



MÓDULO 5.

Deterioro cognitivo,
aprendizaje y memoria

Deterioro cognitivo

Ephedra
Formación

María Cosp y Raquel García

Contenido

Contextualización evolutiva: entender de dónde venimos4

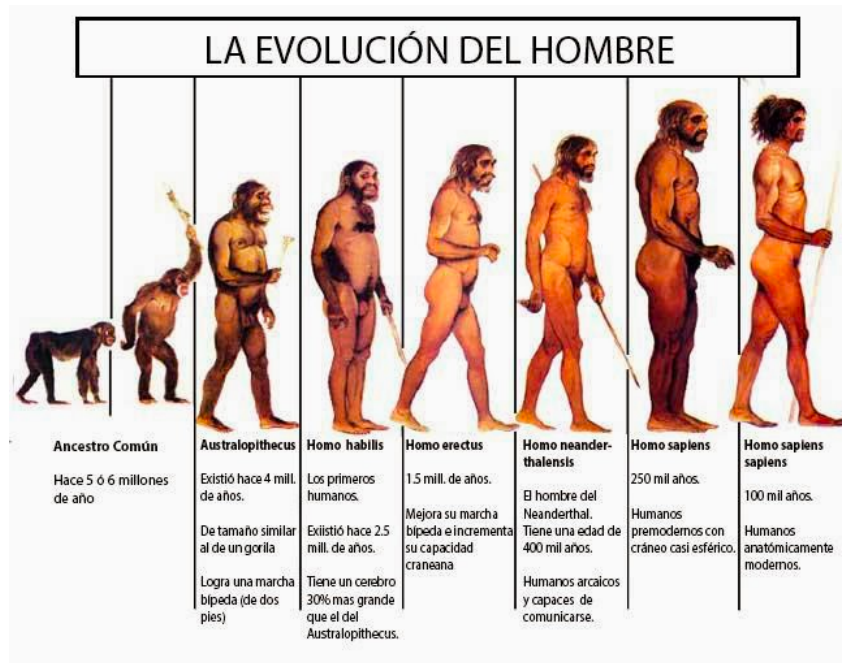
Factores medioambientales y fisiológicos que participan en el deterioro cognitivo8

Inflamación: una pandemia oculta	8
¿Cómo debería ocurrir un proceso inflamatorio?	11
Alimentación	14
Azúcar y su relación con patologías neurológicas	14
Obesidad	17
Inhibidores de la bomba de protones y falta de nutrientes	18
Tabaco e infecciones leves	20
Estrés oxidativo	22
Contaminación ambiental	24
Influencia de la polución en la demencia	26
Salud intestinal	27
Gliadina y zonulina	29
LPS: Lipopolisacáridos	30
Factor neurotrófico derivado de cerebro	31
Cambios hormonales.....	32
Drogas de abuso	34

Bibliografía42

Contextualización evolutiva: entender de dónde venimos

Más del 56% de los alimentos que consumimos en la actualidad no existían cuando nuestros genes se formaron hace aproximadamente 2,5 millones de años. Para preservar nuestra salud es importante que entendamos y respetemos el contexto en el que el ser humano se configuró.



Representación tradicional de la evolución del ser humano a partir del Australopithecus

Dos millones de años antes de la aparición del primer ser humano conocido vivía el **Australopithecus**, nuestro ancestro común con el resto de primates. El Australopithecus vivía en junglas donde había abundancia de frutas y accesibilidad a los alimentos vegetales. En un momento dado, se produjo un enfriamiento del planeta que hizo que hubieran menos lluvias, fueron desapareciendo las junglas y empezaron a aparecer las sabanas donde un clima muy seco hacía que hubiera escasez de comida. Hubo un cambio en el entorno que produjo una presión evolutiva, es decir, hizo que los animales se tuvieran que adaptar para poder

sobrevivir. Dos grandes estrategias evolutivas para conseguir comida permitieron la separación del género Homo del resto de primates.

El **linaje Homo** se desarrolló cerca de los grandes lagos donde se podía conseguir comida de origen animal más fácilmente. Esta estrategia por la supervivencia supuso la transición hacia el consumo de alimentos de origen animal, que tenían una densidad calórica mucho mayor y eran además más fáciles de digerir. Esto permitió que disminuyera el aparato digestivo y que se destinara mucha más energía al desarrollo del cerebro, en definitiva, que nos desarrolláramos como seres humanos. Comían principalmente alimentos ricos en grasa como el pescado, el marisco y la carroña. La composición de la grasa de estos animales era principalmente **DHA** y **ácido araquidónico**, las principales grasas ω -3 y ω -6 presentes en las membranas celulares de las neuronas. Estos alimentos también eran ricos en **vitamina A y D**. Además vivían al aire libre y estaban siempre expuestos al **sol**, lo que permitía una mejor asimilación de las vitaminas. La cercanía con los lagos también hizo que se desarrollaran en un contexto rico en minerales como **yodo, zinc y selenio**.

El Homo Erectus apareció posteriormente, hace un millón de años aproximadamente y fue el primer homo que utilizó el fuego de forma doméstica. Esto supuso un antes y un después en la evolución humana, ya que el uso de comida cocinada también participó de forma clara en el desarrollo de nuestro cerebro. Esto permitió entre otras cosas, obtener una mayor cantidad de calorías de una forma mucho más ágil a como la tenían que hacer el resto de primates (que tenían que digerir grandes cantidades de raíces fibrosas).

Otras estrategias que permitieron la evolución del linaje homo y redistribuir la energía hacia el cerebro para su desarrollo fueron la bipedestación que consumía mucha menos energía que la cuadrupedia, la disminución de la tasa de reproducción y la disminución del del músculo y el aumento de la grasa (que es un tejido metabólicamente mucho más eficiente que el músculo). Además el ser humano tuvo que establecer estrategias de cooperación para conseguir alimento, es decir, tenía que ser un **animal sociable**.

Otra teoría sobre estrategias evolutivas para la búsqueda de comida que además permitió desarrollar nuestro cerebro fue la la pérdida de vello y la capacidad de **termorregular** mediante el sudor. Nuestra fisionomía se adaptó para poder aguantar el **entrenamiento de resistencia**, que era la forma que tenía el ser humano de cazar. La termorregulación protegía al cerebro del sobrecalentamiento que se produce al correr detrás de las presas, pero correr además producía la liberación de ciertas moléculas como el **BDNF** que es un factor neurotrófico de desarrollo neuronal.

Es importante entender el contexto en el que vivían nuestros ancestros ya que nuestra fisiología se adaptó al entorno en el que ellos vivían y no a otro, y esto fue lo que nos permitió evolucionar y sobrevivir. El ser humano lleva en este planeta 2 millones de años, de los cuales el 95% de las generaciones han vivido en un entorno cazador-recolector, sin embargo, en a penas 10 000 años (muy poco tiempo en términos evolutivos) se han producido grandes cambios en nuestro entorno a los que nuestra fisiología no se ha podido adaptar: la revolución agrícola y la revolución industrial.

La **revolución agrícola**, hace 10 000 años, supuso el paso de la vida seminómada al sedentarismo. Se introdujeron alimentos que jamás antes se habían consumido y que no eran reconocidos por nuestra fisiología como los cereales, los lácteos y las legumbres.

Todos estos alimentos además contienen antinutrientes que acaban afectando a la permeabilidad intestinal. Así por ejemplo, la **gliadina** del gluten es captada por los enterocitos y genera la expresión exacerbada de zonulina que provoca la apertura de las uniones entre los enterocitos. La gliadina también puede ser reconocida como un agente extraño por el sistema inmunitario, generando una respuesta inflamatoria.

Además, para mejorar la producción agrícola, se empezó utilizar el método de la hibridación que hacía las cosechas más resistentes a las plagas y al ambiente pero también más resistentes a la asimilación por el ser humano. Las proteínas del gluten del trigo sufren un cambio estructural considerable con la hibridación. Aparecen nuevas proteínas a las cuales el sistema digestivo humano no se ha adaptado para digerir completamente. Además, el consumo diario de trigo que contiene **amilopeptina A** (un hidrato de carbono complejo) incrementa de forma importante la glucemia produciendo la liberación de grandes cantidades de insulina, la cual por una serie de procesos enzimáticos aumenta la liberación de AA dando lugar a una inflamación crónica de bajo grado tanto a nivel digestivo como a nivel general en todo nuestro organismo, desencadenando una gran variedad de enfermedades de base inflamatoria.

La agricultura además supuso la pérdida de la incertidumbre diaria por encontrar alimento y que el ser humano empezara a preocuparse por otras cosas como las plagas, el clima... Esto implicó una adaptación cultural en la que se premiaba el egoísmo, porque aquel con más capacidad de supervivencia era el que guardaba para sí en los momentos de abundancia por si habían momentos de escasez, en lugar de compartir. Es decir, se perdió el concepto altruista de tribu.

La segunda transición humana y quizás las más nociva ha sido la **revolución industrial**, en el siglo XVIII. Nos hacíamos en ciudades, creamos sustancias que

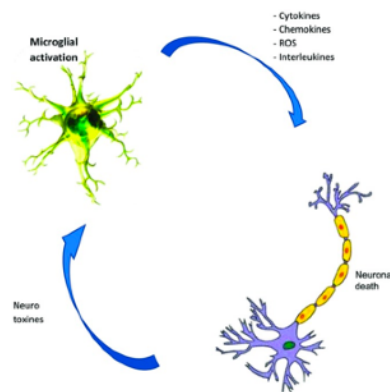
afectan a nuestro metabolismo (plásticos, pesticidas, contaminación...), comemos productos ultraprocesados que nuestro organismo reconoce como algo extraño y con alto contenido en azúcar, no nos movemos para conseguir alimento, los animales de ganadería viven también hacinados y comen pienso en lugar de vivir al aire libre y comer pasto, la agricultura está sobre-explotada por lo que la mayoría de los alimentos no tienen ni sabor ni los nutrientes necesarios... Esta revolución vino acompañada además de un exceso de higiene, que en un principio supuso un beneficio (junto con los antibióticos permitió que disminuyeran las muertes por infecciones) pero a la larga ha supuesto un verdadero perjuicio al producir la disminución de la diversidad de nuestras microbiotas, íntimamente relacionadas con el mantenimiento de la salud.

En resumen, el ser humano se desarrolló en un entorno con alimentos ricos en la materia prima necesaria para el desarrollo del cerebro a base de productos del mar (ácidos grasos poliinsaturados, EPA y DHA fueron claves). También recolectaba frutas, verduras y tubérculos y comían carne de caza y carroña, por lo que no podía ser un ser sedentario y mucho menos insociable y egoísta, si quería conseguir todos estos alimentos. Con la llegada de la revolución agrícola e industrial el ser humano empezó a comer alimentos y a tener hábitos que su fisiología no es capaz de entender, generando procesos perjudiciales para el mantenimiento de la salud que han dado lugar a las enfermedades del siglo XXI (obesidad, diabetes, hipertensión, autoinmunidad...) donde la inflamación juega un papel clave.

Factores medioambientales y fisiológicos que participan en el deterioro cognitivo

Inflamación: una pandemia oculta

Las **muerres por enfermedades cerebrales** han aumentado de forma drástica en los países desarrollados occidentales en los últimos años. El cambio en el patrón



Relación entre activación de la microglía, desarrollo de factores inflamatorios y oxidantes y la muerte neuronal
Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). Mol Med Rep. 2016 Apr;13(4):3391-6. doi: 10.3892/mmr.2016.4948. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26935478; PMCID: PMC4805095

de mortalidad producido en tan sólo unas pocas décadas ha alarmando a algunos profesionales de la salud que consideran estos cambios estadísticos como una pandemia con claras influencias sociales y ambientales.

Por otro lado, el incremento del índice de personas con pérdida de memoria discapacitante viene de la mano de otra enfermedad que también se está propagando a nivel mundial: la resistencia a la insulina (prediabetes y diabetes). Se ha demostrado que el aumento de la prevalencia de estas enfermedades no son acontecimientos independientes, de hecho, la resistencia a la insulina o la prediabetes aumentan hasta un 60% las probabilidades de desarrollar Alzheimer en comparación con otras personas sin éstos desórdenes metabólicos.

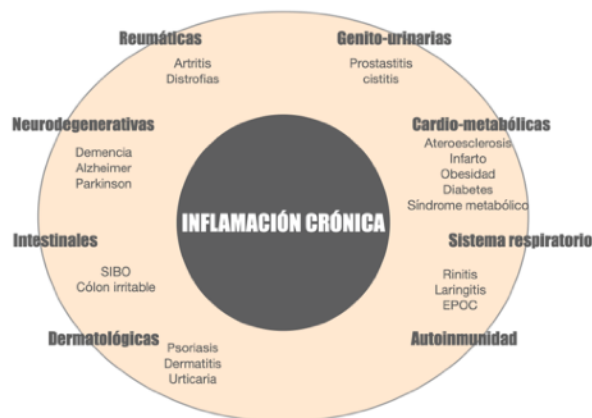
El desarrollo de deterioro cognitivo implica un grave problema social. La pérdida de la cognición supone un importante decremento en la calidad de vida ya que

hace que los pacientes sean incapaces de procesar la información, responder a ella y retenerla en el tiempo (memoria) de una manera adecuada.

Aunque la genética puede tener una clara influencia en el desarrollo de deterioro cognitivo en algunos pacientes, existen factores ambientales clave que pueden contribuir a la reducción de la función cognitiva:

- Niveles altos de azúcar en sangre y resistencia a la insulina
- Enfermedades cardiovasculares
- Sedentarismo
- Deficiencias nutricionales
- Toxinas
- Estrés, ansiedad, depresión
- Inflamación crónica**
- Desequilibrios hormonales

La inflamación de bajo grado, aparentemente silenciosa predispone al desarrollo de diversas patologías como son los trastornos osteoarticulares, las enfermedades cardiovasculares, las neurodegenerativas... La inflamación además, contribuye al empeoramiento de diversos trastornos como la fatiga crónica, las migrañas y cefaleas, la obesidad, el síndrome premenstrual y la mala cicatrización.



