviendo el paso de células inflamatorias periféricas, con la consecuente liberación de moléculas potencialmente tóxicas para las neuronas cerebrales.

Las moléculas pro-inflamatorias son las que promueven la inflamación y las antiinflamatorias las que detienen la inflamación, y promueven la reparación de los tejidos. Los dos tipos son necesarios y deben estar en equilibrio para mantener la salud. Cuando se produce un exceso de moléculas pro-inflamatorias y una falta de antiinflamatorias de forma persistente, se inflaman los tejidos de forma succínica o clínica, y el tejido no se repara: exceso de inflamación persistente o **inflamación crónica**, conduciendo a patologías crónicas.

RESPUESTA INFLAMATORIA CELULAR

El SNC tiene células inflamatorias propias (microglía y macrófagos) que tienen una función importante en la recepción y difusión de las señales inflamatorias. La microglía es una población celular receptiva con un claro papel de “vigilancia inmune” del sistema nervioso. En el cerebro adulto la microglía se encuentra en reposo y posee una morfología ramificada capaz de monitorizar el ambiente cerebral, compartiendo muchas propiedades con los macrófagos. Cuando la microglía se activa pasa de tener función de vigilancia inmune a funciones de fagocitosis (función común a todos los macrófagos), producción de citoquinas inflamatorias y presentación de antígenos en presencia de un estímulo inmune. Procesos asociados al envejecimiento, o a una enfermedad neurológica, pueden provocar cambios en el microambiente, donde la microglía sea más reactiva a un estímulo inmune.

En respuesta al daño cerebral, la microglía se activa rápidamente y secreta una amplia gama de mediadores inflamatorios. También es función de la microglía la liberación de factores tróficos (comunicación intercelular) y antiinflamatorios.

Los astrocitos también expresan mediadores inflamatorios. Participan en la inflamación, expresando moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas estimuladoras para desarrollar una respuesta Th2 (células colaboradoras). Los astrocitos pueden secretar moléculas inflamatorias, como citoquinas y quimioquinas y expresar proteínas como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Los astrocitos activados y los mediadores que segregan tienen un rol fundamental en el daño celular neuronal.

En resumen, la inflamación se caracteriza por la acumulación de células y mediadores inflamatorios en el cerebro. Los fagocitos periféricos, los linfocitos T, las células *natural killer* (NK) y los leucocitos polimorfonucleares secretan citoquinas y pueden contribuir a la inflamación en el cerebro. Junto con la microglía, los leucocitos procedentes de la sangre periférica son las células inflamatorias más activas, que se acumulan en el tejido cerebral, conduciendo al daño por inflamación.

MEDIADORES INFLAMATORIOS

Citoquinas: Así se denomina a más de 100 péptidos diferentes desde el punto de vista genético y estructural, que actúan mediante la unión a receptores específicos de la superficie celular. Las citoquinas son sintetizadas por diferentes tipos celulares, y reciben diferentes nombres: linfocinas si son secretadas por linfocitos y monocinas si son producidas por macrófagos. Muchas citoquinas comparten funciones, ya que actúan sobre diferentes tipos de células. Poseen vida media corta y actúan de forma paracrina y endocrina. La mayoría de las reacciones inflamatorias son mediadas por citoquinas. En el cerebro existen muchos tipos celulares capaces de secretar citoquinas (microglía, astrocitos, células endoteliales y neuronas). Las citoquinas circulantes están involucradas en la inflamación cerebral.

Las principales citoquinas que actúan en el proceso de inflamación son: interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y factor de crecimiento transformante beta (TGF β), que son proinflamatorias, y dentro de las antiinflamatorias la interleuquina 10 (IL-10). (Cuenca-Lopez, et al, 2010)

Interleuquina-1: La IL-1 es una citoquina producida principalmente por macrófagos activados, monocitos y células dendríticas. Se produce como respuesta a procesos infecciosos o en cualquier tipo de lesiones o estrés. La IL-1 se libera en respuesta a FNT-α. Se ha correlacionado el aumento de los niveles de IL-1 con el aumento del volumen del infarto (la IL-1 es un fuerte pirógeno que facilita el aumento de la temperatura corporal).

Interleuquina 6: La IL-6 es una glucoproteína secretada por macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por IL-1 y aumenta en respuesta al TNF-α. Como función activa la formación de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B. La IL-6 puede contribuir al daño provocado por la inflamación en el cerebro, y está implicada en la regulación de la apoptosis neuronal. Los niveles elevados de IL-6 podrían ser un buen indicador de deterioro neurológico temprano, y niveles elevados de IL-6 se asocian a un mal pronóstico.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α): El TNF-α es una sustancia química del grupo de las citoquinas proinflamatorias que es liberada por células del sistema inmune. En el SNC esta citoquina constituye el principal mediador de inflamación, que induce una cascada de eventos celulares que culminan con la muerte neuronal. El TNF- α posee una variedad de funciones implicadas en la defensa inmunitaria, homeostasis celular y protección frente a varios tóxicos neurológicos.

