



MÓDULO 5

Aprendizaje y memoria

5.2 Deterioro cognitivo

Raquel García y María Cosp



Deterioro cognitivo

1. **Contextualización evolutiva: entender de dónde venimos**
2. Factores medioambientales y fisiológicos que participan en el deterioro cognitivo

Inflamación: una pandemia oculta

¿Cómo debería ocurrir un proceso inflamatorio?

Alimentación

Tabaco

Estrés oxidativo

Contaminación ambiental

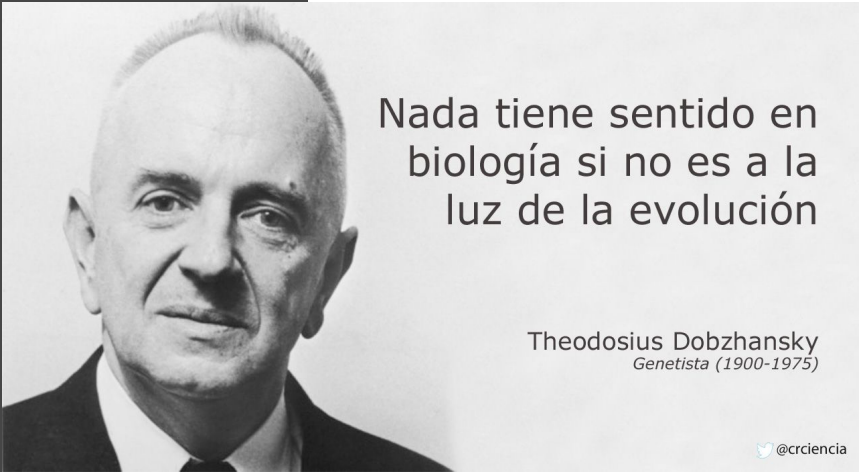
Salud intestinal

Cambios hormonales

Drogas de abuso



Contextualización evolutiva: entender de dónde venimos



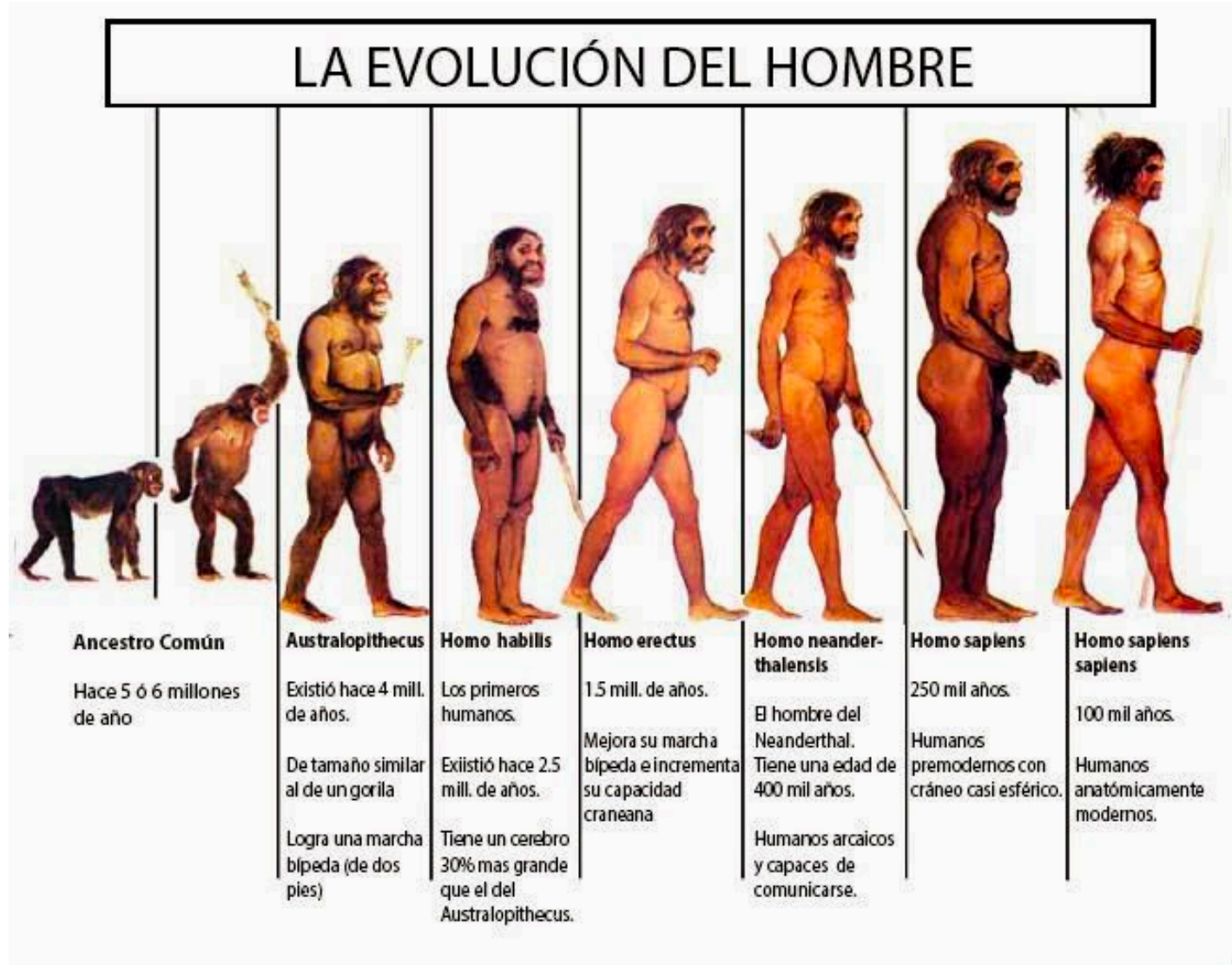
Journal of Evolution and Health

Volume 1 | Issue 1

Article 12

3-2-2016

To Restore Health, “Do we Have to Go Back to the Future?” The Impact of a 4-Day Paleolithic Lifestyle Change on Human Metabolism – a Pilot Study.