Implicación de la inflamación crónica en el desarrollo de patologías inflamatorias y neurodegenerativas

La **inflamación aguda** se caracteriza por unas elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios y células inflamatorias activadas que tienen el objetivo

de eliminar el agente que produjo la inflamación y reparar el daño tisular producido tanto por el agente y como por el proceso inflamatorio. Este tipo de inflamación cursa con dolor, es el resultado de un sistema inmunitario muy activado y es un proceso resolutivo.

Sin embargo, la **inflamación crónica de bajo grado** decimos que es silenciosa porque no se acompaña de manifestaciones clínicas evidentes y los marcadores inflamatorios y células inflamatorias en la circulación no están tan elevados. En la inflamación crónica de bajo grado la percepción del dolor está por debajo del umbral del dolor, por lo que se puede manifestar durante años sin percibirla. Esto causa el deterioro de nuestra salud de una forma silenciosa hasta que se hace visible la lesión orgánica que da lugar a la enfermedad crónica correspondiente en función de la predisposición de la persona y el órgano afectado. Este carácter subclínico y este bajo grado de parámetros inflamatorios que caracteriza a la inflamación de bajo grado la hace doblemente peligrosa, ya que por un lado resulta difícil detectarla y por otro lado el bajo grado hace que no se alcancen las señales necesarias para activar los mecanismos celulares que detienen y resuelven los procesos inflamatorios.

La inflamación subclínica se relaciona con el desarrollo de patologías inflamatorias pero también con el desarrollo de procesos neurodegenerativos. Como estudiaremos en el tema de enfermedades neurodegenerativas, existen mecanismos clave que son comunes en todos los procesos de degeneración cerebral: los procesos inflamatorios y la acción de los radicales libres. De hecho, desde hace décadas múltiples los estudios corroboran la implicación de la inflamación en el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson, entre otras, y la participación de citocinas proinflamatorias como PCR, IL-6, IL-1 y TNF- α .

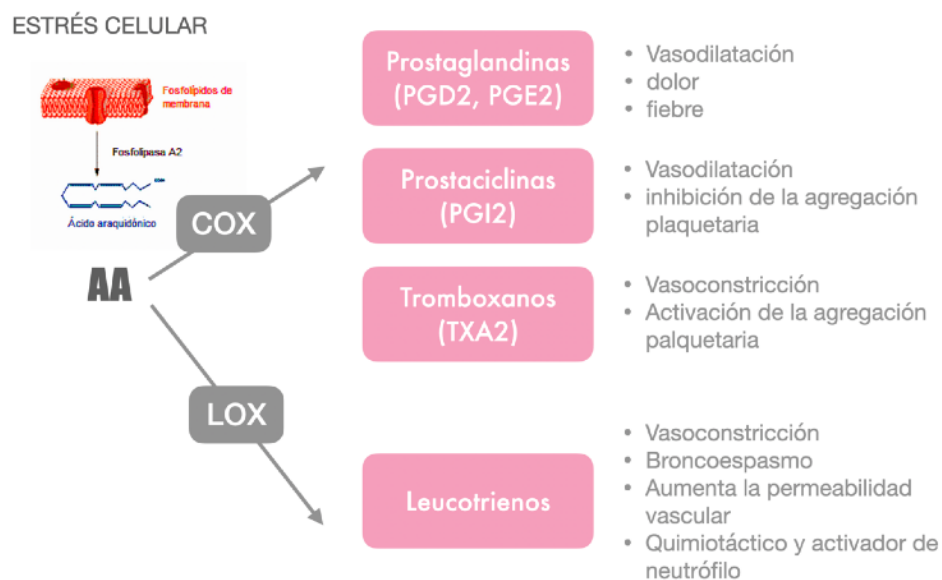
La implicación de la inflamación en el desarrollo de deterioro cognitivo se ha demostrado también mediante su inhibición. Así se ha visto en diversos estudios que la toma durante 2 años o más de medicamentos antiinflamatorios del tipo no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno) disminuye en un 40% la posibilidad de desarrollar Alzheimer o Parkinson.

¿Cómo debería ocurrir un proceso inflamatorio?

El **ácido araquidónico (AA)** forma parte de fosfolípidos de las membranas de las células, y es el precursor de la biosíntesis de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos). Puede sintetizarse por la acción de enzimas desaturasas y elongasas a partir del ácido linoleico (ω -6), uno de los ácidos grasos esenciales requeridos por la mayoría de los mamíferos.

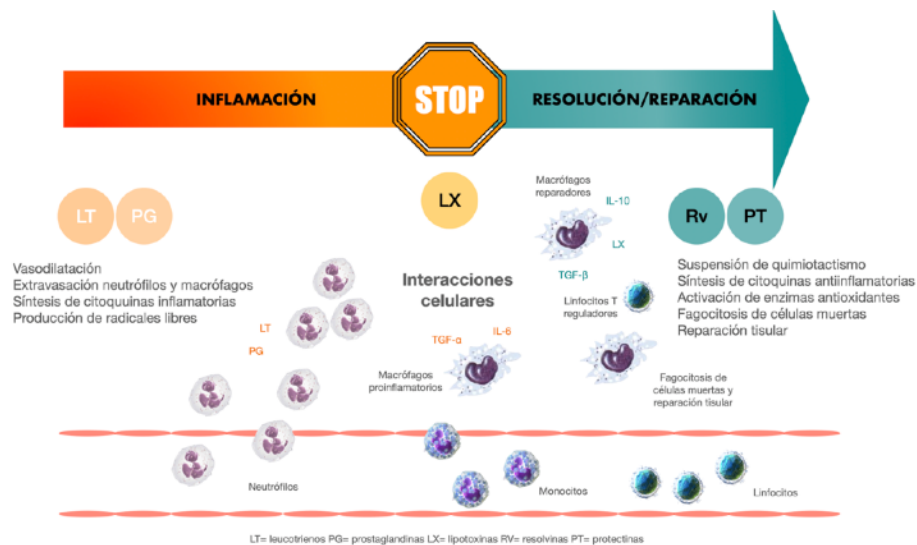
El AA es liberado por las fosfolipasas celulares en situaciones de estrés, necrosis o activación de plaquetas. El estrés celular también producirá la activación de la vía inflamatoria del NF κ B induciendo la expresión de ciclooxigenasas (**COX**) y lipooxigenasas (**LOX**). El AA liberado puede tomar entonces dos vías de metabolización, la de las COX o la de las LOX dando lugar a **prostaglandinas** (PGE2, PGD2), **prostaciclina** (PGI2) y **tromboxanos** (TXA2) o **leucotrienos**, respectivamente.

Los eicosanoides sintetizados participan en una gran variedad de procesos biológicos, incluida la inflamación.



Liberación del ácido araquidónico (AA) de las membranas celulares debido a un agente estresante y su biotransformación en los diferentes eicosanoides por la acción de las lipooxigenasas y las ciclooxigenasas. Funciones de los diferentes eicosanoides.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que algunos mediadores de la inflamación tienen un efecto de **resolución/reparación** que modula la respuesta inflamatoria oponiéndose a la cronificación. Son conocidos como mediadores especializados a favor de la resolución, SPMs por sus siglas en inglés (*specialized pro-resolving mediators*).



Inflamación y resolución de la inflamación. Se representan algunas de las diferentes células implicadas, los mediadores liberados y sus funciones. Destacar las prostaglandinas y los leucotrienos como mediadores de la inflamación, la lipoxina como señal de parada de la inflamación y las resolvinas y protectinas como mediadores de la resolución de la inflamación y la reparación tisular.

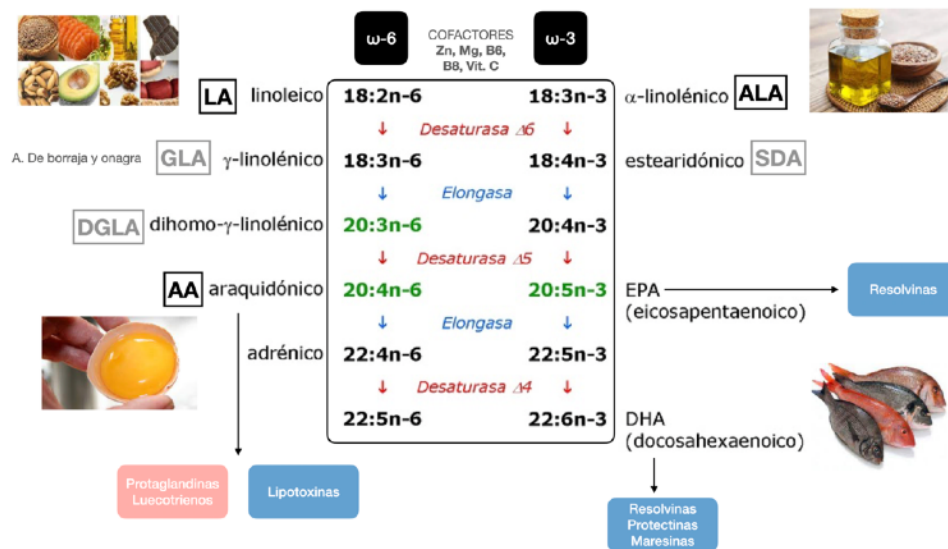
Niveles elevados de prostaglandinas van a generar una señal que se dirigirá al núcleo y empezarán a expresarse otro tipo de enzimas: **15-lipooxigenasa** y **5-lipooxigenasa**. El AA por la acción de estas enzimas se convertirá en **lipoxina** que genera una señal de stop para la inflamación y que se activen los procesos de reparación de tejido. Por otro lado, la propia PGE₂ induce a nivel nuclear la vía FOXP3 que generará linfocitos T reguladores y bloqueará a los linfocitos T efectoros.

Otras sustancias resolventes son la **resolvina D** (RvD) y **protectina D1**, metabolizadas a partir del ácido graso **DHA** (ácido docohexaenoico), la **resolvina E** (RvE), metabolizada a partir del ácido graso **EPA** (ácido eicosapentanoico) y las **maresinas** (MAR1, *macrophage mediators in resolving inflammation*) metabolizadas a partir del DHA.

Como podemos observar necesitamos AA, EPA y DHA para que se pueda desarrollar una respuesta inflamatoria adecuada (fase de inflamación y fase de

reparación). Tanto para la síntesis de AA como de EPA y DHA se necesitan fuentes de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados ω -6 y ω -3. A partir del ácido linoleico ω -6 (LA) procedente de productos vegetales (cereales, margarinas, aceite de girasol...) se puede sintetizar AA a través de la acción de enzimas elongasas y desaturasas. Sin embargo, la conversión del LA en AA es muy deficiente en el ser humano, es por ello que necesitamos tomarlo directamente a través de productos de origen animal (huevo biológico o carne de pasto) o suplementación. La conversión del ácido α -linolénico ω -3 (ALA) procedente de fuentes como la chía, el lino, el aceite de oliva... en EPA y DHA también es bastante deficiente en el ser humano, por lo que también debemos consumir EPA y DHA directamente de la fuente animal (pescado y marisco) o suplementos.

Por otro lado, el **Cu** y el **Mn** actúan como cofactores indispensables en estas conversiones. Además, activan varias enzimas que intervienen en diversos procesos, entre ellos los procesos inflamatorios.

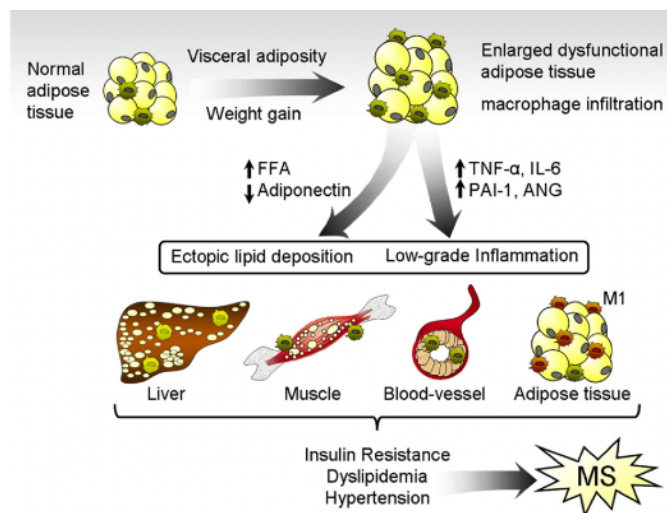


Síntesis de eicosanoides a partir de sus precursores ácido araquidónico, EPA y DHA derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

Alimentación

Azúcar y su relación con patologías neurológicas

Existe una fuerte asociación entre el control deficiente de los niveles de glucosa en sangre y la aparición del Alzheimer, hasta tal punto que la comunidad científica ha empezado a llamar al Alzheimer vinculado con el exceso de glucosa como Diabetes tipo III.



Mecanismo de resistencia a la insulina y desarrollo de inflamación por el acúmulo de grasa.

Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013 May;62(5):622-33. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23260798.

El exceso de glucosa en sangre produce resistencia a la insulina en los tejidos insulín-dependientes, éstos ya no pueden absorber más glucosa aunque hayan niveles elevados de insulina en sangre. En un principio, esta resistencia a la insulina que impide captar glucosa en estos tejidos, es un mecanismo de protección para evitar el acúmulo de grasa intracelular en tejidos importantes (hígado, músculo). La glucosa se almacenará en forma de grasa en los tejidos grasos, que están más preparados para almacenar la energía de esta forma. Sin embargo, este mecanismo de protección tiene límites. Si la resistencia a la insulina se mantiene en el tiempo por el consumo excesivo de azúcar y la falta de ejercicio, todo el azúcar que entra en nuestro organismo se almacenará directamente en forma de grasa. Además, niveles elevados de insulina impiden la obtención de energía a través de la grasa (se inhibe la β -oxidación de ácidos grasos), por lo que

cada vez se acumula más grasa. Además, aunque parezca contraproducente, en esta situación metabólica, niveles elevados de insulina activarán factores de transcripción que darán lugar a la síntesis de *ново* de lípidos.