Factor de crecimiento transformante beta (El TGF-β): El TGF-β participa en la regulación de procesos como la proliferación y la diferenciación celular, y desempeña un papel importante en la inmunidad, el cáncer, las enfermedades cardíacas y la diabetes. Se ha propuesto que el TGF-β podría ejercer efecto neuroprotector mediante un bloqueo de la apoptosis y está presente en la fase de recuperación de algunas enfermedades del SNC. El TGF-β controla la proliferación y la diferenciación celular de la mayoría de las células; además modula la angiogénesis, facilitando procesos de neurorreparación, incluyendo procesos de neurogénesis y sinaptogénesis.

Interleuquina 10: La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria secretada por linfocitos y monocitos. Actúa mediante la inhibición de los efectos de IL-1 y TGF-β mediante la supresión de la expresión y de la activación de sus receptores.

Quimiocinas: Las quimiocinas son un tipo de citoquinas que regulan el tráfico leucocitario, modulan la quimiotaxis y la activación celular, por lo que desempeñan un rol importante en los procesos de inflamación del SNC, en la comunicación celular y en el reclutamiento de células inflamatorias. Algunas quimiocinas actúan también como moléculas señalizadoras que regulan la actividad de la microglía.

Ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa (COX), o prostaglandina-endoperóxido sintasa, es una enzima que cataliza la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Se conocen dos isoformas de COX: COX1 y COX2. La COX1 se expresa en la microglía y los leucocitos durante el daño cerebral. La COX2 se expresa en neuronas excitatorias y se

encuentra regulada por variados estímulos, mediadores inflamatorios y mitógenos.

Óxido nítrico: El óxido nítrico (ON) es una importante molécula de señal involucrada en procesos fisiológicos como la comunicación neuronal, la defensa del huésped y la regulación de la presión arterial. Es vasodilatador.

RESTRICCIÓN CALÓRICA E INFLAMACIÓN EN EL CEREBRO

La inflamación crónica se define como un bajo grado de respuesta inmuno-inflamatorio no resuelto asociado con daños en los tejidos y los órganos, que comúnmente se observa con el envejecimiento (Schottenfeld y Beebe-Dimmer, 2006), y se considera un factor de riesgo importante que subyace a las enfermedades relacionadas con la edad como la aterosclerosis , artritis, cáncer, osteoporosis, demencia, enfermedades cardiovasculares, la obesidad y el síndrome metabólico (Chung et al , 2009).

Un creciente número de evidencias sugieren que la desregulación del sistema inmune con la edad y el deterioro del equilibrio redox durante el envejecimiento son causas importantes de la inflamación crónica (Chung *et al*, 2006, 2009). El equilibrio redox alterado se genera principalmente por el efecto de los sistemas de defensas anti-oxidantes debilitados (superóxido dismutasa (SOD), el glutatión (GSH), y la tiorredoxina (Trx), junto con la producción continua de especies reactivas (RS) incluyendo ROS (radical superóxido $^{\cdot}O_2^-$, radical hidroxilo (OH), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y especies reactivas de nitrógeno (RNS: óxido nítrico reactivo y peroxinitritos)). De hecho, los niveles más altos de las citoquinas pro-inflamatorias IL-1β, TNF, IL-6 y enzimas inflamatorias asociadas tales como la ciclooxigenasa (COX) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), así como la persistencia del infiltrado inflamatorio de los macrófagos, linfocitos y células plasmáticas en los tejidos observados en el envejecimiento y la inflamación crónica, se han relacionado con el desequilibrio redox (es decir, el estrés oxidativo) inducido por acumulación de especies reactivas (Kim *et al*, 2002).

Son muchas las investigaciones que respaldan las propiedades antioxidantes y anti-inflamatorios, así como los efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina a través de RC, utilizando principalmente modelos animales (Fontana, 2009). Es de destacar que los efectos anti-inflamatorios de RC, en lugar de ser simplemente un mecanismo pasivo vinculado a la reducción de los estímulos inflamatorios tales como RS, también pueden ejercer acciones activas y positivas sobre los productos metabólicos, hormonales y de expresión de genes que reprimen las vías de inflamación en varios tipos de tejidos, incluyendo el hígado, corazón, músculo, tejido adiposo

blanco, tejido neural, riñón y colon, entre otros (Matsuzaki *et al*, 2001; Lamas *et al*, 2003; Clement *et al*, 2004; Higami*et al*, 2004).

Por lo tanto, mientras que la expresión de genes que codifican proteínas con propiedades anti-inflamatorias, tales como inhibidor de NFkB alfa (NFKBIA), inhibidor tisular de metaloproteinasas3 (TIMP3), y los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs), se han mejorado por RC (Sung et *al* , 2004 ; Swindell, 2009), los genes pro-inflamatorias tales como TNF, IL-6, COX-2, e iNOS parecen ser inhibidos (Higami *et al* , 2006 ; Jung *et al*, 2009).

En los epígrafes siguientes vamos analizar la relación de la restricción calórica y la inflamación en el cerebro en patologías neurodegenerativas concretas.

