



PREVENCIÓN Y MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO

Inflamación y oxidación: factores predictivos y/o causales

Carlos Fernández-Viadero^{a,b,*}, Magdalena Jiménez-Sanz^c, Anzu Fernández-Pérez^b, Rosario Verduga Vélez^d y Dámaso Crespo Santiago^b

^a Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica Parayas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria, Santander, España

^c Unidad de Nutrición, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^d Áreas de Psicobiología y Educación para la Salud, Universidad Nacional de Enseñanza a Distancia (UNED), Cantabria, España

Palabras clave:

Inflamación
Estrés neuronal
Mediadores inflamatorios
Radicales libres de oxígeno

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 dichas anomalías del funcionamiento cerebral. La neuroinflamación desencadena daño a nivel neuronal mediante la presencia de citocinas 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 la producción de radicales libres de oxígeno, también originan efectos tóxicos en los cerebros envejecidos, en gran parte debido a la peroxidación lipídica y 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.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Inflammation and oxidation: predictive and/or causative factors

ABSTRACT

Brain ageing leads to a series of changes that reduce the processes of adaptation and response. These transformations can end in cognitive impairment and/or dementia. Although the cause of these changes is diverse, inflammation and oxidative stress explain some of the pathophysiological mechanisms of these anomalies of brain functioning. Neuroinflammation triggers neuronal injury through the presence of inflammatory cytokines and the activation of microglia through membrane receptors and nuclear activation factors. This neuroinflammatory phenomenon also affects neuron plasticity, altering the genesis and maintenance of long-term potentiation, leading to impairment of hippocampus-dependent memory. Oxidative stress and the production of free oxygen radicals also cause toxic effects in aged brains, largely due to lipid peroxidation and DNA damage. The identification of the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of these events could shed new light on possible therapeutic targets and offer strategies for the prevention of diseases related to brain ageing, cognitive impairment and dementia.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Inflammation
Neuronal stress
Inflammatory mediators
Free oxygen radicals

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cfdezviadero@ono.com (C. Fernández-Viadero).

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, lo que facilita 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 valores de citocinas pro- y antiinflamatorias¹.

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. Destaca la disminución del volumen cerebral y de la velocidad de procesamiento en las tareas de aprendizaje. Al mismo tiempo ocurren cambios microambientales celulares inducidos por el envejecimiento, como el aumento de la inflamación sistémica, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la degeneración de las neuronas y otras células cerebrales, y 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 parte debido al envejecimiento de la población mundial, así como a los cambios en el estilo de vida, que parecen ser los principales contribuyentes de esta mayor prevalencia². 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 EA³. 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 hipocámpal y de otras regiones cerebrales temporomediales. 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. 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 el cerebro de los pacientes con EA. Actualmente se reconoce que son los oligómeros $A\beta$ solubles ($A\beta O$), 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 ambiental, 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 cognitiva⁶.

Inflamación y microglía en el envejecimiento normal y patológico del sistema nervioso central

La inflamación es una respuesta inmune compleja a los estímulos nocivos, la infección, la lesión o la irritación. Se caracteriza por la infiltración y activación de las células inmunes y la posterior producción de citocinas proinflamatorias. 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 (*inflammaging*)⁷.

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 neurodegeneración⁸. 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 1910⁹, cuando Fischer describió lo que ahora se conoce como $A\beta$ como una sustancia que inducía una respuesta inflamatoria local cerebral.

El proceso neuroinflamatorio se define por el aumento en el SNC de los valores de un complejo conjunto de mediadores inflamatorios, entre los que se encuentran la interleucina (IL) 1 β , el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento transformante (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 periféricas¹⁰.

La célula microglial

Las principales contribuyentes a la inflamación en el SNC son las células microgliales. La distribución de estas 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 y cambia sus propiedades funcionales¹¹.

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 sináptica¹². Las dianas moleculares de la microglía son múltiples, e incluyen, entre otros, a glucolípidos, lipoproteínas, nucleótidos, péptidos, proteínas anormalmente procesadas, modificadas o agregadas (p. ej., el $A\beta$), citocinas 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 procede del neuroectodermo, sino del mesodermo.