Nuestro organismo no está diseñado para acumular tanto tejido adiposo y una proporción muy alta de tejido graso es tóxica. Los adipocitos y las células inmunitarias se parecen mucho filogenéticamente y comparten muchos genes de expresión, es por ello que los adipocitos tienen la capacidad de estimular al sistema inmunitario mediante la liberación de **sustancias inflamatorias** como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) o la IL-6. Además, esta inflamación producida por el exceso de grasa también va a generar señales que van a aumentar la resistencia a la insulina, empeorando cíclicamente la situación, haciendo que se acumule grasa en tejidos donde no tendría que acumularse, dando lugar a dislipemia y alteraciones cardiovasculares, que junto con la resistencia a la insulina, caracterizan el llamado síndrome metabólico.

Además, en el cerebro las moléculas de azúcar, mediante una reacción conocida como glicación, se combinan con las proteínas y ciertas grasas formando estructuras que contribuyen a la neurodegeneración. Estas proteínas "caramelizadas" reciben el nombre de **AGEs**, por sus siglas en inglés *Advanced Glycation End Products*, que el cuerpo reconoce como agentes extraños induciendo reacciones inflamatorias. Estos AGEs también pueden acumularse en otros lugares del cuerpo, así estas típicas manchas de la piel que muchas veces asociamos al envejecimiento o las típicas verrugas que salen alrededor del cuello o las axilas son signos de acumulación de proteínas caramelizadas por exceso de glucosa y resistencia a la insulina. Se ha demostrado que personas mayores con niveles elevados de AGEs en el cuerpo y en la orina parecen sufrir una pérdida acelerada de la función cognitiva y se han encontrado niveles elevados de AGEs en el cerebro de pacientes con Alzheimer.



Manchas en la piel producidas por la acumulación de AGEs. Fuente Google imágenes

La expresión genética está fuertemente regulada por el nivel de compactación de nuestro ADN. Las sirtuinas mediante la desacetilación de las histonas mantienen nuestro ADN compactado, de forma que los genes no se pueden expresar. Las **sirtuina Sirt1** tiene un papel neuroprotector y previene de la muerte celular reduciendo el estrés oxidativo, de hecho, el mecanismo antioxidante producido en el cerebro por el resveratrol se produce a través de la activación de esta enzima. Además, Sirt1 suprime la producción del beta amiloide en modelos de Alzheimer activando las α -secretasas. Estudios *postmortem* en cerebros de pacientes con Alzheimer muestran una fuerte asociación entre la **pérdida de sirtuina** y el desarrollo de la demencia a través de la acumulación de la proteína Tau en forma de depósitos neurofibrilares intracelulares y de β -amiloide en forma de placas seniles extracelulares. Se ha demostrado que los AGEs producen la pérdida de la función protectora de las sirtuinas en las células neuronales y además producen la muerte neuronal a través del aumento de procesos oxidativos.

Afortunadamente, deficiencia de Sirt1 en humanos se puede prevenir y es reversible a través de la reducción de AGEs. Los datos identifican a los AGEs como factores de riesgo modificables tanto para la enfermedad de Alzheimer como para el síndrome metabólico (posiblemente actuando a través de Sirt1). La terapia destinada a la reducción de AGE podrían ofrecer una nueva estrategia para combatir las epidemias metabólicas y degenerativas.

La fuente de AGEs puede ser endógena pero hay otras fuentes externas como el humo del tabaco y el cocimiento de carnes y derivados mediante calor seco a altas temperaturas. Las investigaciones sugieren preparar la carne usando métodos húmedos de calentamiento (ej: cocinar al vapor o guisos) para evitar el exceso de producción de AGEs. Personas que consumen una dieta con poca cantidad de carne y preparada con calor húmedo y rica en alimentos vegetales consumen la mitad de AGEs que consumiría una persona con una dieta rica en carnes cocinadas en seco y con poca verdura. Aún no se ha establecido una ingesta segura y óptima de AGEs para la prevención de enfermedades. Sin embargo, en estudios con animales, una reducción de AGEs en un 50% de la ingesta habitual se asocia con niveles reducidos de estrés oxidativo, un menor deterioro de la sensibilidad a la insulina y la función renal y una mayor esperanza de vida.



Principales fuentes externas de AGEs. Fuente Google imágenes

Obesidad

Como hemos comentado en el anterior apartado, el acúmulo de grasa que se da en la obesidad produce una lipoinflamación o inflamación crónica de bajo grado que supone un perjuicio para nuestra salud. El 70-80% de los individuos obesos producen una desregulación de su tejido adiposo que conduce al remodelado de su estructura (hipoxia y necrosis), al desarrollo de procesos inflamatorios con la infiltración de macrófagos y la liberación de citoquinas inflamatorias, con repercusiones tanto a nivel local como sistémico.

En un primer momento, cuando empieza la obesidad el adipocito segrega citoquinas destinadas a contrarrestar la obesidad:

IL-1 e IL-6: estimulan la lipólisis, inhiben la adipogénesis y liberan ácidos grasos libres (AGL) a la sangre con la consiguiente disminución del tamaño del adipocito.

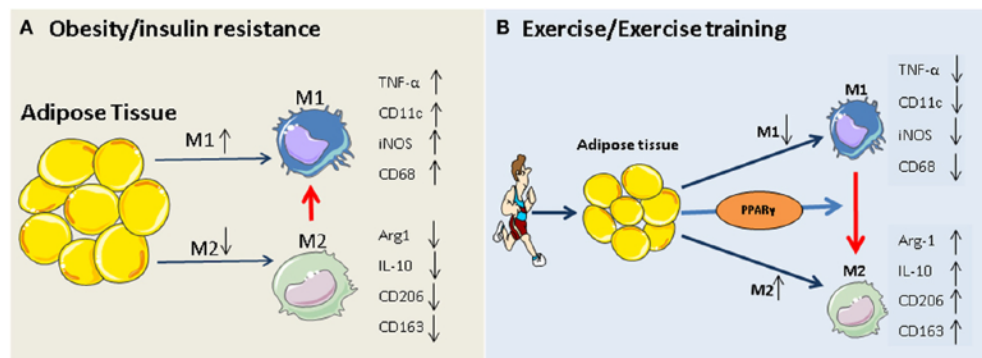
Leptina: una adipocitocina con efecto anorexígeno, por lo que frena el consumo de alimentos. Además estimula el consumo de grasa intracelular en los tejidos viscerales.

Pero el obeso continúa comiendo. Los productos procesados, diseñados por las industrias alimentarias tienen la peculiaridad de estimular el sistema hedónico haciendo que el cerebro obvие este estímulo de saciedad producido por la leptina. Además con la leptina sucede lo mismo que con la insulina, nuestro cerebro pierde la capacidad de transducir la señal de la leptina con niveles elevados de ésta de forma crónica y la presencia de neuroinflamación. Los adipocitos se siguen llenando e hipertrofiando y liberando mediadores de la inflamación que atraerán cada vez a más macrófagos.

Los macrófagos pueden expresar dos fenotipos en función del contexto (*phenotypic switch*). Los macrófagos residentes en el tejido adiposo expresan el fenotipo M2 (consumen grasa como fuente de energía y son antiinflamatorios), pero si el estímulo inflamatorio es constante (liberado por el propio tejido adiposo) o reiterativo durante mucho tiempo, cambian su respuesta y comienzan a expresar el fenotipo M1 (consumen glucosa como fuente de energía y son proinflamatorios). Esto producirá el reclutamiento de otras células inmunocompetentes produciendo aún más inflamación y agravando aún más la situación. La inflamación aguda desaparece y se mantiene una inflamación crónica que conlleva al mantenimiento de la obesidad pasando de un desorden metabólico a un desorden inmunitario inflamatorio.

Como ya comentamos en el apartado anterior, la finalización de la respuesta inflamatoria se regula a través de mediadores lipídicos (*specialized pro-resolving mediators*, SPM) derivados del metabolismo de los **ácidos grasos poliinsaturados** (AGPI) esenciales. Investigaciones recientes resaltan la importancia de algunas de estas moléculas como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad. Así se ha demostrado que los AGPI ω -3 (ácido α -linolénico, EPA, DHA) tienen funciones antiinflamatorias porque suprimen la expresión de citocinas por los macrófagos activados a través de diversas rutas.

El **ejercicio** también parece disminuir la inflamación inducida por lipotoxicidad. Con la actividad física regular 1) disminuye la grasa visceral (y con ello la liberación de adipocinas proinflamatorias), 2) disminuye la expresión de TLR (Toll-like receptor) en los monocitos y macrófagos (un receptor que se activa con los ácidos grasos saturados), 3) se induce la síntesis de moléculas antiinflamatorias y 4) se inhibe la infiltración de monocitos/macrófagos en el tejido adiposo y se produce el cambio fenotípico de M1 a M2.



Mecanismo potencial de la función antiinflamatoria inducida por el ejercicio en los tejidos adiposos. (A) La obesidad y la resistencia a la insulina inducen un cambio fenotípico en la polarización de macrófagos del tejido adiposo de macrófagos de tipo M2 a tipo M1. Esto se acompaña de la inducción de marcadores específicos de M1 (como TNF- α e iNOS) y la reducción de marcadores M2 (IL-10, arginasa-1). (B) El ejercicio regular puede inducir un cambio de un fenotipo de macrófago M1 a M2. Esto, a su vez, puede contribuir a una reducción en la liberación de citocinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF) y a un aumento en la liberación de citocinas antiinflamatorias (como IL-10, arginasa-1 y adiponectina) del tejido adiposo. El cambio fenotípico inducido por el ejercicio en el tipo de macrófago podría estar mediado por la activación de PPAR γ . Goh J et al., 2016.

Inhibidores de la bomba de protones y falta de nutrientes

Se han descrito múltiples efectos adversos neurológicos producidos por el consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (migraña, vértigo, depresión, diplopia, alteraciones del sueño, nerviosismo...). Estos efectos adversos

pueden deberse a que el uso crónico de IBP puede producir anomalías sistémicas (ej: deficiencia de Mg y Vitamina B12) o alteraciones directas sobre el sistema nervioso. No se ha descrito el mecanismo exacto por el que los IBP afectan a los circuitos cerebrales y existe controversia sobre si los efectos son debidos al uso de IBP o al uso concomitante con otros medicamentos, pero diversos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que los IBP pueden llegar a nivel cerebral atravesando la BHE y que facilitan la acumulación de los depósitos de β -amiloide y proteína Tau fosforilada. Se ha demostrado que los IBP intervienen en la función de las β -secretasas y γ -secretasas, que son enzimas que se encargan de escindir a la proteína precursora del amiloide (PPA) dando lugar a un aumento de los fragmentos de β -amiloide, entre los que destacan las isoformas A β 42 y A β 40, que son las principales formas patológicas que se observan en la enfermedad de Alzheimer.

Además los IBP pueden acidificar el medio cerebral afectando también a la funcionalidad de muchas otras enzimas. Y también actúan inhibiendo las bombas de las vacuolas de los lisosomas de los macrófagos y microglía, impidiendo su acidificación y por tanto su capacidad para degradar los depósitos de proteínas aberrantes.

Por otro lado también hay estudios que abalan el efecto antineurotóxico del lansoprazol y el omeprazol al inhibir la producción de interleuquinas inflamatorias como INF γ y TNF α . También se ha visto que pueden actuar como agonistas de receptores hepáticos que median la liberación de factores de transcripción que inducen la síntesis de ApoE, del que se sabe que ayuda a la eliminación del depósito del β -amiloide.

Independientemente del mecanismo directo de los IBP sobre nuestro cerebro de lo que si podemos estar seguros es que la falta de ácido en nuestro estómago va a conllevar a la larga a diversos problemas fisiológicos que van a afectar a nuestra salud. Una hipoclorhidria nos va a llevar a una falta de nutrientes, incapacidad para mover el bolo por nuestro intestino, sobrecrecimiento bacteriano, permeabilidad intestinal, acidificación del medio sanguíneo, resorción ósea, inflamación crónica de bajo grado que puede alcanzar el tejido nervioso produciendo síntomas neurológicos, cansancio, caída del cabello... Existen diferentes factores de riesgo que nos pueden llevar a esta situación, los principales son:

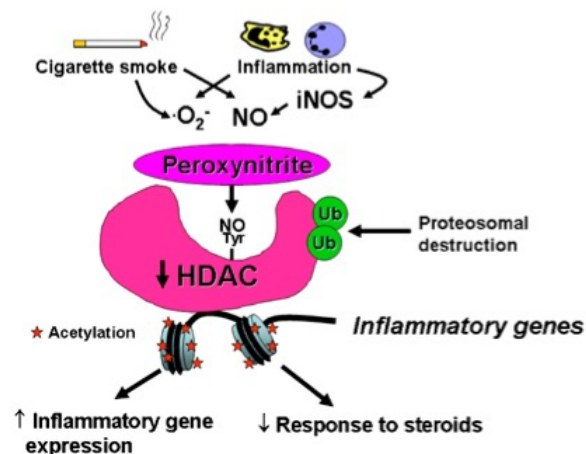
- ➡ Tratamiento crónico con IBP
- ➡ Edad (>60 años)
- ➡ Infección previa por H.pylori
- ➡ Dietas pobres en proteínas y grasas y ricas en carbohidratos

➡ Afectación emocional crónica o estrés

Dietas restrictivas como el veganismo o vegetarianismo también puede producir faltas de nutrientes esenciales para nuestra salud mental. Los vegetarianos, en particular los veganos, deben garantizar una ingesta calórica suficiente y adecuada de vitamina B12, vitamina D, ácidos grasos ω -3, calcio y zinc, micronutrientes que derivan de productos animales.