RESTRICCIÓN CALÓRICA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La inflamación está involucrada en múltiples mecanismos patológicos asociados al envejecimiento y al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA). Los cerebros de los pacientes con EA presentan con frecuencia las placas seniles y ovillos neurofibrilares formados, respectivamente, por fragmentos β-amilodes (Aβ) desprendidos de la PPA (proteína precursora amiloide) y por formas hiper-fosforiladas de la proteína Tau asociada a los microtúbulos, junto con un mayor desequilibrio oxidativo y la disfunción mitocondrial.

Estudios clínico-patológicos y de neuroimagen muestran que la inflamación y activación microglial preceden al daño neuronal, y que el estrés oxidativo es previo a la citopatología de la EA. La interleucina-1β (IL-1β), el factor de crecimiento transformante-β (TGF- β) y la ciclo-oxigenasa inducible (COX-2) cerebrales están elevadas en la EA. Evidencias epidemiológicas y modelos experimentales muestran que las condiciones pro-inflamatorias promueven el desarrollo de EA, mientras que el tratamiento anti-inflamatorio crónico modifica la incidencia de la EA.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, no sería la acumulación del característico fragmento Aβ, sino la respuesta inflamatoria al Aβ, la responsable del daño neuronal. Si bien la inflamación puede ser neuroprotectora en sus estadios tempranos, la incapacidad de resolver el estímulo activante puede resultar en una respuesta inflamatoria crónica y lesiva. La sobre-activación microglial subsiguiente es letal, induciendo la liberación de citoquinas. La glía que rodea las placas amiloideas, o la que es expuesta al Aβ in vitro, secreta moléculas pro-inflamatorias incluyendo factor de

necrosis tumoral-α, (TNF-α), IL-1β, o la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y eicosanoides.

Estas moléculas pueden potenciar la neurodegeneración al aumentar la sensibilidad neuronal a los radicales libres. La óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) aumenta en la neuroinflamación y está elevada en la EA, favoreciendo la degeneración neuronal fundamentalmente por daño mitocondrial. Además de su citotoxicidad, TNF-α, TGF-β1 e IL- 1β también estimulan la síntesis y procesamiento amiloidogénico de la proteína precursora amiloide (APP).

El Aβ también tendría un papel en la función y patología sináptica, pudiendo inducir su degeneración al promover la liberación de neurotransmisores excitatorios, aumentando el calcio intracelular y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por otro lado, las citoquinas también afectan la regulación sináptica. Los efectos son variables dependiendo de la concentración de citoquinas y de factores ambientales. Mientras IL-1β participa en mecanismos de memoria en condiciones fisiológicas, a concentraciones elevadas altera la memoria y la plasticidad neuronal, induciendo depresión sináptica.

Se observa mejoría en diferentes modelos de ratones con EA sometidos a RC. Se promueve una disminución de β-amiloide y tau hiperfosforilada en el cerebro. La evidencia apunta a un posible papel de SIRT1 en los efectos beneficiosos de RC en los modelos de EA. En los ratones p25-CK, una cepa de ratón que muestra características similares a la EA, los niveles de SIRT1 se incrementan y la estimulación de SIRT1 por el resveratrol o inyección con lentivirus SIRT1 protege contra la muerte neuronal (Kim et al., 2007). Asimismo, la RC al 30% durante 3 meses aumentó aún más la concentración de SIRT1 en el cerebro, retrasó el inicio de la enfermedad y se mantiene la función sináptica (Graff et al., 2013). El aumento de los niveles de SIRT1 o la activación de SIRT1 farmacológicamente con NAD^+ *in vitro* también parece aumentar la actividad α-secretasa y disminuir la deposición β-amiloide en cultivos primarios de neuronas de ratones Tg2576, otro modelo de ratón de EA (Qin, 2006).

RESTRICCIÓN CALÓRICA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es la segunda causa más importante de discapacidad en los adultos jóvenes (Benito-León 1998, 2011). La falta de un tratamiento curativo y su progresión hace que tanto pacientes como cuidadores estén continuamente adaptándose a los múltiples reveses de la enfermedad y sufran, por consiguiente, un progresivo deterioro en su calidad de vida relacionada con la salud. Pese a que la EM se considere una enfermedad inflamatoria autoinmune del SNC, los factores genéticos y ambientales parecen

tener también un papel importante para su desarrollo. La dieta podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EM. En los últimos años hay una tendencia, con un cierto grado de éxito, de distintas terapias alternativas que, en la mayoría de los casos, incluyen una dieta determinada o suplementos dietéticos (Schwartz, 1999).

La RC podría mejorar la EM por un posible efecto antioxidante, antiinflamatorio y neuroprotector (Piccio et al, 2008). En un modelo de encefalitis alérgica experimental, se sometió a RC a un grupo de ratones de cinco semanas de vida y se halló que, en estos, la inflamación, la desmielinización y el daño axonal fue mucho menos grave. Se asoció dicha RC con un aumento de la concentración en el plasma de corticosterona (el glucocorticoide más abundante en los ratones) y adiponectina. Los glucocorticoides tienen efectos inhibitorios en el sistema inmune y en la expresión de genes inflamatorios (Adcock et al., 2004)

La IL-6 disminuye con la RC; esta interleuquina aumenta de modo importante en las fases agudas y en la inducción de la EAE (Okuda et al., 1998). La adiponectina es una enzima sensibilizadora de la insulina producida por los adipocitos (Yamauchi et al., 2001) y, también tiene poder antiinflamatorio, ya que reduce los niveles de TNF-α y de IL-6 (Fantuzzi, 2005).