Activación microglial. En función de los estímulos, la microglía se somete a diferentes patrones de activación¹³. La activación clásica (ACT1)¹ asociada con la citotoxicidad mediante el factor regulador de interferón 5 (IRF-5) que activa los genes que codifican citocinas inflamatorias, TNF, IL6, IL12 e 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 modulada por: IRF-4, la proteína de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina cíclico –cAMP– (CREB) y por la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), 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, sin embargo hay pruebas de que otras citocinas originadas por la activación ACT2, como IL4, IL5, IL9 e IL13, dan lugar a la inducción de algunos procesos inflamatorios crónicos. Por último, las activaciones como macrófagos de regulación (ACT3) parecen ser generadas a través de varias vías de señalización, que implican cinasas reguladas por señales extracelulares y mitógenos activados por proteincinasas (PRK/MAPK) (figs. 1 y 2)^{14,15}. La activación microglial ocurre en casi todas las enfermedades del SNC, generándose un amplio espectro de mediadores inflamatorios, como eicosanoides, citocinas, RLO, 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 sináptica¹⁶.

Cambios de la 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 co-

nocida como “microglía distrófica” y acumulación de inclusiones fagocíticas¹⁷. 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 sostenidas¹¹. Tanto en el envejecimiento como en el DC 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 citocinas que, a su vez, actúan sobre las neuronas originando lesiones en las sinapsis y alteraciones en la neurofisiología de la transmisión sináptica¹⁹. Los incrementos en los valores de TNF α inducidos 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 cinasas de estrés, como JNK y PRK, en los cerebros infiltrados por los A β O²⁰. Una comprensión más completa de cómo 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 EA⁸.

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 proinflamatorias, estas cascadas acaban originando daño neuronal y alteración funcional del SNC. También se han relacionado con la susceptibilidad de padecer

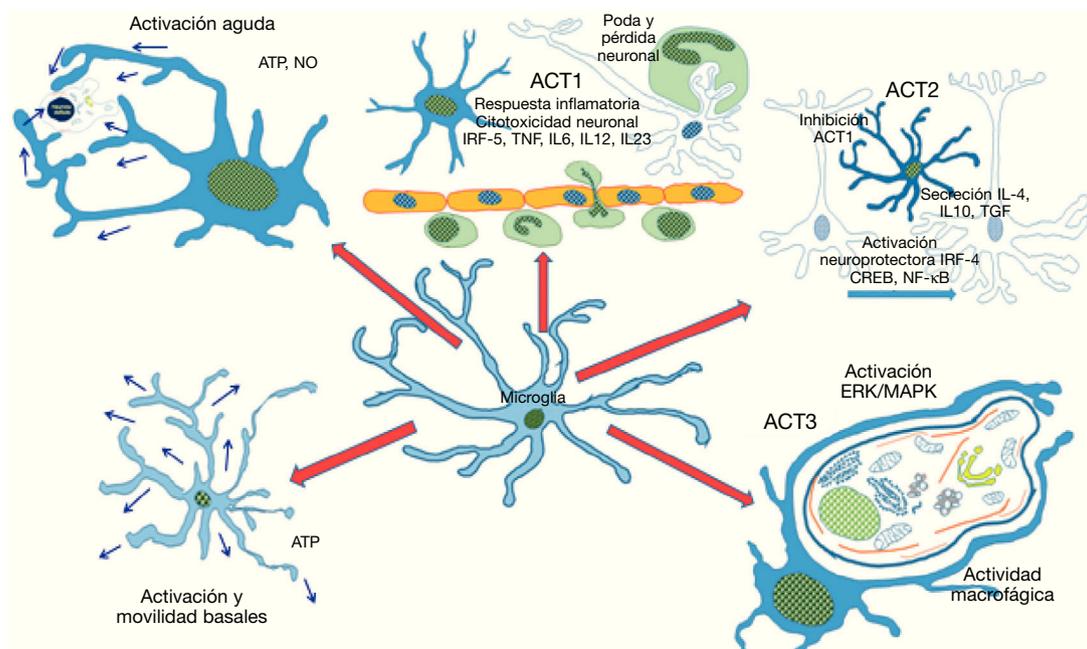


Figura 1. Tipos de activación microglial y mediadores implicados. CREB: proteína de unión al elemento de respuesta del cAMP (monofosfato de adenosina cíclico); IL: interleucina; IRF: interferón; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; TGF: factor de crecimiento transformador; TNF: factor de necrosis tumoral.