Tabaco e infecciones leves

El **tabaco** es uno de los principales factores inductores de la inflamación. Diversos estudios han vinculado el humo del tabaco con niveles elevados de neutrófilos y macrófagos. Además el humo del tabaco produce inflamación a través de la producción de especies reactivas de oxígeno pero además tiene un efecto inhibitorio sobre las enzimas desacetiladoras de histonas lo que hace que los genes proinflamatorios no se compacten y puedan seguir expresándose.



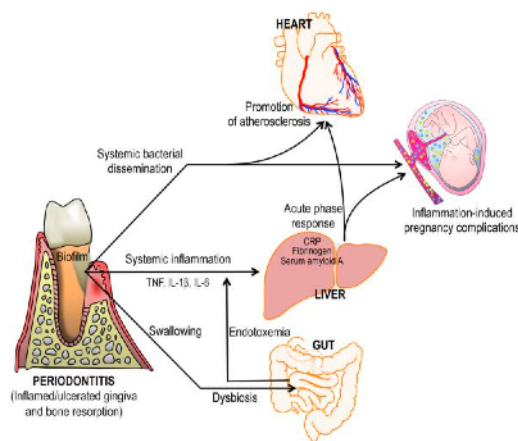
Smoke exposure of human macrophages reduces HDAC3 activity, resulting in enhanced inflammatory cytokine production. Winkler et al., 2012

Las infecciones leves, como la **peridontitis**, pueden cronificarse produciendo enfermedades sistémicas de base inflamatoria. Se ha documentado la asociación de la peridontitis con enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide o Alzheimer, donde existe un claro componente inflamatorio.

Evidencias que relacionan la periodontitis con la aterosclerosis

La microbiota peridontal de pacientes con aterosclerosis es diferente a la de sujetos sanos
Infecciones en modelos animales provocadas por <i>Porphyromonas gingivalis</i> producen lesiones ateroscleróticas similares a las inducidas por una dieta alta en grasa
Se han detectado de bacterias peridontales en placas ateromatosas presentes en la arteria carótida, lo que significa que estas bacterias pueden viajar por el torrente circulatorio produciendo daño en otros tejidos
El tratamiento de la periodontitis mejora la función endotelial.

La infección gingival por sí misma puede producir inflamación sistémica por la liberación de mediadores inflamatorios al torrente circulatorio o por la diseminación bacteriana. En este tipo de infecciones también es importante tener en cuenta la microbiota intestinal, ya que ésta también puede verse afectada por la disbiosis a nivel bucal. Como ya hemos estudiado en otros temas, la microbiota juega un papel importante en el eje intestino-sistema inmunitario-cerebro y su desregulación puede desencadenar múltiples alteraciones a través de procesos inflamatorios y de hiperpermeabilidad intestinal. Debemos estar especialmente atentos durante periodos críticos como puede ser el embarazo, ya que la inflamación producida por la periodontitis y todos los mecanismos patológicos que la subyacen pueden llegar al feto a través de la placenta.



Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Hajishengallis et al., 2015

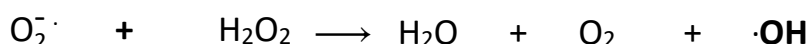
Estrés oxidativo

Como ya veremos en el tema de enfermedades neurodegenerativas, el estrés oxidativo juega un papel clave en la patogénesis de la muerte neuronal y el deterioro cognitivo.

Los radicales libres se forman de forma habitual en durante el metabolismo. Se pueden utilizar para la producción de energía o incluso algunas células los utilizan como "armas" para destruir agentes patógenos. Lamentablemente, aunque en condiciones normales estos radicales libres puedan ser útiles, cuando se producen en cantidades excesivas, su energía extremadamente alta puede dañar los tejidos normales e incluso nuestro ADN. Este daño en los tejidos a su vez desencadenará procesos inflamatorios que darán lugar a la formación de más radicales libres y con ello la perpetuación del proceso. La especie con mayor potencia oxidante en los sistemas biológicos es probablemente el **radical hidroxilo**, que se forma a partir de la oxidación del Fe con el relativamente inofensivo peróxido de hidrógeno (H₂O₂):



El radical hidroxilo también se forma mediante la reacción del superóxido con H₂O₂:



La especie de oxígeno reactivo mejor conocida es el **radical superóxido**:



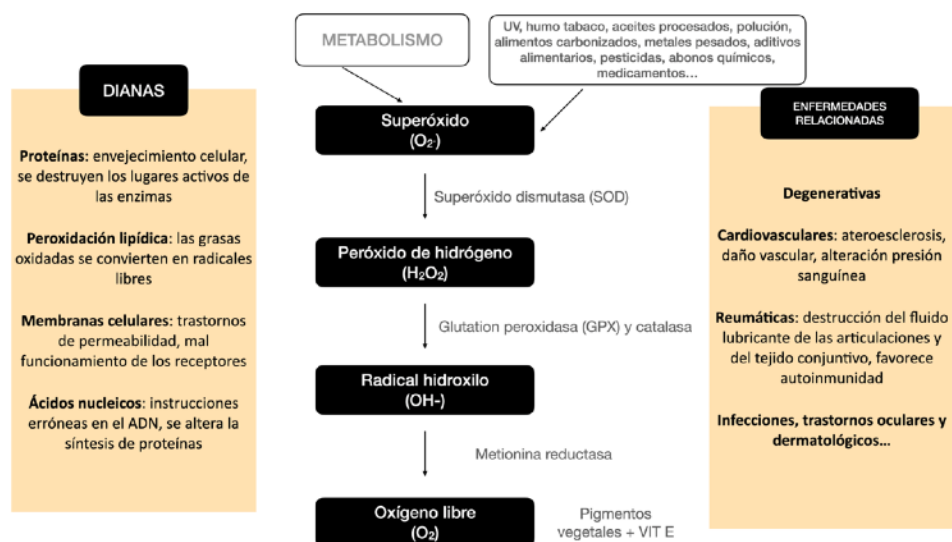
El radical superóxido es precursor de otras especies reactivas. La protonación del radical superóxido genera HO₂[·], un oxidante aún más fuerte.

Los radicales libres tienen una vida media extremadamente corta, pero extraen con facilidad electrones de otras moléculas convirtiéndolas en nuevos radicales libres en una reacción en cadena.

La naturaleza aleatoria de los ataques de los radicales libres hace difícil caracterizar sus productos de reacción, pero todas las clases de moléculas biológicas son susceptibles al daño oxidativo causado por estos radicales libres. La

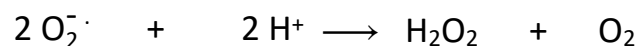
oxidación de los lípidos poliinsaturados en las células puede romper las estructuras de las membranas biológicas, y el daño oxidativo en el ADN puede provocar mutaciones puntuales. La función enzimática también puede verse comprometida por reacciones de los radicales con las cadenas laterales de aminoácidos. Debido a que la mitocondria es el sitio donde se produce la mayor parte del metabolismo oxidativo de la célula, sus lípidos, ADN y proteínas probablemente sufran el mayor daño relacionado con los radicales.

Varias enfermedades se relacionan con el daño oxidativo producido por estos radicales: cardiovasculares, reumáticas, trastornos oculares... Y varias enfermedades degenerativas como el Parkinson, Alzheimer y Huntington se asocian con el daño oxidativo de las mitocondrias.



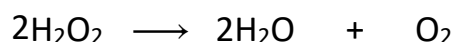
Origen de los radicales libres más importantes, dianas sobre los que actúan y enfermedades relacionadas con ellos. Se representan también las enzimas encargadas de la detoxificación de los radicales libres.

Diferentes enzimas participan en la transformación de estos radicales para hacerlos menos reactivos, actuando como antioxidante endógenos. La **superóxido dismutasa (SOD)** está presente en casi todas las células y cataliza la conversión del ión superóxido en peróxido de hidrógeno:

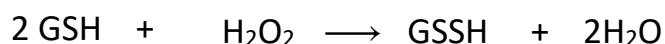


Mn
Cu/Zn

La SOD mitocondrial requiere Mn como cofactor y la citoplasmática Cu y Zn y se considera una defensa de primera línea contra las especies de oxígeno reactivas. El peróxido de hidrógeno que se genera en la reacción, puede reaccionar para generar otras especies reactivas de oxígeno o se degrada a agua y oxígeno por enzimas como la **catalasa**:



También puede ser metabolizada por la **glutathion peroxidasa**, que utiliza glutathion (GSH) como agente reductor:



Se

Algunos tipos de glutathion peroxidasa requieren Se para su actividad; esta es una razón por la que el Se parece tener actividad antioxidante.

Otros antioxidantes son los antioxidantes exógenos que encontramos en la alimentación y que actúan como captadores de radicales libres: las vitaminas (A, C y E), los carotenoides, los polifenoles, resveratrol, flavonoides...

Contaminación ambiental

Es cierto que con la Revolución Industrial, la humanidad ha logrado avances extraordinarios, sin embargo, la fabricación de ciertas sustancias y su eliminación han contaminado el aire de la atmósfera, el agua de los ríos y océanos y han transformado el paisaje y su biosfera. Es importante que tengamos en cuenta que una gran parte de la población mundial se concentra en las ciudades, donde todos los factores contaminantes se concentran en demasía, produciendo un 30% más de posibilidades de fallecer que las personas que viven en lugares menos contaminados.

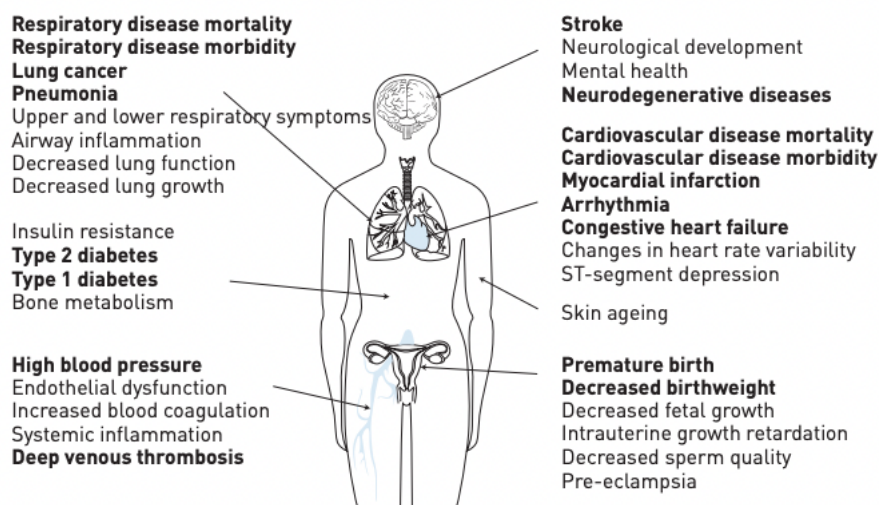
El aire de las ciudades contiene una mezcla compleja de componentes gaseosos y partículas contaminantes procedentes mayoritariamente de las **emisiones** de automóviles, industria y calefacciones domésticas, que acaban en nuestros pulmones, e incluso pueden llegar al torrente circulatorio y repartirse por todo el organismo. La actividad humana también ha hecho que el agua de consumo doméstico de muchos lugares del mundo presente contaminantes como el **arsénico** y los **compuestos perfluorados**. Estos estímulos nocivos ambientales

producen estrés oxidativo y además son reconocidos como agentes extraños por nuestro sistema inmunitario por lo que lo sobreexcitan de manera permanente dando lugar a la liberación constante de mensajeros inflamatorios. Esto da lugar a la inflamación silenciosa crónica, de la que ya hemos hablado, que dará lugar al desarrollo de las enfermedades de la civilización moderna. Además, algunos contaminantes también pueden atravesar la BHE y llegar al cerebro, donde contribuyen al deterioro cognitivo.

Por otro lado, ciertos componentes presentes en objetos que usamos diariamente (cosméticos, productos de limpieza, envases, materiales textiles...) también pueden acumularse en nuestro cuerpo y actuar como **disruptores endocrinos**, alterando la acción fisiológica de nuestras hormonas.

No debemos olvidarnos del uso de **contaminantes químicos**, como los plaguicidas y abonos, que se utilizan de forma intensiva. Su uso no sólo está acabando con la biodiversidad del planeta si no que también pueden afectar seriamente a nuestra salud. Y tampoco del exceso de **luz artificial** presente en las ciudades que altera nuestros ritmos circadianos reduciendo nuestra calidad y esperanza de vida.

Entre los principales trastornos que provoca o favorece la contaminación ambiental destacan: enfermedades respiratorias, cáncer de pulmón, neumonía, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, ictus, enfermedades neurodegenerativas, aceleración del deterioro cognitivo en ancianos, el parto prematuro y el retraso en el desarrollo fetal. También se ha demostrado que provoca alteraciones en el desarrollo cognitivo de los escolares, produciendo retrasos que equivalen a perder dos años de escolaridad.



Resumen de enfermedades, condiciones y biomarcadores afectados por la contaminación. George D. Thurston et al., 2017

Influencia de la polución en la demencia

Los primeros indicios que hicieron sospechar la implicación de los contaminantes ambientales en el deterioro cognitivo en los seres humanos surgieron de un estudio realizado en cerebros de habitantes de la ciudad de México, declarada una de las ciudades más contaminadas del planeta. Los resultados mostraron lesiones cerebrales características de estadios avanzados de la enfermedad de Alzheimer en sujetos que apenas tenían 30-40 años. Tristemente, estudios realizados en niños y bebés (de tan solo 11 meses) que vivían en zonas contaminadas de México también mostraban proteínas y marcadores inflamatorios en sus cerebros asociados con esta enfermedad neurodegenerativa.



Lilian Calderón-Garcidreñas analizó el cerebro de y niños perros de zonas muy contaminadas. Encontró alteraciones histopatológicas similares a las de la enfermedad de Alzheimer y marcadores inflamatorios .Imagen extraída del periódico el País.