RC también disminuye los niveles de leptina. Esta hormona, secretada por los adipocitos, disminuye con el ayuno y aumenta con la sobreingesta. Además, promueve la diferenciación de los linfocitos T y de los Lth (cooperadores o “helper”), e induce la producción de citoquinas proinflamatorias (Matarese et al., 2005)

RESTRICCIÓN CALÓRICA E ISQUEMIA CEREBRAL

La isquemia cerebral es la reducción del flujo sanguíneo cerebral hasta niveles que son insuficientes para mantener el metabolismo necesario para la normal función y estructura del cerebro llegando a producir la muerte. Es causada por una interrupción de sangre al cerebro, que en la mayoría de los casos se debe a uno obstrucción de los vasos que irrigan el cerebro, principalmente la arteria cerebral media.

Durante la isquemia, la falta de oxígeno afecta la fosforilación oxidativa y mantiene las proteínas de la cadena de transporte de electrones en un estado reducido. Tras la revascularización, el oxígeno se restaura y mediante la interacción con estas proteínas reducidas promueve una explosión de la producción de ROS, que media la lesión. Además, también se generan ROS en el citoplasma y la membrana plasmática por medio de la xantina oxidasa, NOS y NADPH oxidasa (Manzanero, Santro and Arumugam, 2013).

La mayoría de los cambios sistémicos inducidos por RC son la disminución de la inflamación y la mejora del metabolismo de la glucosa, los cuales son potencialmente favorables contra el ACV. RC reduce el tamaño del infarto y mejora la recuperación de los ratones sometidos a oclusión arterial cerebral media, un modelo animal común para el ACV humano (Arumugam et al., 2010).

Los efectos positivos de RC sobre la inflamación y su impacto en el pronóstico del ACV son notables. Por un lado, bajos niveles basales de citoquinas inflamatorias en la circulación disminuyen la susceptibilidad a los ACV (Chiba and Ezaki, 2010). Por otro lado, RC y el ayuno intermitente suprimen la sobreproducción de citoquinas inflamatorias, comunes después de un ACV isquémico, que, en cierta medida, empeoran el pronóstico del ACV (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009). La SIRT1 y su papel inhibitorio sobre NFkB podrían tener mucho que ver con los bajos niveles de transcripción de los marcadores inflamatorios observados después del ACV en los organismos con RC. Además, el mediador mTOR tiene un papel importante en la inhibición de la autofagia y la inflamación. La inhibición de mTOR tiene un gran efecto en la supresión de la inflamación, y de hecho la rapamicina, un fármaco derivado del mTOR, tiene un fuerte efecto inmunosupresor que se utiliza para minimizar el rechazo de trasplantes. La inhibición de mTOR promueve el crecimiento y proliferación celular, producción y señalización de citoquinas, esenciales para una respuesta inmune eficaz (Alirezaei, Kemball and Whitton, 2010).

CONCLUSIONES

La restricción calórica ha demostrado tener efectos beneficiosos en el proceso de envejecimiento en las diferentes especies, desde organismos invertebrados hasta vertebrados, incluyendo los seres humanos. Se han demostrado sus efectos en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la esclerosis múltiple o la isquemia cerebral, las cuales cursan con procesos de neuro-inflamación progresiva.

Sin embargo, los mecanismos que subyacen a la RC para generar estos efectos positivos no están claramente identificados. Por consiguiente, muchos investigadores buscan activamente compuestos o sustancias que imiten la eficiencia de la RC para lograr la extensión de una vida sana. Un ejemplo es el resveratrol, compuesto fenólico que se encuentra en las uvas. Varios estudios demuestran sus efectos sobre el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades incluyendo las neurodegenerativas como el Alzheimer. El resveratrol presenta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, y activantes de la SIRT 1.

¿Vamos a vivir más o con mejor salud si somos capaces de mantener una restricción calórica durante nuestra vida? No lo podemos asegurar, pero las investigaciones nos animan a intentarlo.

REFERENCIAS

Adcock, I. (2004). Glucocorticoids: Effects on Gene Transcription. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1(3), 247-254.

Alirezaei, M., Kemball, C. and Whitton, J. (2010). Autophagy, inflammation and neurodegenerative disease. *European Journal of Neuroscience*, 33(2), 197-204.

Arumugam, T., Phillips, T., Cheng, A., Morrell, C., Mattson, M. and Wan, R. (2010). Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Annals of Neurology*, 67(1), 41-52.

Benito-León, J. (2011). Are the Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis Changing? *Neuroepidemiology,* 36(3), 148-149.