Actualmente se puede relacionar el deterioro de la respiración mitocondrial debido a los RLO con la disfunción cognitiva asociada al envejecimiento²⁸. 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 lipídica²⁹. Además, los niveles de estrés oxidativo aumentan con la edad, debido a la disminución en la capacidad antioxidante que se ve en el envejecimiento³⁰. Se ha comprobado a nivel hipocampal, con metodología proteómica, cómo durante el envejecimiento disminuye la expresión de proteínas antioxidantes, lo que favorece el aumento del estrés oxidativo y de la inflamación del hipocampo³¹. En consecuencia, estos fenómenos de oxidación relacionados con el aumento de los RLO en el SNC se consideran 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 valores plasmáticos de las enzimas antioxidantes están descendidos tanto en las personas con DC leve 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, son particularmente preocupantes sus efectos sobre los ácidos nucleicos y su capacidad de reparación, ya que estos efectos pueden ocasionar importantes cambios a largo plazo en la célula nerviosa.

El estado *redox* celular modifica y modula la transducción de señales de diversas citocinas, 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.

Radicales libres de oxígeno y factor de transcripción nuclear kappa B

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 NF- κ B, que también se ve modulado por el TLR²¹. El NF- κ B 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 . La activación crónica de NF- κ B también se produce en presencia de citocinas proinflamatorias, durante la activación del receptor de insulina y ante la presencia de un mayor estrés oxidativo³².

Dependiendo del contexto de la estimulación participa tanto en respuestas deletéreas como protectoras, debido a que NF- κ B es capaz de activar genes que regulan la supervivencia celular, el crecimiento, la diferenciación, la inflamación y la muerte celular (fig. 3). Cuando NF- κ B no está estimulado permanece inactivo debido a la acción del inhibidor de la kappa B (I- κ B) en el compartimento citoplasmático. Las altas concentraciones de los RLO inactivan NF- κ B a través de un proceso oxidativo que inhibe su unión al ADN. En contraste con el efecto inhibidor de los altos valores de los RLO, valores moderados de los RLO conducen a la fosforilación secuencial, poliubiquitinación y degradación del I- κ B, lo que permite la activación de NF- κ B. Una vez activado, y dependiendo del contexto, NF- κ B juega un papel que favorece la supervivencia neuronal mediante la inhibición de la cinasa 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 antiapoptóticas y genes involucrados en la disminución de los RLO mitocondriales. El NF- κ B asociado con la neuroprotección frente a la neurotoxicidad in vitro de la A β está controlado a través de TNF. Por esta vía, el NF- κ B activa las respuestas antiapoptóticas y

protege a las neuronas de la excitotoxicidad y la lesión cerebral isquémica³³.

Por otro lado, la activación de NF- κ B 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 citocinas y quimiocinas. Esta activación patológica de la vía del NF- κ B se produce durante el estrés oxidativo y acaba en la muerte de las células neuronales inducida por A β ³⁴, cerrando un círculo que perpetúa aún más la activación y traslocación nuclear de NF- κ B, favoreciendo la perpetuación de la neurodegeneración²¹.

Estrés metabólico neuronal

Los A β O estimulan mecanismos proinflamatorios que pueden perjudicar la señalización de insulina neuronal y desencadenar la activación de las cinasas relacionadas con las respuestas al estrés, produciendo daño sináptico y deficiencias nemónicas en los modelos murinos de la EA³⁵. Eventos similares se producen en los tejidos periféricos durante las alteraciones metabólicas inducidas 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), en el momento actual se consideran 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 el cerebro de pacientes que sufren de trastornos neurodegenerativos, como la EA, mostrando marcadores asociados con el estrés metabólico^{36,37}.