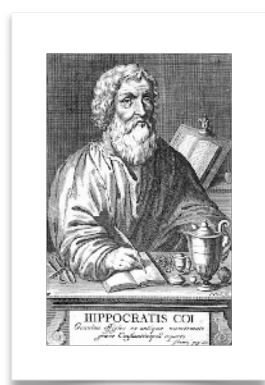
El vínculo entre las enfermedades neurodegenerativas y la contaminación también se ha demostrado en otros países como EEUU, Inglaterra, Taiwan, Suiza... Tan importante es este hecho que el campo de la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer, que generalmente enfocaba sus esfuerzos en los depósitos del β -amiloide y los factores genéticos, actualmente está apuntando a la contaminación atmosférica como factor de riesgo principal en el desarrollo de la enfermedad convirtiéndose en el foco de los nuevos estudios.

El impacto de cada sustancia continúa siendo un debate ya que analizar su implicación en la vida real, fuera del laboratorio, resulta casi imposible. Habría que tener en cuenta muchas variables interindividuales además de que resultaría imposible probar el efecto de una sola sustancia contaminante porque estamos expuestos a miles de ellas. Sin embargo, en la comunidad científica no hay duda de que la mezcla conjunta de contaminantes es nociva y provoca daños cognitivos. Un grupo de Taiwan demostró que las partículas finas contaminantes (de diámetro menos a $2,5 \mu\text{m}$) producen cambios estructurales en el cerebro que producen pérdida de memoria episódica en mujeres de edad avanzada y que esto puede utilizarse como marcador pronóstico de la enfermedad de Alzheimer. Esto se relaciona con otros estudios en los que se concluye que los contaminantes ambientales (siendo el aire uno de los factores principales) y los hábitos de vida representan el 40-65% del riesgo de padecer Alzheimer de aparición tardía, que es la forma más habitual de esta enfermedad.

Las partículas finas que se generan en procesos de combustión (petróleo, gas, coches, centrales eléctricas, quema de madera...) pueden llegar al cerebro por dos mecanismos. Por un lado las partículas inhaladas llegan hasta los pulmones donde pueden pasar al torrente circulatorio y llegar a la barrera hematoencefálica (BHE). Su propia naturaleza hace que sean capaces de dañar esta BHE haciendo que ésta sea más porosa y permitiendo el paso de los contaminantes. Por otro lado, los contaminantes también pueden entrar a través de nuestra nariz y viajar por los nervios olfativos hasta el bulbo olfativo del cerebro.

Los contaminantes ambientales pueden producir daños en nuestro cerebro a través de diferentes mecanismos. Por un lado producen daño vascular, lo que afecta de forma importante a la protección del cerebro por un lado y por otro al aporte de nutrientes. Los contaminantes también pueden actuar como neurotoxinas activando genes que desencadenan trastornos neurodegenerativos y cáncer. Además, los contaminantes producen la liberación de citocinas que de forma crónica conduce a la muerte de las neuronas. Lo más alarmante es que estos mecanismos de diseminación y acumulación de los contaminantes ocurren desde que somos muy pequeños y tiene consecuencias histopatológicas ya desde edades tempranas y futuras importantes.

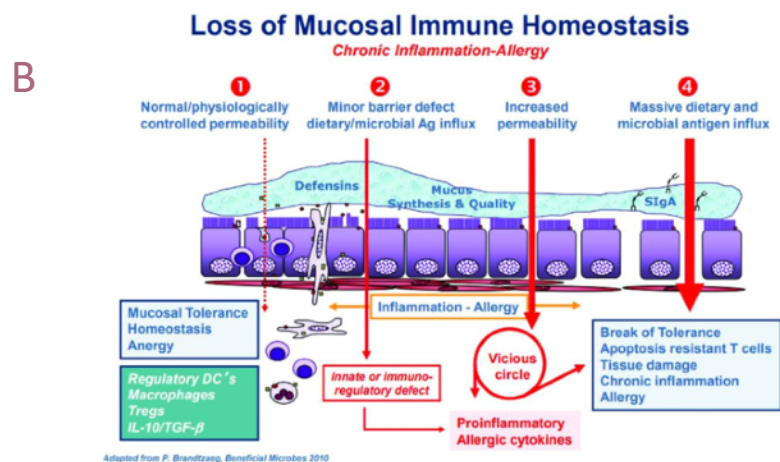
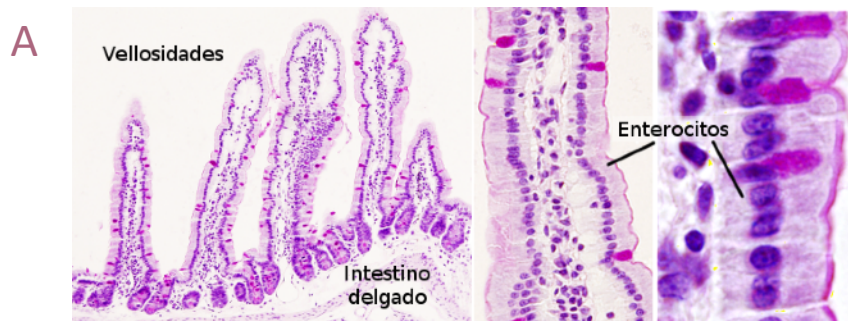
Salud intestinal



Hace dos mil quinientos años, cuando Hipócrates afirmó que "**todas las enfermedades comienzan en el intestino**", tuvo una intuición increíble que no se ha podido apreciar plenamente hasta ahora que tenemos conocimiento suficiente sobre la relación que existe entre las enfermedades inflamatorias crónicas y la pérdida de nuestra salud intestinal

La premisa de "un gen, una proteína, una enfermedad" no puede explicar la complejidad del equilibrio entre la salud y la enfermedad. La interacción entre nosotros y el entorno en que vivimos es lo que realmente dicta nuestro destino clínico en muchas de las enfermedades del siglo XXI.

Según el Dr. Alessio Fasano, uno de los científicos que más ha estudiado la salud intestinal, lo que ponemos en nuestra boca representa el mayor desafío ambiental para nuestro genoma y nuestro microbioma y que el factor más significativo relacionado con la salud y la diversidad de nuestro microbioma depende de aquello que comemos. Nuestro intestino, con aproximadamente 8-9 m de longitud y 200 m² de superficie representa el medio de contacto más grande entre nuestro cuerpo y el exterior. En la mucosa intestinal se producen múltiples interacciones con factores provenientes del entorno como microorganismos, nutrientes, contaminantes... Los enterocitos, localizados por debajo de la capa mucosa intestinal se encuentran estrechamente unidos a través de uniones estrechas que impiden el paso de las sustancias del lumen, como fragmentos de nutrientes incompletamente digeridos o microorganismos. La regulación del paso de sustancias a través de la mucosa se produce mediante el muestreo de los antígenos del lumen por los enterocitos y las células dendríticas y cambios en la permeabilidad intestinal. En condiciones fisiológicas se produce tolerancia cuando los antígenos no son reconocido como algo dañino y una respuesta inmunitaria cuando los antígenos se reconocen como algo extraño.



- a) Corte transversal del intestino delgado. Se señalan los enterocitos y microvellosidades.
- b) Esquema explicativo sobre el desarrollo de inflamación crónica por la pérdida de la barrera intestinal por aumento de la permeabilidad. Extraído de Fasano et al., 2020.

Gliadina y zonulina

La zonulina es un modulador fisiológico de la permeabilidad intestinal. Cuando hay tolerancia inmunológica, la zonulina se libera mediando la apertura de las uniones estrechas y permitiendo así el paso de las sustancias a través de la mucosa.

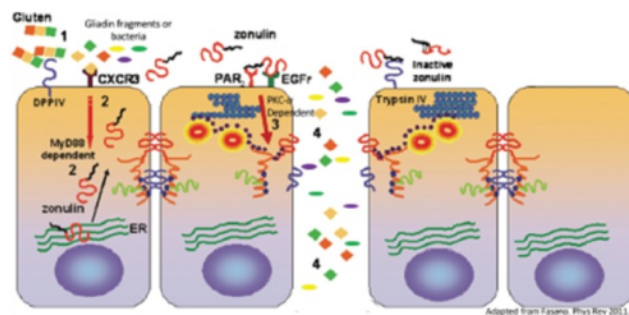
Se ha demostrado que la alteración de la microbiota intestinal interfiere en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y alteraciones del neurodesarrollo. También existen múltiples estudios que asocian la zonulina con enfermedades inflamatorias crónicas (espondilitis anquilosante, TDAH, autismo, esquizofrenia, colitis, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad...). Lo interesante es que, aunque estas patologías en un principio son fisiopatológicamente muy distintas, la mayoría comparten los mismos mecanismos que conducen a la ruptura de la tolerancia y al desarrollo de una inflamación crónica.

Los dos principales desencadenantes de la liberación de zonulina que se han descrito hasta ahora son las bacterias y la gliadina, presente en el gluten. La zonulina liberada por estos inductores se une en la superficie de los enterocitos a unos determinados receptores activando una cascada de señalización en la que está implicada PKC α que produce el desensamblaje de las uniones estrechas de los enterocitos.

La disbiosis intestinal hace que se produzca una mayor cantidad de zonulina con la consiguiente pérdida de la función barrera intestinal, seguida del tráfico de antígenos y endotoxinas derivadas de la microbiota presente en el lumen. La llegada de estas sustancias a la lámina propia desencadena la activación del sistema inmunitario innato y un ambiente proinflamatorio. Si el proceso continúa, se genera una respuesta inmunitaria adaptativa, dando lugar a la liberación de citoquinas inflamatorias (TNF α , IFN γ) lo que provoca una mayor apertura de los enterocitos y un mayor paso de antígenos, creando un círculo vicioso. En última instancia estos procesos conducen a la pérdida de la tolerancia por aquellos antígenos que no deberían reconocerse como algo extraño con la aparición de alergias o a la subsiguiente enfermedad crónica, cuya naturaleza estará influenciada por el trastorno genético que dictará el órgano o tejido más susceptible a ser objetivo del proceso inflamatorio.

El consumo de gluten, aumenta la permeabilidad intestinal y los procesos de inflamación generalizados por todo el organismo. Es importante recalcar que esto no es un proceso que sólo ocurra en las personas celíacas, si no que la exposición de la proteína gliadina aumenta la permeabilidad del intestino en todos nosotros,

todos los seres humanos tienen algún grado de sensibilidad al gluten. Además, la gliadina no sólo aumenta la permeabilidad intestinal, si no que también hace más permeable la BHE, desencadenando manifestaciones neurológicas y psiquiátricas.



Representación del mecanismo por el que las bacterias y la gliadina del gluten producen un aumento de la permeabilidad intestinal al aumentar la expresión de zonulina. Imagen extraída de Fasano et al., 2016

La dieta tiene un papel clave en la configuración de la microbiota intestinal, y alterar poblaciones cruciales, puede transformar una microbiota saludable en un inductor de enfermedades. Aunque la alimentación es el factor más crucial para el estado de nuestra microbiota, el estrés, el uso de antibióticos, el tipo de parto y la lactancia materna son también factores importantes para el desarrollo y mantenimiento de una microbiota saludable.

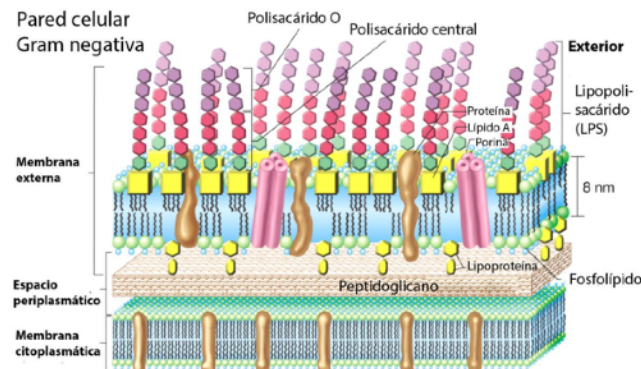
Tenemos que tener en cuenta que la membrana intestinal de un 80% de la población está dañada a causa de una mala alimentación, el estrés y el ambiente que nos rodea.

LPS: Lipopolisacáridos

En relación con las consecuencias en nuestra salud producidas por la permeabilidad intestinal tenemos que hablar de la endotoxemia y la pérdida de la neuroprotección en nuestro cerebro.

El BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) además de permitir la neurogénesis y la formación de sinápsis, protege a las neuronas existentes y garantiza su supervivencia. La neuroprotección mediada por neurotrofinas como el BDNF se ve interrumpida cuando nuestro sistema inmunitario es activado por un componente de la pared celular de las bacterias Gram negativas, el

lipopolisacárido (LPS). Las consecuencias de esta falta de neuroprotección son la muerte neuronal y la disminución de la neurogénesis, lo que altera la plasticidad sináptica y los procesos de memoria.



Representación de la pared celular de una bacteria Gram negativa. Recaltar la representación de los LPS en la superficie de la membrana. Fuente: @microBIOblog

Cuando hay permeabilidad intestinal y los LPS logran llegar al torrente sanguíneo provocan una fuerte reacción inflamatoria. Se han encontrado niveles elevados de LPS en el plasma de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica esporádica y Alzheimer en comparación con sujetos sanos, existiendo una correlación positiva entre el grado de activación de monocitos y macrófagos y negativa con los niveles interleuquinas anti-inflamatorias (Il-10).

Factor neurotrófico derivado de cerebro

El BDNF, como ya hemos comentado, es una neurotrofina esencial para el crecimiento cerebral y la formación de nuevas sinápsis (neurogénesis), así como para la supervivencia de las neuronas. Sus niveles circulantes aumentan con la actividad física y la restricción calórica. Niveles bajos en sangre de este factor se han observado en múltiples alteraciones neurológicas como el Alzheimer, la epilepsia, la anorexia nerviosa, la depresión, la esquizofrenia y el TOC.