Benito-León, J., Martin, E., Vela, L., Villar, M., Felgueroso, B., Marrero, C., Guerrero, A. and Ruiz-Galiana, J. (1998). Multiple sclerosis in Móstoles, central Spain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 98(4), 238-242.

Chiba, T. and Ezaki, O.(2010). Dietary restriction suppresses inflammation and delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 399(1), 98-103.

Chung HY, Cesari M, Anton S *et al* (2009). Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 8,18–30.

Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP (2006). The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal* 8: 572–581.

Clement K, Viguerie N, Poitou C *et al* (2004). Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J* 18: 1657–1669.

Cuenca-Lopez MD, Brea D, Segura T, Galindo MF, Anton-Martinez D, Aguila J, et al. (2010). La inflamación como agente terapeútico en el infarto cerebral: respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios. *Revista Neurol,* 50, 349-359.

Fantuzzi G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115, 911-920.

Fontana L (2009). Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. *Exp Gerontol* 44: 41-45.

Graff, J., Kahn, M., Samiei, A., Gao, J., Ota, K., Rei, D. and Tsai, L. (2013). A Dietary Regimen of Caloric Restriction or Pharmacological Activation of

SIRT1 to Delay the Onset of Neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, 33 (21), 8951-8960.

Guarente, L. and Picard, F. (2005). Calorie Restriction- the SIR2 Connection. *Cell*, 120(4), 473-482.

Harman, D. (1956). Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298-300.

Higami Y, Barger JL, Page GP *et al* (2006). Energy restriction lowers the expression of genes linked to inflammation, the cytoskeleton, the extracellular matrix, and angiogenesis in mouse adipose tissue. *J Nutr* 136: 343–352.

Higami Y, Pugh TD, Page GP, Allison DB, Prolla TA, Weindruch R (2004). Adipose tissue energy metabolism: altered gene expression profile of mice subjected to long-term caloric restriction. *FASEB J* 18: 415–417.

Jung KJ, Lee EK, Kim JY *et al* (2009). Effect of short term calorie restriction on pro-inflammatory NF-kB and AP-1 in aged rat kidney.*Inflamm Res* 58: 143–150.

Kagawa, Y. (1978). Impact of westernization on the nutrition of Japanese: Changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Preventive Medicine*, 7(2), 205-217.

Kim, D., Nguyen, M., Dobbin, M., Fischer, A., Sananbenesi, F., Rodgers, J., Delalle, I., Baur, J., Sui, G., Armour, S., Puigserver, P., Sinclair, D. and Tsai, L. (2007). SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*, 26(13), 3169-3179.

Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, Cho CG, Choi JS, Chung HY (2002). Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging. *Mech Ageing Dev* 123: 1589–1595.

Kim, S., Kaminker, P. and Campisi, J. (2002). Telomeres, aging and cancer: In search of a happy ending. *Oncogene*, 21(4), 503-511.

Kirkwood, T. (2005). Understanding the Odd Science of Aging. *Cell*, 120 (4), 437-447.

Lakhan, S., Kirchgessner, A. and Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, 7(1),97.

Lamas O, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, Marti A (2003). NF-kappa B-binding activity in an animal diet-induced overweightness model and the impact of subsequent energy restriction. *Biochem Biophys Res Commun* 311: 533-539.

Manzanero, S., Santro, T. and Arumugam, T. (2013). Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: Sources and contribution to cell injury. *Neurochemistry International*, 62(5), 712-718.

Martin, C., Das, S., Lindblad, L., Racette, S., McCrory, M., Weiss, E., DeLany, J. and Kraus, W. (2011). Effect of calorie restriction on the free-living physical activity levels of nonobese humans: results of three randomized trials. *Journal of Applied Physiology*, 110(4), 956-963.

Matarese, G., Moschos, S. and Mantzoros, C. (2005). Leptin in Immunology. *The Journal of Immunology*, 174(6), 3137-3142.

Matsuzaki J, Kuwamura M, Yamaji R, Inui H, Nakano Y (2001). Inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed in 40% energy-restricted mice. *J Nutr* 131: 2139–2144.

McCay, C., Maynard, L., Sperling, G. and Barnes, L. (2009). The journal of nutrition: retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories. *Nutrition Reviews*, 33(8), 241-243.

Medvedev, Z. (1990). An attempt at a rational classification of theories of ageing. B*iological Reviews*, 65(3), 375-398.

Okuda, Y. (1998). IL-6-deficient mice are resistant to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis provoked by myelin oligodendrocyte glycoprotein. *International Immunology*, 10(5), 703-708.

Perry V.H. (1998). A revised view of the central nervous system microenvironment and major histocompatibility complex class II antigen presentation. *J.Neuroimmunol,* 90, 113-121.

Piccio, L., Stark, J. and Cross, A. (2008). Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(4), 940-948.

Qin, W. (2006). Neuronal SIRT1 Activation as a Novel Mechanism Underlying the Prevention of Alzheimer Disease Amyloid Neuropathology by Calorie Restriction. *Journal of Biological Chemistry*, 281(31), 21745-21754.

Sahin, (2011). Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470 (7334), 359-365.

Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J (2006). Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 56: 69-83.