Respuesta al trastorno del plegamiento de las proteínas y factor de iniciación de la traducción en eucariotas

La respuesta al trastorno del plegamiento de las proteínas (RTPP) es una respuesta al estrés de muchas especies de seres vivos y está relacionada con la respuesta a las alteraciones en el plegamiento de las proteínas en el lumen del RER³⁸. 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 (glucosilación 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 cómo los A β O son capaces de desencadenar la RTPP en neuronas del hipocampo in vitro e in vivo (fig. 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 demencia³⁹. 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 factor de iniciación de la traducción en eucariotas (eIF2), este 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 ARNm⁴⁰. 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 la presencia de valores de PRK anormalmente elevados en el cerebro de pacientes con EA⁴¹.

Los valores de eIF2 α -P aumentados también facilitan la traducción de una pequeña fracción de los ARNm, entre los 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 valores. Además, los A β 0 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 temporo-medial hacia una disfunción generalizada del cerebro anterior en etapas posteriores de la EA⁴¹.

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, sea un escenario instigador de estrés metabólico neuronal y neuroinflamación capaz de facilitar la acumulación de la A β y la aparición de la EA esporádica en etapas posteriores de la vida⁴².

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 antiinflamatorios, 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 antiinflamatorios no esteroideos 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 multifactorial de la enfermedad y/o la necesidad de intervenciones para orientar la neurodegeneración en sus primeras etapas⁴⁵. 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 biopsicosocial que supone padecer DC y EA^{46,47}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Godbout JP, Johnson RW. Interleukin-6 in the aging brain. *J Neuroimmunol*. 2004;147:141-4.
- 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.
- Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369:540-8.
- Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006338.
- Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol*. 2015;129:183-206.
- Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging, and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2008;41:329-35.
- 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.
- 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.
- Fischer O. Die presbyophrene demenz, deren anatomische grundlage und klinische abgrenzung. *Z Ges Neurol u Psychiat*. 1910;3:371-471.
- 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.
- Von Bernhard R, Eugenín-von Bernhardt L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:124.
- Matt SM, Johnson RW. Neuro-immune dysfunction during brain aging: new insights in microglial cell regulation. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;26:96-101.
- Lue LF, Kuo YM, Beach T, Walker DG. Microglia activation and anti-inflammatory regulation in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2010;41:115-28.
- Regger DM, EdwardsJP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:958-69.
- Nimmerjahn A, Bergles DE. Large-scale recording of astrocyte activity. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;32:95-106.
- 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.
- Norden DM, Godbout JP. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neurobiol Appl Neurobiol*. 2013;39:19-34.
- Mosher KI, Wyss-Coray T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*. 2014;88:594-604.
- Pearson-Leary J, Osborne DM, McNay EC. Role of glia in stress-induced enhancement and impairment of memory. *Front Integr Neurosci*. 2016;9:63.
- 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.
- Salmínen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev*. 2008;7:83-105.
- 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.
- 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.
- 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.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11:298-300.
- 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.
- Currais A. Ageing and inflammation. A central role for mitochondria in brain health and disease. *Ageing Res Rev*. 2015;21:30-42.
- Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol*. 2014;29C:23-8.
- 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 Dis*. 2011;2:242-56.
- Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011;74:2313-23.
- Vanguilder HD, Freeman WM. The hippocampal neuroproteome with aging and cognitive decline: Past progress and future directions. *Front Aging Neurosci*. 2011;3:8.
- 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.
- 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.
- Kaltschmidt B, Kaltschmidt C. NF-KappaB in Long-Term Memory and Structural Plasticity in the Adult Mammalian Brain. *Front Mol Neurosci*. 2015;8:69.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 2016;529:326-35.
- 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*. 2016;17:169-82.
- 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, Repossi 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;62:41-54.
45. Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, et al. 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 (Barc).* 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.