En relación con nuestra microbiota, se sabe que una microbiota saludable es capaz de producir ciertas sustancias químicas incluyendo este BDNF. Además limitan la producción de sustancias químicas inflamatorias en nuestro cuerpo y cerebro así como previenen y mantienen la integridad de la pared intestinal.

Cambios hormonales

Los estrógenos disponen de receptores por todo el cerebro lo que los convierte en los principales reguladores metabólicos en el cerebro femenino. Participan en la regulación metabólica en múltiples niveles: regulación de la función de las mitocondrias para la producción de la energía necesaria para formar las sinapsis, activación de enzimas necesarias para que se fusionen las sinapsis y regulación del paso de la glucosa a través de la BHE y dentro de las neuronas y células gliales.

Imágenes de resonancia magnética funcional, donde se puede ver el consumo de glucosa por nuestro cerebro (indicador indirecto de activación neuronal) muestran que el cerebro de las mujeres empieza a disminuir su consumo de glucosa a partir de la perimenopausia alcanzando una disminución de hasta el 30% en la postmenopausia. La creación de sinápsis requiere de mucha energía y es por ello que disminución de los estrógenos produce una "crisis bioenergética" que pone en declive nuestras capacidades cognitivas, de hecho, el 60% de las mujeres con menopausia sufren distracciones, olvidos, confusión...

El cerebro suple esta carencia energética debida al declive de los estrógenos utilizando otras fuentes de energía como los cuerpos cetónicos obtenidos a partir de los ácidos grasos presentes en las vainas de mielina. Sin embargo, en aquellas mujeres en las que el cerebro pasa a ser muy dependiente de esta forma alternativa de obtener energía se produce una especie de "autocanibalismo" que aumenta el riesgo de padecer neurodegeneración y demencia. El retraso en la menarquia o la menopausia precoz suponen un mayor riesgo.

A veces la escasez de energía en el cerebro femenino coincide con la aparición de depósitos de proteínas aberrantes. Además, el descenso de estrógenos aumenta la permeabilidad de la BHE, permitiendo el paso de sustancias tóxicas o agentes infecciosos que provocan respuestas inflamatorias graves que empeoran el cuadro neurodegenerativo. Los mecanismos fisiopatológicos que ocurren en nuestro cerebro y que llevan a la enfermedad de Alzheimer ocurren mucho antes de la aparición de los primeros síntomas de declive cognitivo, los investigadores sugieren que no tiene que ser coincidencia que el periodo de tiempo existente entre la aparición de la menopausia en mujeres y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer sea de aproximadamente 20 años, justo el tiempo que dura la fase prodrómica.

Por otro lado, hombres con la misma edad que las mujeres con menopausia (entre 40 y 50 años) acumulan menos depósitos de proteínas aberrantes como el β -

amiloide. Esto es debido a que la testosterona es neuroprotectora y sus niveles no bajan de forma tan radical durante la andropausia como lo hacen los de los estrógenos en la menopausia. Los científicos postulan que esto podría ser una de las causas que explican por qué la incidencia de la enfermedad de Alzheimer es mayor en mujeres que en hombres. Por otro lado, los investigadores sugieren que las pruebas cognitivas que se utilizan para el diagnóstico de esta enfermedad deberían ser específicas del sexo, ya que aunque los procesos neurodegenerativos ocurren antes en mujeres que en hombres, éstas obtienen mejores puntuaciones que sus homólogos en las pruebas de memoria verbal. Esta especificidad según el sexo nos permitiría diagnosticar antes la enfermedad y tener intervenciones más eficaces.

Es importante tener en cuenta que no debemos tener el concepto mental que la menopausia provoca Alzheimer. Es más bien un intervalo en la vida de las mujeres en las que éstas son más vulnerables a que se desarrollen los mecanismos fisiopatológicos que conllevan finalmente a la muerte de las neuronas. Es por ello importante tener en cuenta otros factores de riesgo que puedan empeorar la situación.

El metabolismo lipídico ha demostrado tener fuertes implicaciones en el desarrollo de la patología. Los portadores de la variante e4 del gen APOE presentan concentraciones elevadas del colesterol tipo LDL en sangre que cuando se oxida forman placas de ateroma que acaban desprendiéndose y produciendo "ictus asintomáticos" que duplican el riesgo de padecer Alzheimer y demencia. Tener esta variante también hace que el cerebro tenga menor capacidad para eliminar o degradar los depósitos de proteínas aberrantes. En relación con los estrógenos, se sabe que éstos tienen un efecto protector sobre el sistema cardiovascular porque regulan los niveles de colesterol aumentando el HDL y disminuyendo el LDL (que es el que provoca los depósitos en las arterias cuando se oxida), por lo que su declive en mujeres portadoras de la variante de este gen aumenta todavía más el riesgo de que se desarrollen estos mecanismos fisiopatológicos. La asociación de estas variantes en el metabolismo y la enfermedad de Alzheimer sugieren que las mujeres portadoras del gen e4 podrían recurrir más veces a los cuerpos cetónicos cerebrales como combustible auxiliar.

También se ha estudiado en mujeres la relación de la enfermedad con otros factores de riesgo así por ejemplo, se ha demostrado que tener prediabetes duplica el riesgo de tener Alzheimer y que el estrés aumenta el riesgo de padecer Alzheimer, sobre todo cuando este estrés acaba produciendo depresión en las pacientes.

Todo esto se corrobora con estudios realizados en grupos de portadoras del gen del Alzheimer con una salud metabólica óptima, en los que se vio que estas

obtenían las mejores puntuaciones cognitivas. No podemos cambiar nuestro sexo, ni la aparición de la menopausia, ni nuestros cromosomas, pero sí mejorar nuestra salud metabólica y con ello reducir el riesgo.

Existe cierta controversia en el uso de hormonoterapia para reducir los efectos producidos por el declive de estrógenos. Sabemos desde hace mucho los efectos adversos que conlleva el uso de estrógenos asociados a progestágenos: aumenta el riesgo de sufrir cáncer de mama, ictus, cardiopatía, coagulopatía y en contra de lo que podamos pensar en primera instancia, también produce el doble de incidencia de padecer demencia. Sin embargo, estos estudios fueron llevados a cabo utilizando formas semisintéticas de estradiol con efectos neuroprotectores menores que el 17 β -estradiol que se utiliza actualmente. Actualmente se han desarrollado versiones de estradiol que parecen mitigar los efectos sobre el cáncer de mama y mejoran la memoria en las mujeres. Existen otras dianas en estudio como la alopregnenolona, un esteroide natural que induce la neurogénesis. En los estudios en animales se revertió la demencia leve y la neuroinflamación y se regeneró el volumen de sustancia gris del hipocampo.

Drogas de abuso

En Europa casi 40 millones de personas sufren adicción a alguna sustancia: alcohol, cocaína, heroína, nicotina... También se puede sufrir adicción a las compras, la comida o el uso de nuevas tecnologías. En lenguaje cotidiano solemos utilizar de manera indistinta los términos dependencia y adicción, pero significan cosas diferentes:

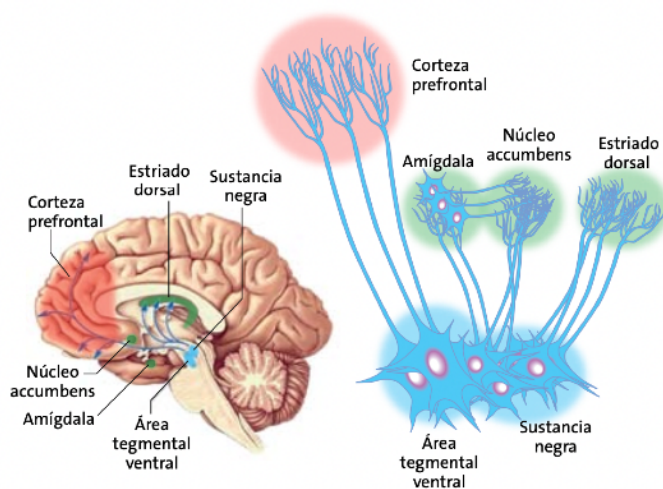
La **dependencia** se define como la aparición de un **síndrome de abstinencia** cuando deja de administrarse la sustancia tóxica. A través de terapias de desintoxicación la dependencia puede tratarse con éxito.

Tras el consumo de una droga adictiva, cada vez se necesita una mayor cantidad para alcanzar los mismos efectos placenteros. Esta **tolerancia** en el consumo hace que la persona se vuelva adicta, que tenga una intensa necesidad de consumir cada vez más, llegando incluso al sufrimiento físico si no puede alcanzar dicha droga. La adicción se define como un estado persistente en el que se sigue consumiendo la droga o se adoptan determinadas conductas destinadas a la obtención de dicha droga a pesar de que tener repercusiones negativas. Aunque haya una desintoxicación satisfactoria de la droga, la persona deja de ser dependiente (no sufre síndrome de abstinencia) pero sigue siendo adicta. En

cuanto vuelve a tomar la droga o se le presentan estímulos que se asocian con ella, vuelve a **perder el control de sus decisiones**.

Antes de hablar de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la dependencia y adicción en nuestro cerebro, tenemos que hablar del principal sistema implicado en este proceso: el **sistema de recompensa**.

El circuito de recompensa está formado por un complejo circuito de neuronas que tiene el objetivo de proporcionarnos placer cuando realizamos actividades que permiten que sobrevivamos y nos perpetuemos como especie (comer, beber, tener sexo). Así cuando se activa este circuito sentimos sensaciones placenteras y ello nos incita a repetir esta conducta, es decir, aprendemos que nos conviene realizar dicha conducta. Algunos autores en contraposición al paradigma que siempre se ha asumido de que la DA es un neurotransmisor que da placer tras una conducta, consideran que la DA no aumenta para producir una recompensa, sino que más bien lo que produce es que se preserve la conducta hasta conseguir el objetivo. Mantiene el nivel de actividad para conseguir lo que se persigue, es decir es un motivador de la conducta. Lo cierto es que este neurotransmisor se libera tanto cuando iniciamos la conducta rumbo a un objetivo como cuando lo cumplimos. Es por ello, que nosotros vamos a hablar de sistema **motivación-recompensa**, en lugar de considerar sólo la recompensa. Además, independientemente los niveles de DA aumenten en relación a una conducta para producir placer o para motivar, el resultado y el objetivo de este circuito es el mismo: la repetición de dicha conducta.

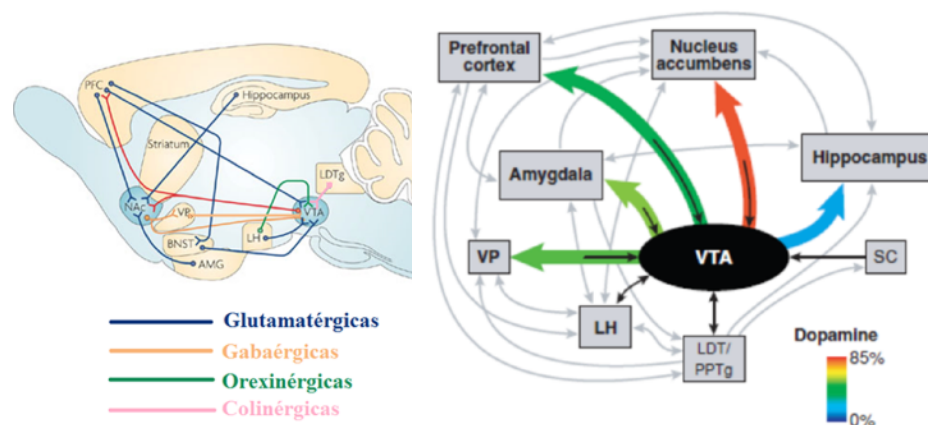


Representación de la vía dopaminérgica del circuito de recompensa. Se proyectan desde la parte alta del tronco del encéfalo al área tegmental ventral y la sustancia negra, al núcleo accumbens, estriado dorsal, córtex prefrontal y amígdala. Imagen extraída de Cuadernos Mente y Cerebro nº10/2015

La dopamina del sistema mesolímbico es un componente clave de este circuito de recompensa. Las neuronas dopaminérgicas del **área tegmental ventral** (ATV)

localizada en la base del cerebro, envían sus proyecciones hasta el **Núcleo Accumbens** (NAc) del cuerpo estriado, liberando allí el neurotransmisor dopamina (DA).

En este circuito de motivación-recompensa también participan otras áreas cerebrales. La **amígdala** confiere la emotividad que dirige la respuesta del individuo (ej: si la vivencia resulta repulsiva o agradable y por tanto debe repetirse o evitarse). El **hipocampo** participa en el registro de las características del recuerdo (contexto), así cuando el individuo se encuentra con estímulos contextuales relacionados con la conducta que tiene una recompensa, se ponen en marcha mecanismos que promueven de nuevo dicha conducta. La **corteza prefrontal** coordina y procesa toda la información dirigiendo y adecuando el comportamiento posterior del individuo. También se incluyen en este sistema el **estriado dorsal** y la **sustancia nigra**, relacionados con la ejecución de conductas de forma automática.



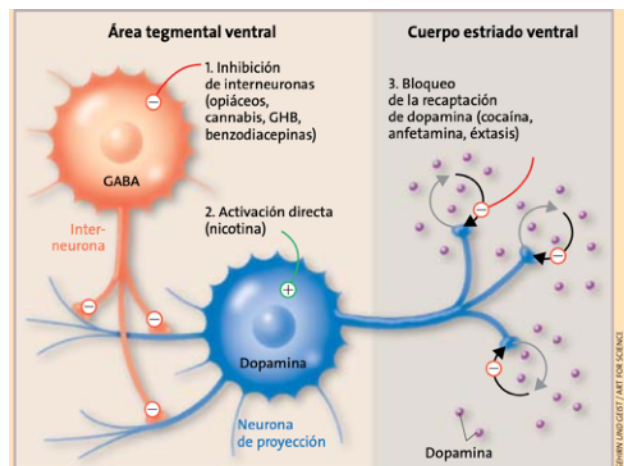
Representación del circuito de recompensa y sus proyecciones. La actividad de las neuronas ATV-DA está controlada fundamentalmente por aferencias glutamatérgicas, gabaérgicas, orexinérgicas y colinérgicas. PFC= prefrontal cortex; LH= hipotálamo lateral; BNST= núcleo del lecho de la estria terminal; LDT= núcleo tegmental laterodorsal; PPTg= núcleo tegmental pedunculopontino; VP= pálido ventral; NAc= núcleo accumbens. Apuntes Máster Neurociencias Basicas y Aplicadas. UV

Las aferencias del ATV son de diversa naturaleza neuroquímica, así por ejemplo, recibe proyecciones glutamatérgicas, gabaérgicas, noradrenérgicas, orexigénicas y serotoninérgicas.