Schwartz, C., Laitin, E., Brotman, S. and LaRocca, N. (1999). Utilization of unconventional treatments by persons with MS: Is it alternative or complementary? *Neurology*, 52(3), 626-626.

Sung B, Park S, Yu BP, Chung HY (2004). Modulation of PPAR in aging, inflammation, and calorie restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59: 997–1006

Swindell WR (2009). Genes and gene expression modules associated with caloric restriction and aging in the laboratory mouse. *BMC Genomics* 10: 585.

Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, and Hara K. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med,* 7, 941-946.

APÉNDICE

ABSTRACTS

Anti-inflammatory action of dietary fish oil and calorie restriction.

Kim, Y., Kim, H., No, J., Chung, H. and Fernandez, G. (2006). Anti-inflammatory action of dietary fish oil and calorie restriction. *Life Sciences*, 78(21), 2523-2532.

La inflamación, los mediadores inflamatorios, la ciclooxigenasa (COX-2), y óxido nítrico inducible (iNOS) influyen en el estado oxidativo relacionado con la edad. Para investigar el efecto del aceite de pescado en la dieta (FO) y la restricción calórica (RC) en el estado inflamatorio relacionado con el estrés oxidativo con la edad, ratones F1 (B / W) fueron alimentados desde los 4 a los 9 meses fueron sometidos a una dieta baja en calorías (60% de la ingesta ad libitum). Se midieron el estado oxidativo y marcadores inflamatorios clave: TBARS, xantina oxidasa (XOD) -derivado generación de superóxido, y PGE2 y LTB4 producción. Expresiones de COX-1, COX-2, y el ARNm de iNOS. Los resultados muestran que la ingesta de aceite de pescado y RC individualmente y en conjunto suprimen los aumentos relacionados con la edad en la peroxidación lipídica y la generación de superóxido. También se encontraron efectos inhibidores de FO de la dieta y RC para la expresión de iNOS y expresión de COX-2, que posteriormente condujo a la supresión de PGE2 y LTB4. Llegan a la conclusión de que los efectos beneficiosos de la alimentación FO y RC son sinérgicos en la mejora de la nefritis relacionada con la edad de los ratones B/W mediante la supresión de la COX-2 e iNOS, generación de especies reactivas y mediadores proinflamatorios.

The Role of Steroid Hormones in the Modulation of Neuroinflammation by Dietary Interventions

Vasconcelos, A., Cabral-Costa, J., Mazucanti, C., Scavone, C. and Kawamoto, E. (2016).The Role of Steroid Hormones in the Modulation of Neuroinflammation by Dietary Interventions. *Frontiers in Endocrinology*, 7

Las hormonas esteroides, tales como hormonas sexuales y glucocorticoides, se ha demostrado que desempeñan un papel en diferentes procesos celulares en el SNC, que van desde el desarrollo neurológico a la neurodegeneración. Los factores ambientales, tales como la ingesta de calorías o la frecuencia de ayuno, también pueden tener un impacto en este tipo de procesos, lo que indica la importancia de los factores externos en el desarrollo y la preservación de un cerebro sano. El eje hipotálamo-pituitario-adrenal y actividad de los glucocorticoides juegan un papel en los procesos

neurodegenerativos, incluyendo en trastornos tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Las hormonas sexuales también se han demostrado para modular el funcionamiento cognitivo. La inflamación es una característica común en las enfermedades neurodegenerativas, y hormonas sexuales / glucocorticoides puede actuar para regular los procesos inflamatorios. El ayuno intermitente puede proteger al cerebro contra el deterioro cognitivo que es inducido por un estímulo inflamatorio. Por otra parte, la obesidad aumenta la susceptibilidad a la inflamación, mientras que los síndromes metabólicos, como la diabetes, están asociados con la neurodegeneración. Esta revisión se centra en cómo los factores ambientales, tales como la ingesta de calorías y el ayuno intermitente, actuando a través de su modulación de las hormonas esteroides, el impacto sobre la inflamación que contribuye a los procesos cognitivos y neurodegenerativos.

Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context

Ruiz-Núñez, B., Pruimboom, L., Dijck-Brouwer, D. and Muskiet, F. (2013). Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(7), 1183-1201.

Esta revisión, se centra en los cambios de estilo de vida, especialmente de los hábitos alimenticios, que están en la base de la inflamación crónica sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina y las enfermedades occidentales. Nuestra sensibilidad para desarrollar resistencia a la insulina se remonta a nuestro crecimiento rápido del cerebro en los últimos 2,5 millones de años. Una reacción inflamatoria pone en peligro las necesidades de glucosa de nuestro cerebro, causando diversas adaptaciones, incluyendo la resistencia a la insulina, la reasignación funcional de nutrientes ricos en energía y el cambio de la composición de lipoproteínas del suero. Esta última tiene por objeto la redistribución de los lípidos, la modulación de la reacción inmune, y la inhibición activa de transporte inverso del colesterol para la reparación de daños. Con la llegada de las revoluciones agrícola e industrial, hemos introducido numerosos factores desencadenantes inflamatorios en nuestro estilo de vida, que nos conducen a un estado de inflamación crónica que, finalmente conduce a enfermedades típicamente occidentales a través de una interacción entre nuestro sistema inmunológico y el metabolismo. Los factores desencadenantes subyacentes son una composición de microbianos dietéticos anormales, la insuficiente actividad física y el sueño, el estrés crónico y la contaminación ambiental. La perturbación de nuestro equilibrio inflamatorio/anti-inflamatorio se ilustra por los ácidos grasos y antioxidantes de la dieta. La disminución actual

de años sin enfermedad crónica es más bien debido a la "crianza" que "la naturaleza", ya que menos del 5% de las enfermedades son típicamente occidentales primarias atribuibles a factores genéticos.

Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications

De la Lastra, C. & Villegas, I. (2007). Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochm. Soc. Trans.*, *35*(5), 1156-1160. http://dx.doi.org/10.1042/bst0351156

El resveratrol se encuentra en varias plantas, incluyendo uvas, bayas y cacahuetes. También está presente en los vinos, especialmente en los vinos tintos. Durante los últimos años, sus propiedades biológicas han sido el foco de numerosas investigaciones *in vitro* e *in vivo*, dado que incluyen actividades principalmente antioxidantes y anti-inflamatorias, efecto de agregación anti-plaquetaria, anti-aterogénico de la propiedad, similar al estrógeno que promueve efectos de crecimiento, la actividad inhibidora del crecimiento, la inmunomodulación y la quimio-prevención.

Los resultados más recientes ofrecen interesantes indicaciones sobre el efecto de este compuesto sobre la duración de la vida de las levaduras y moscas, lo que implica el potencial de resveratrol como un agente anti-envejecimiento en el tratamiento de enfermedades humanas relacionadas con la edad. Sin embargo, dependiendo de la concentración de la fitoalexina y el tipo de célula, también se ha demostrado que el resveratrol puede exhibir propiedades pro-oxidantes, dando lugar a la rotura oxidativa del ADN celular en presencia de iones de metales de transición tales como cobre. Recientemente, se ha propuesto que una acción de tales pro-oxidante podría ser un mecanismo común para el cáncer y las propiedades quimiopreventivas de polifenoles vegetales. Este artículo tiene por objeto proporcionar información actualizada sobre las propiedades antioxidantes y pro-oxidantes del resveratrol y sus implicaciones clínicas.

Caloric restriction attenuates beta-amyloid neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease

Wang, J. (2005). Caloric restriction attenuates β-amyloid neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*.

Este estudio fue diseñado para explorar la posibilidad de que la restricción calórica (RC) pueda beneficiar a la enfermedad de Alzheimer (EA) mediante la

prevención de β-amiloide, fundamental para el inicio y la progresión de la enfermedad. Un régimen dietético de RC impide generación péptidos α y la deposición de placas neuríticas en el cerebro de un modelo de ratón de neuropatología de la EA a través de mecanismos asociados con la promoción de la actividad de alfa secretasa anti-amiloidogénica. Los resultados del estudio apoya la evidencia epidemiológica existente, indicando que la ingesta calórica puede influir en el riesgo para la EA y plantea la posibilidad de que RC puede ser utilizado en medidas preventivas destinadas a retrasar la aparición de la neuropatología de la EA amiloide.

Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1

Csiszar, A., Labinskyy, N., Jimenez, R., Pinto, J., Ballabh, P., & Losonczy, G. et al. (2009). Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: Role of circulating factors and SIRT1. *Mechanisms of Ageing And Development*, *130*(8), 518-527.

La disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación se asocian con el envejecimiento vascular y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La restricción calórica (RC) mitiga las condiciones asociadas con el envejecimiento, pero sus efectos sobre la disfunción vascular durante el envejecimiento siguen siendo poco definido. Para determinar si RC ejerce efectos vasoprotectores en el envejecimiento, se compararon ratas jóvenes y viejas alimentadas ad libitum (AL) y ratas F344 alimentadas con RC. El envejecimiento en Al-ratas se asoció con deterioro de la relajación inducida por acetilcolina, el estrés oxidativo vascular y el aumento de la actividad de NF-κβ. RC mejoró significativamente la función endotelial, la producción de ROS vascular atenuada, la actividad de NF- κβ inhibido y genes inflamatorios regulados.

Para dilucidar el papel de los factores circulantes en la mediación de los efectos vasoprotectores de RC, se determinó si los sueros obtenidos de animales RC puede tener efectos anti-oxidantes y anti-inflamatorios en las células endoteliales arteriales coronarias cultivadas (CAECs), imitando los efectos de la RC. En CAECs cultivaron en la presencia de TNF en suero AL suscitó el estrés oxidativo, la activación de NF- κβ y la expresión de genes inflamatorios. Por el contrario, el tratamiento de CAECs con suero RC atenúa la generación de ROS inducida por TNF-e impidió la activación de NF-κβ y la inducción de genes inflamatorios. RC ejerce efectos vasculares anti-oxidantes y anti-inflamatorios, que probablemente están mediados por factores circulantes, a través de una vía dependiente de SIRT1.