El ATV también envía proyecciones a la totalidad de territorios desde los que recibe aferencias y además envía a también proyecciones a otras áreas, como por

ejemplo el hipocampo. Estas proyecciones también son de naturaleza neuroquímica variable en función de la diana considerada. Aunque el ATV se ha considerado clásicamente como una región eminentemente dopaminérgica menos del 60% de su población neuronal es dopaminérgica y aproximadamente un 40% es gabaérgica. También se han identificado neuronas que liberan glutamato.

Los conjuntos de neuronas del ATV tienen patrones de descarga regulares y mantienen niveles de DA constantes en sus dianas de liberación. El nivel de DA varía en cada individuo, por lo que hay personas más perseverantes que otras para alcanzar una meta. Los desajustes al alza de los niveles de DA estarían implicados en problemas de conductas adictivas que llevan a una actitud de perseverancia compulsiva. Los niveles de DA cambian cuando se detecta una conducta que tiene que ser motivada-recompensada o cuando se administran drogas de abuso. Todas las drogas de abuso producen un aumento de los niveles de DA, sobre todo en el NAc:



Mecanismo de acción de las drogas de abuso. Imagen extraída de Cuadernos Mente y Cerebro nº10/2015

- 1) Los opiáceos, el cannabis, el alcohol y el γ -hidroxibutirato (GHB) inhiben las interneuronas GABAérgicas que descargan sobre el ATV y por lo que potencian la actividad de las neuronas dopaminérgicas.
- 2) La nicotina activa directamente las neuronas dopaminérgicas del ATV a través de sus receptores de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$.

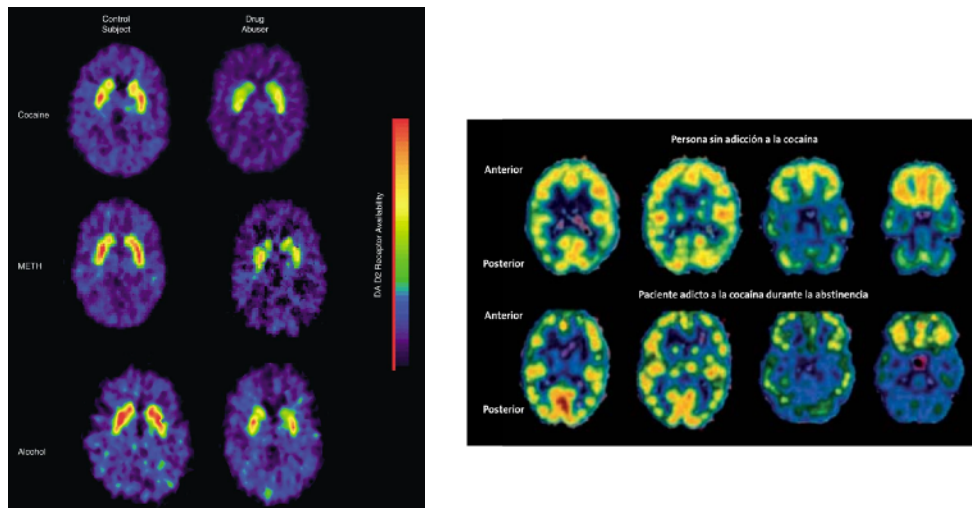
- 3) La cocaína, la anfetamina y el éxtasis modifican el transporte de DA impidiendo su recapatación desde el espacio sináptico al interior de la neurona. La cocaína actúa directamente uniéndose con el transportador de DA de la membrana de las neuronas sin embargo, las anfetaminas se introducen dentro de la neurona impidiendo el empaquetamiento de la DA en las vesículas. Esto hace que aumente mucho la concentración de DA dentro de la neurona y que se invierta el sentido del transporte a través de su transportador (se libera en lugar de recaptarse). El éxtasis además puede introducirse dentro de las neuronas produciendo su degeneración.

Con los estímulos naturales se activa este sistema motivacional. Una vez aprendida la respuesta más eficiente para obtener aquello que nos motiva, ésta se automatiza y la DA deja de ser necesaria y ya no se libera. Sin embargo, dado el mecanismo de acción de las drogas sobre el sistema mesolímbico, la DA siempre se libera cuando se consume la droga adictiva y además se libera en mayores cantidades y durante más tiempo. Además, con el consumo crónico de las drogas de abuso, se producen **cambios estructurales y funcionales** en el sistema de recompensa que agravan aún las consecuencias del consumo:

Una de las primeras modificaciones afectan a los receptores de dopamina. Existen dos tipos de receptores de DA, los tipo D1 y los D2. Los receptores D1 son activadores y los D2 inhibidores. En el cerebro sano estos receptores se encuentran en equilibrio pero con el consumo crónico de sustancias adictivas disminuye la expresión de los receptores D2 en el NAc y estriado dorsal. Los receptores D2 en el NAc se encargan de modular los efectos reforzantes (motivacionales) de las drogas de abuso a través de conexiones con la corteza orbitofrontal. Además, también se ha visto que sus niveles antes del consumo de drogas predisponen a una buena o mala gestión del autocontrol en el consumo de las drogas (menos proporción comportamientos más impulsivos).

La disminución de los receptores D2 se mantiene incluso durante 1 año en individuos desintoxicados y dejar de tomar la droga también produce una **disminución de la actividad basal de la corteza orbitofrontal**. La presentación de estímulos (por ejemplo, sexuales) que activan proyecciones corteza prefrontal-NAc en no adictos apenas lo hacen en los adictos abstinentes. Sin embargo, pistas asociadas a la droga activan intensamente la corteza prefrontal y el NAc, desencadenando comportamientos de búsqueda de la droga. Se postula que la disminución de los receptores D2 junto con la disminución de los niveles de DA durante la abstinencia son los responsables de la **disminución de la sensibilidad** de los circuitos de recompensa a los estímulos naturales y la incapacidad para experimentar placer, interés o satisfacción por casi todas las actividades (anhedonia). Este estado de anhedonia amplificaría el efecto reforzante de la

droga, pues esta proporcionaría una sensación de bienestar que los afectados solo experimentan con la droga.



- A) Imágenes obtenidas con C radiactivo para marcar los niveles de receptores de dopamina tipo D2. Se observa una disminución del número de receptores tipo D2 en los ganglios basales de los consumidores de drogas de abuso (alcohol, metanfetamina y cocaína) en comparación con los sujetos control. Volkow et al., 2002
- B) Las imágenes revelan una menor actividad en el cerebro de un paciente adicto a la cocaína (sobre todo en regiones anteriores del cerebro, en el córtex prefrontal) en comparación con un sujeto sano durante el proceso de desintoxicación (niveles de actividad representados con una paleta de colores donde los colores claros representan actividad y los oscuros falta de actividad). MyC nº 35

La **corteza prefrontal** además de participar en nuestras motivaciones también es necesaria para adaptar nuestra conducta, nos permite reflexionar y decidir que actuación nos conviene más. La disminución de la actividad en las regiones prefrontales durante la abstinencia también produce una disminución de la capacidad funcional de estas regiones y el paciente tiene más dificultades para tomar decisiones que le mantengan apartado de la droga.

Por otro lado, el desequilibrio D1/D2 a favor de los **receptores tipo D1** produce una **hiperesitimulación** de éstos últimos. Cuando los receptores D1 se activan se produce un aumento de los niveles de AMP cíclico y de iones Ca^{2+} dentro de la neurona. Esto se traduce en el aumento de la proteína **CREB** que se une al ADN y promueve la transcripción de ciertos genes que codifican proteínas que silencian el circuito de recompensa, como la **dinorfina**. La dinorfina se sintetiza en un grupo de neuronas del NAc y su función es bloquear a las neuronas del ATV. CREB al aumentar los niveles de dinorfina inducirá **tolerancia** al hacer menos satisfactoria la cantidad de droga que se ha consumido. Consecuentemente se produce el

sujeto se siente la necesidad imperiosa de recuperar el disfrute por aquello que antes le resultaba placentero.

Pero el factor de transcripción CREB deja tener niveles elevados a los pocos días de dejar de consumir la droga. Sin embargo, en el proceso interviene otro factor de transcripción cuyos efectos persisten más en el tiempo, el factor de transcripción delta **FosB**. Tras el consumo reiterativo de la droga este factor de transcripción aumenta gradualmente en el NAc y otras regiones del cerebro. Se trata de una proteína muy estable por lo que puede permanecer activa en las neuronas semanas o meses después de la última dosis. Delta FosB reprime la síntesis de dinorfina y activa genes que codifican proteínas implicadas en las respuestas de **sensibilización** como por ejemplo la proteína **CDK5** que produce cambios estructurales que sensibilizan de forma persistente a las neuronas del NAc. Así las drogas, o cualquier referencia a las mismas provocan la activación de dichas células y que los sujetos sean muy propensos a la recaída.

Además de la DA, el glutamato también interviene en los mecanismos de adicción a las drogas. Las vías neuronales que proyectan desde la amígdala y el hipocampo hasta el NAc portan información emocional y del contexto y utilizan el glutamato como neurotransmisor. En el NAc hacen sinápsis son las neuronas que liberan dopamina. Algunas drogas son capaces de modificar la sensibilidad al glutamato aumentando por ende la liberación de DA y sus mecanismos subyacentes. La estimulación dopaminérgica provocada por la droga y la activación simultánea por glutamato inducen mecanismos de plasticidad sináptica que modifican la estructura de las espinas y arborizaciones dentríticas. Según el tipo de droga (estimulantes, alcohol, opiáceos) y del tipo de receptores estimulados, se produce el aumento o disminución de las espinas y arborización dentrítica. Estos son cambios muy estables en el tiempo que pueden ejercer efectos duraderos sobre el control de la conducta ya que contienen información emocional y contextual relacionada con el consumo. Así un estímulo puede desencadenar el impulso de consumo incluso sin que el afectado sea consciente del agente que lo está causando.

¿Y POR QUÉ LOS ADICTOS BUSCAN LA DROGA DE FORMA AUTOMATIZADA, COMO ROBOTS CON UN SOLO CLARO OBJETIVO? Con el tiempo y el entrenamiento, las acciones que son en un principio procesos declarativos y conscientes en los que está implicada la corteza prefrontal, se automatizan. La estructura esencial para el desarrollo de esta automatización es el estriado dorsal que recibe proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra. Además el NAc, que es el responsable de los efectos reforzantes de la droga, y el estriado dorsal se comunican a través de una densa trama de conexiones. Los efectos dopaminérgicos de las sustancias adictivas afectan por ello al NAc y al estriado dorsal. Pacientes desintoxicados que se les

presentan estímulos relacionados con la droga sufren un aumento de los niveles de DA en el estriado dorsal que explican el carácter automático por la búsqueda de la droga en la adicción. Además, la disfunción de la corteza prefrontal permite que el hábito se consolide con mayor fuerza, sin que puedan intervenir procesos conscientes.

No debemos de olvidar que las drogas no sólo producen cambios plásticos y funcionales en nuestro cerebro, si no que también desencadenan procesos nocivos que producen la disminución de la comunicación entre las neuronas y la muerte de éstas, como son los procesos oxidativos e inflamatorios. Así por ejemplo, se sabe que las anfetaminas producen una disminución del número de neuronas del hipocampo produciendo alteraciones en los procesos de memoria y aprendizaje. También se sabe que la pérdida de materia gris, relacionada con la edad, ocurre a mayor velocidad (casi el doble) en personas dependientes a la cocaína. Las áreas más afectadas eran la corteza prefrontal y el lóbulo temporal, regiones encargadas de la atención, toma de decisiones, la autorregulación y la memoria.

El uso de determinadas drogas también hace que haya una mayor predisposición a la adicción a otras drogas. Por ejemplo, el consumo de cannabis durante la adolescencia produce cambios epigenéticos que favorecen la expresión de ciertos genes implicados en la respuesta de recompensa a la cocaína.