Dietary manipulation and caloric restriction in the development of mouse models relevant to neurological diseases

Schroeder, J., Richardson, J., & Virley, D. (2010). Dietary manipulation and caloric restriction in the development of mouse models relevant to neurological diseases. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis Of Disease*, *1802*(10), 840-846. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.04.007

Las manipulaciones de la dieta tales como aumentar el nivel de grasa o inducir resistencia a la insulina se ha demostrado que exacerban la patología en varios modelos animales de enfermedad neurológica. La restricción calórica, sin embargo, se ha demostrado que amplía el tiempo de vida de muchos organismos. El consumo de calorías reducido parece aumentar la resistencia de las neuronas al estrés intracelular y extracelular y, por lo tanto, mejora el fenotipo de comportamiento en modelos animales de enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer. Este artículo revisa la evidencia de una variedad de modelos de ratón donde la dieta es un factor de riesgo y que pueden contribuir de manera significativa al desarrollo de enfermedades neurológicas.

Neuronal dysfunction with aging and its amelioration

Ando, S. (2012). Neuronal dysfunction with aging and its amelioration. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, *88*(6), 266-282. http://dx.doi.org/10.2183/pjab.88.266

Este artículo se centra en el deterioro funcional de las sinapsis en el cerebro con el envejecimiento para entender los mecanismos subyacentes y mejorar los déficits. El primer intento fue desentrañar las funciones neuronales de gangliósidos de manera que los gangliósidos podrían ser utilizados para mejorar la actividad sináptica. El segundo intento fue obtener la plasticidad neuronal en animales de edad avanzada a través de la estimulación del medio ambiente enriquecido y la intervención nutricional. Los estímulos ambientales fueron revelados neuroquímicamente y morfológicamente para desarrollar las sinapsis que conducen a la función cognitiva mejorada. La restricción dietética como una intervención nutricional restauró la alteración del metabolismo de las membranas neuronales con el envejecimiento, proporcionando una posible explicación para el efecto de la longevidad de la RC. Estos resultados obtenidos con modelos animales de envejecimiento y demencia podrían beneficiar a personas con edad avanzada.

Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap

Murphy, T., Dias, G., & Thuret, S. (2014). Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap. *Neural Plasticity*, *2014*, 1-32. http://dx.doi.org/10.1155/2014/563160

Las intervenciones dietéticas han surgido como inductores eficaces del medio ambiente en la plasticidad del cerebro. Entre estas intervenciones dietéticas, aquí se destaca el impacto de la restricción calórica (RC: una reducción consistente de la ingesta total diaria de alimentos), el ayuno intermitente (la alimentación de cada dos días), y los suplementos de la dieta con polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) sobre los marcadores de la plasticidad cerebral en estudios con animales. Por otra parte, también se discuten los estudios epidemiológicos y de intervención que informen los efectos de la RC, y polifenoles en la dieta y los PUFA sobre el aprendizaje, la memoria y el estado de ánimo. En particular, se evalúa la brecha en la comprensión mecanicista entre los recientes hallazgos de los estudios en animales y estudios en humanos informando de que estos factores dietéticos pueden beneficiar la cognición, el estado de ánimo y la ansiedad, el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, con especial atención a la mejora de la plasticidad estructural y funcional marcadores en el hipocampo, como el aumento de la expresión de factores neurotróficos, la función sináptica y neurogénesis adulta. Por último, se discuten algunos de los obstáculos para el aprovechamiento de los efectos prometedores de la dieta sobre la plasticidad cerebral en estudios con animales en recomendaciones e intervenciones eficaces para promover la función saludable del cerebro en los seres humanos.

Estos datos refuerzan el concepto de traslación importante que la dieta, estilo de vida un factor modificable, tiene la capacidad de modular la salud y la función cerebral.

Aging and Neurodegeneration: A Tangle of Models and Mechanisms

Chakrabarti, S. & Mohanakumar, K. (2016). Aging and Neurodegeneration: A Tangle of Models and Mechanisms. *Aging And Disease*, *7*(2), 111.

La investigación sobre el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, especialmente las enfermedades neurodegenerativas se promueve rápidamente. Sin embargo, los resultados hasta ahora no han sido traducidos al beneficio real para los pacientes en términos de tratamiento o

diagnóstico de enfermedades degenerativas relacionadas con la edad, incluidos los del sistema nervioso central.

En lo que se refiere a la prevención del deterioro cognitivo durante el envejecimiento no patológico, solo se ha ofrecido la importancia de la restricción calórica y el ejercicio físico.

Sin embargo, en los últimos años a nivel experimental, ha sido posible identificar diversos mecanismos celulares y moleculares que están estrechamente asociadas con el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas. Estos incluyen el estrés oxidativo y la señalización redox alterado, disfunción mitocondrial, la inflamación y la expresión de genes alterados. Estas vías interdependientes median la senescencia celular y, a menudo, culminan en la muerte celular programada como apoptosis y la autofagia. En el contexto cerebral estos cambios se manifiestan clínicamente como deterioro cognitivo y neurodegeneración.