Micrografías de neuronas del NAc. Las dos primeras fotos son de neuronas de animales expuestos a drogas no adictivas que presentan ramificaciones dentríticas con un número normal de espinas sinápticas. En animales expuestos de forma crónica a cocaína (foto de la derecha) se observa un número mayor de espinas. Esta remodelación podría estar implicada en el aumento de la sensibilidad de las neuronas a señales procedentes de ATV u otras estructuras, contribuyendo a la sensibilidad a la droga. DeltaFos parece estar implicado en esta sensibilización. Investigación y Ciencia, mayo 2004

Bibliografía

Aiello, L.C., Wheeler, P., 1995. The Expensive-Tissue Hypothesis: The Brain and the Digestive System in Human and Primate Evolution. *Current Anthropology* 36, 199–221. <https://doi.org/10.1086/204350>

Albracht-Schulte, K., Kalupahana, N.S., Ramalingam, L., Wang, S., Rahman, S.M., Robert-McComb, J., Moustaid-Moussa, N., 2018. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem* 58, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>

Arroyo-García, L.E., Tendilla-Beltrán, H., Vázquez-Roque, R.A., Jurado-Tapia, E.E., Díaz, A., Aguilar-Alonso, P., Brambila, E., Monjaraz, E., De La Cruz, F., Rodríguez-Moreno, A., Flores, G., 2020. Amphetamine sensitization alters hippocampal neuronal morphology and memory and learning behaviors. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0809-2>

Beeri, M.S., Moshier, E., Schmeidler, J., Godbold, J., Uribarri, J., Reddy, S., Sano, M., Grossman, H.T., Cai, W., Vlassara, H., Silverman, J.M., 2011. Serum concentration of an inflammatory glycotoxin, methylglyoxal, is associated with increased cognitive decline in elderly individuals. *Mech Ageing Dev* 132, 583–587. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.10.007>

Cai, W., Uribarri, J., Zhu, L., Chen, X., Swamy, S., Zhao, Z., Grosjean, F., Simonaro, C., Kuchel, G.A., Schnaider-Beeri, M., Woodward, M., Striker, G.E., Vlassara, H., 2014. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 4940–4945. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316013111>

Calderón-Garcidueñas, L., González-Maciel, A., Reynoso-Robles, R., Kulesza, R.J., Mukherjee, P.S., Torres-Jardón, R., Rönkkö, T., Doty, R.L., 2018. Alzheimer's disease and alpha-synuclein pathology in the olfactory bulbs of infants, children, teens and adults ≤ 40 years in Metropolitan Mexico City. APOE4 carriers at higher risk of suicide accelerate their olfactory bulb pathology. *Environmental Research* 166, 348–362. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.027>

Calderón-Garcidueñas, L., Mora-Tiscareño, A., Ontiveros, E., Gómez-Garza, G., Barragán-Mejía, G., Broadway, J., Chapman, S., Valencia-Salazar, G., Jewells, V., Maronpot, R.R., Henríquez-Roldán, C., Pérez-Guillé, B., Torres-Jardón, R., Herrit, L., Brooks, D., Osnaya-Brizuela, N., Monroy, M.E., González-Maciel, A., Reynoso-Robles, R., Villarreal-Calderon, R., Solt, A.C., Engle, R.W., 2008. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: A pilot study with children and dogs. *Brain and Cognition* 68, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.04.008>

Caslin, H.L., Bhanot, M., Bolus, W.R., Hasty, A., 2020. Adipose tissue macrophages: unique polarization and bioenergetics in obesity. *Immunol Rev* 295, 101–113. <https://doi.org/10.1111/imr.12853>

Corominas-Roso, M., Roncero, C., Bruguera, E., Casas, M., 2007. [The dopaminergic system and addictions]. *Rev Neurol* 44, 23–31.

Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L., Robinson, E.S.J., Theobald, D.E.H., Lääne, K., Peña, Y., Murphy, E.R., Shah, Y., Probst, K., Abakumova, I., Aigbirio, F.I., Richards, H.K., Hong, Y., Baron, J.-C., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2007. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 315, 1267–1270. <https://doi.org/10.1126/science.1137073>

de la Monte, S.M., Wands, J.R., 2008. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2, 1101–1113.

De Simone, A., Milelli, A., 2019. Histone Deacetylase Inhibitors as Multitarget Ligands: New Players in Alzheimer's Disease Drug Discovery? *ChemMedChem* 14, 1067–1073. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900174>

Delanty, N., Vaughan, C., 1998. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 51, 652. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.2.652>

Diniz, B.S., Teixeira, A.L., 2011. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular Med* 13, 217–222. <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8154-x>

egar_author, n.d. Association between Traffic-Related Air Pollution in Schools and Cognitive Development in Primary School Children: A Prospective Cohort Study. EGAR. URL <https://www.idaea.csic.es/egar/association-between-traffic-related-air-pollution-in-schools-and-cognitive-development-in-primary-school-children-a-prospective-cohort-study/> (accessed 9.15.21).

Ersche, K.D., Jones, P.S., Williams, G.B., Robbins, T.W., Bullmore, E.T., 2013. Cocaine dependence: a fast-track for brain ageing? *Mol Psychiatry* 18, 134–135. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.31>

Fåk, F., Tremaroli, V., Bergström, G., Bäckhed, F., 2015. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 243, 573–578. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.097>

Fasano, A., 2020. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res* 9, F1000 Faculty Rev-69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>

Fasano, A., 2012. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1258, 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>

Figuro, E., Sánchez-Beltrán, M., Cuesta-Frechoso, S., Tejerina, J.M., del Castro, J.A., Gutiérrez, J.M., Herrera, D., Sanz, M., 2011. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol* 82, 1469–1477. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100719>

Forloni, G., Balducci, C., 2018. Alzheimer's Disease, Oligomers, and Inflammation. *J Alzheimers Dis* 62, 1261–1276. <https://doi.org/10.3233/JAD-170819>

Fortis, A., García-Macedo, R., Maldonado-Bernal, C., Alarcón-Aguilar, F., Cruz, M., 2012. [The role of innate immunity in obesity]. *Salud Publica Mex* 54, 171–177. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342012000200014>

Fundamentos de Bioquímica de Donald Voet | Editorial Médica Panamericana [WWW Document], n.d. URL <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/fundamentos-de-bioquimica> (accessed 9.14.21).

Goh, J., Goh, K.P., Abbasi, A., 2016. Exercise and Adipose Tissue Macrophages: New Frontiers in Obesity Research? *Front Endocrinol (Lausanne)* 7, 65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00065>

Guan, Z., Fang, J., 2006. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. *Brain Behav Immun* 20, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.04.005>

Hajishengallis, G., 2015. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 15, 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>

Hill, T., Polk, J.D., 2019. BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. *Am J Phys Anthropol* 168 Suppl 67, 47–62. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23762>

Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29, 565–598. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>

Jackson, J.R., Eaton, W.W., Cascella, N.G., Fasano, A., Kelly, D.L., 2012. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q* 83, 91–102. <https://doi.org/10.1007/s11126-011-9186-y>

Jiang, M., Wang, J., Fu, J., Du, L., Jeong, H., West, T., Xiang, L., Peng, Q., Hou, Z., Cai, H., Seredenina, T., Arbez, N., Zhu, S., Sommers, K., Qian, J., Zhang, J., Mori, S., Yang, X.W., Tamashiro, K.L.K., Aja, S., Moran, T.H., Luthi-Carter, R., Martin, B., Maudsley, S., Mattson, M.P., Cichewicz, R.H., Ross, C.A., Holtzman, D.M., Krainc, D., Duan, W., 2011. Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets. *Nat Med* 18, 153–158. <https://doi.org/10.1038/nm.2558>

Julien, C., Tremblay, C., Emond, V., Lebbadi, M., Salem, N., Bennett, D.A., Calon, F., 2009. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 68, 48–58. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181922348>

Kauer, J.A., Malenka, R.C., 2007. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci* 8, 844–858. <https://doi.org/10.1038/nrn2234>

Khan, R.S., Fonseca-Kelly, Z., Callinan, C., Zuo, L., Sachdeva, M.M., Shindler, K.S., 2012. SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells. *Front Cell Neurosci* 6, 63. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00063>

Ko, S.-Y., Ko, H.-A., Chu, K.-H., Shieh, T.-M., Chi, T.-C., Chen, H.-I., Chang, W.-C., Chang, S.-S., 2015. The Possible Mechanism of Advanced Glycation End Products (AGEs) for Alzheimer's Disease. *PLoS One* 10, e0143345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143345>

Li, J., Feng, L., Xing, Y., Wang, Y., Du, L., Xu, C., Cao, J., Wang, Q., Fan, S., Liu, Q., Fan, F., 2014. Radioprotective and antioxidant effect of resveratrol in hippocampus by activating Sirt1. *Int J Mol Sci* 15, 5928–5939. <https://doi.org/10.3390/ijms15045928>

Li, L., Messas, E., Batista, E.L., Levine, R.A., Amar, S., 2002. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 105, 861–867. <https://doi.org/10.1161/hc0702.104178>

Lone, A.M., Taskén, K., 2013. Proinflammatory and immunoregulatory roles of eicosanoids in T cells. *Front Immunol* 4, 130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00130>

Lumeng, C.N., Bodzin, J.L., Saltiel, A.R., 2007. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117, 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>

Nestler, E.J., 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 8, 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>

Ortiz-Guerrero, G., Amador-Muñoz, D., Calderón-Ospina, C.A., López-Fuentes, D., Nava Mesa, M.O., 2018. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast* 2018, 5257285. <https://doi.org/10.1155/2018/5257285>

Pritchard, C., Mayers, A., Baldwin, D., 2013. Changing patterns of neurological mortality in the 10 major developed countries--1979-2010. *Public Health* 127, 357–368. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.12.018>

Qin, W., Yang, T., Ho, L., Zhao, Z., Wang, J., Chen, L., Zhao, W., Thiagarajan, M., MacGrogan, D., Rodgers, J.T., Puigserver, P., Sadoshima, J., Deng, H., Pedrini, S., Gandy, S., Sauve, A.A., Pasinetti, G.M., 2006. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *J Biol Chem* 281, 21745–21754. <https://doi.org/10.1074/jbc.M602909200>

Rubio-Perez, J.M., Morillas-Ruiz, J.M., 2012. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *ScientificWorldJournal* 2012, 756357. <https://doi.org/10.1100/2012/756357>

Salamone, J.D., Correa, M., 2012. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76, 470–485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>

Scherma, M., Qvist, J.S., Asok, A., Huang, S.-S.C., Masia, P., Deidda, M., Wei, Y.B., Soni, R.K., Fratta, W., Fadda, P., Kandel, E.R., Kandel, D.B., Melas, P.A., 2020. Cannabinoid exposure in rat adolescence reprograms the initial behavioral, molecular, and epigenetic response to cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 9991–10002. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920866117>

Sochocka, M., Donskow-Łysoniewska, K., Diniz, B.S., Kurpas, D., Brzozowska, E., Leszek, J., 2019. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol* 56, 1841–1851. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>

Soltani, N., Marandi, S.M., Kazemi, M., Esmaeil, N., 2020. The Exercise Training Modulatory Effects on the Obesity-Induced Immunometabolic Dysfunctions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13, 785–810. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S234992>

Sturgeon, C., Fasano, A., 2016. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 4, e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>

Thurston, G.D., Kipen, H., Annesi-Maesano, I., Balmes, J., Brook, R.D., Cromar, K., De Matteis, S., Forastiere, F., Forsberg, B., Frampton, M.W., Grigg, J., Heederik, D., Kelly, F.J., Kuenzli, N., Laumbach, R., Peters, A., Rajagopalan, S.T., Rich, D., Ritz, B., Samet, J.M., Sandstrom, T., Sigsgaard, T., Sunyer, J., Brunekreef, B., 2017. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 49, 1600419. <https://doi.org/10.1183/13993003.00419-2016>

Tonetti, M.S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Suvan, J., Hingorani, A.D., Vallance, P., Deanfield, J., 2007. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 356, 911–920. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063186>

Tsatsoulis, A., Mantzaris, M.D., Bellou, S., Andrikoula, M., 2013. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism* 62, 622–633. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.11.004>

Unger, R.H., 2003. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 14, 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.09.008>

Uribarri, J., Cai, W., Sandu, O., Peppas, M., Goldberg, T., Vlassara, H., 2005. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1043, 461–466. <https://doi.org/10.1196/annals.1333.052>

Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G.E., Vlassara, H., 2010. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 110, 911–916.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>

- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., 2002. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 13, 355–366. <https://doi.org/10.1097/00008877-200209000-00008>
- Wang, J., Tan, L., Wang, H.-F., Tan, C.-C., Meng, X.-F., Wang, C., Tang, S.-W., Yu, J.-T., 2015. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 44, 385–396. <https://doi.org/10.3233/JAD-141506>
- Webers, A., Heneka, M.T., Gleeson, P.A., 2020. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunol Cell Biol* 98, 28–41. <https://doi.org/10.1111/imcb.12301>
- Weinstein, G., Beiser, A.S., Choi, S.H., Preis, S.R., Chen, T.C., Vorgas, D., Au, R., Pikula, A., Wolf, P.A., DeStefano, A.L., Vasan, R.S., Seshadri, S., 2014. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol* 71, 55–61. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4781>
- Winkler, A.R., Nocka, K.N., Williams, C.M.M., 2012. Smoke exposure of human macrophages reduces HDAC3 activity, resulting in enhanced inflammatory cytokine production. *Pulm Pharmacol Ther* 25, 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.05.003>
- Wrangham, R., Conklin-Brittain, N., 2003. "Cooking as a biological trait." *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 136, 35–46. [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(03\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(03)00020-5)
- Yaffe, K., Lindquist, K., Schwartz, A.V., Vitartas, C., Vittinghoff, E., Satterfield, S., Simonsick, E.M., Launer, L., Rosano, C., Cauley, J.A., Harris, T., 2011. Advanced glycation end product level, diabetes, and accelerated cognitive aging. *Neurology* 77, 1351–1356. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182315a56>
- Younan, D., Petkus, A.J., Widaman, K.F., Wang, X., Casanova, R., Espeland, M.A., Gatz, M., Henderson, V.W., Manson, J.E., Rapp, S.R., Sachs, B.C., Serre, M.L., Gaussoin, S.A., Barnard, R., Saldana, S., Vizuete, W., Beavers, D.P., Salinas, J.A., Chui, H.C., Resnick, S.M., Shumaker, S.A., Chen, J.-C., 2020. Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain* 143, 289–302. <https://doi.org/10.1093/brain/awz348>
- Zhang, R., Miller, R.G., Gascon, R., Champion, S., Katz, J., Lancero, M., Narvaez, A., Honrada, R., Ruvalcaba, D., McGrath, M.S., 2009. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J Neuroimmunol* 206, 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.017>
- Zhang, Z., Hoek, G., Chang, L., Chan, T.-C., Guo, C., Chuang, Y.C., Chan, J., Lin, C., Jiang, W.K., Guo, Y., Vermeulen, R., Yeoh, E., Tam, T., Lau, A.K.H., Griffiths, S., Lao, X.Q., 2018. Particulate matter air pollution, physical activity and systemic inflammation in Taiwanese adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 221, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.001>