Estrategias evolutivas
que permitieron
aportar más energía al
cerebro

Australopithecus

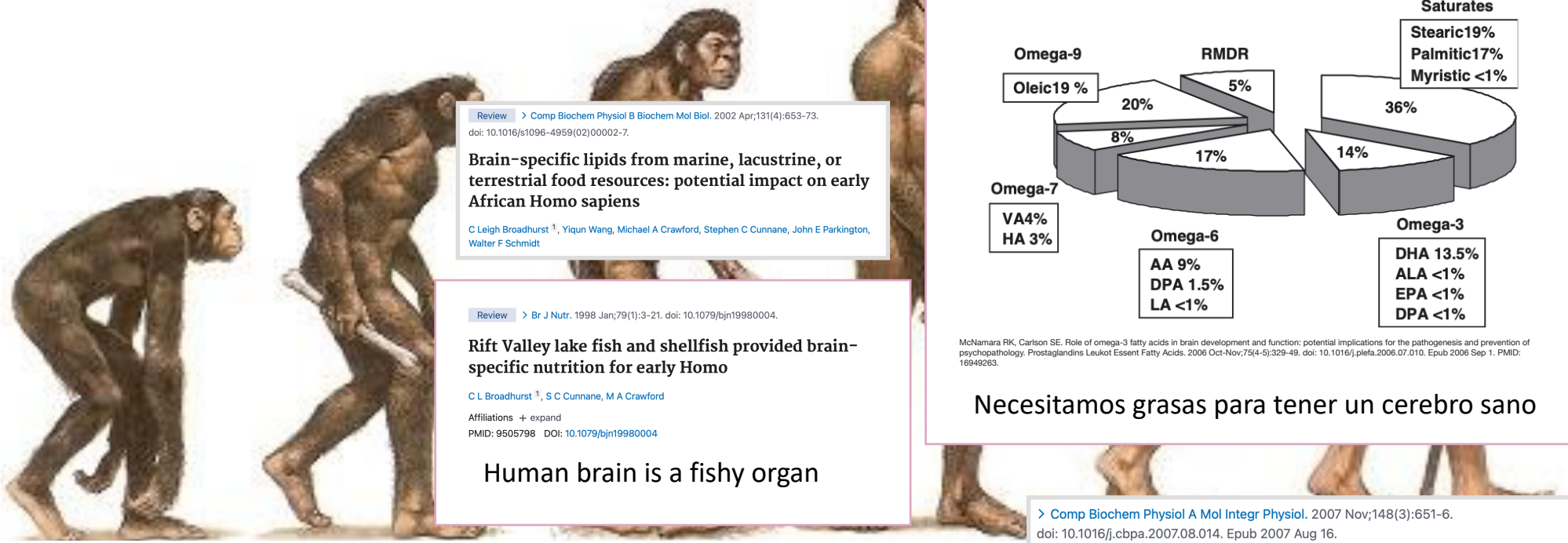
Homo habilis

Homo erectus

H. Neanderthalensis

H. Sapiens sapiens

Hipótesis del tejido caro. Aiello LC



Review > [Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol](#). 2002 Apr;131(4):653-73.
doi: 10.1016/s1096-4959(02)00002-7.

Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens

C Leigh Broadhurst ¹, Yiqun Wang, Michael A Crawford, Stephen C Cunnane, John E Parkinson, Walter F Schmidt

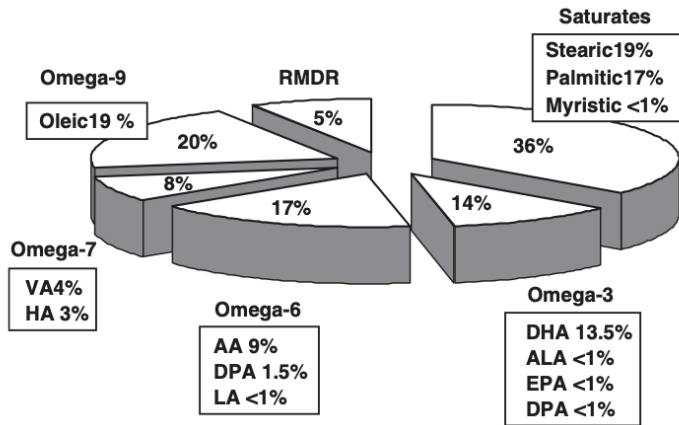
Review > [Br J Nutr](#). 1998 Jan;79(1):3-21. doi: 10.1079/bjnt19980004.

Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo

C L Broadhurst ¹, S C Cunnane, M A Crawford

Affiliations + expand
PMID: 9505798 DOI: 10.1079/bjnt19980004

Human brain is a fishy organ



McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Oct-Nov;75(4-5):329-49. doi: 10.1016/j.plefa.2006.07.010. Epub 2006 Sep 1. PMID: 16949263.

Necesitamos grasas para tener un cerebro sano

> [Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol](#). 2007 Nov;148(3):651-6.
doi: 10.1016/j.cbpa.2007.08.014. Epub 2007 Aug 16.

Cooking and grinding reduces the cost of meat digestion

Scott M Boback ¹, Christian L Cox, Brian D Ott, Rachel Carmody, Richard W Wrangham, Stephen M Secor

Review > [Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol](#). 2003 Sep;136(1):35-46.
doi: 10.1016/s1095-6433(03)00020-5.

'Cooking as a biological trait'

Richard Wrangham ¹, NancyLou Conklin-Brittain

5-6 x 10⁶

4 x 10⁶

2,5 x 10⁶

1,5 x 10⁶

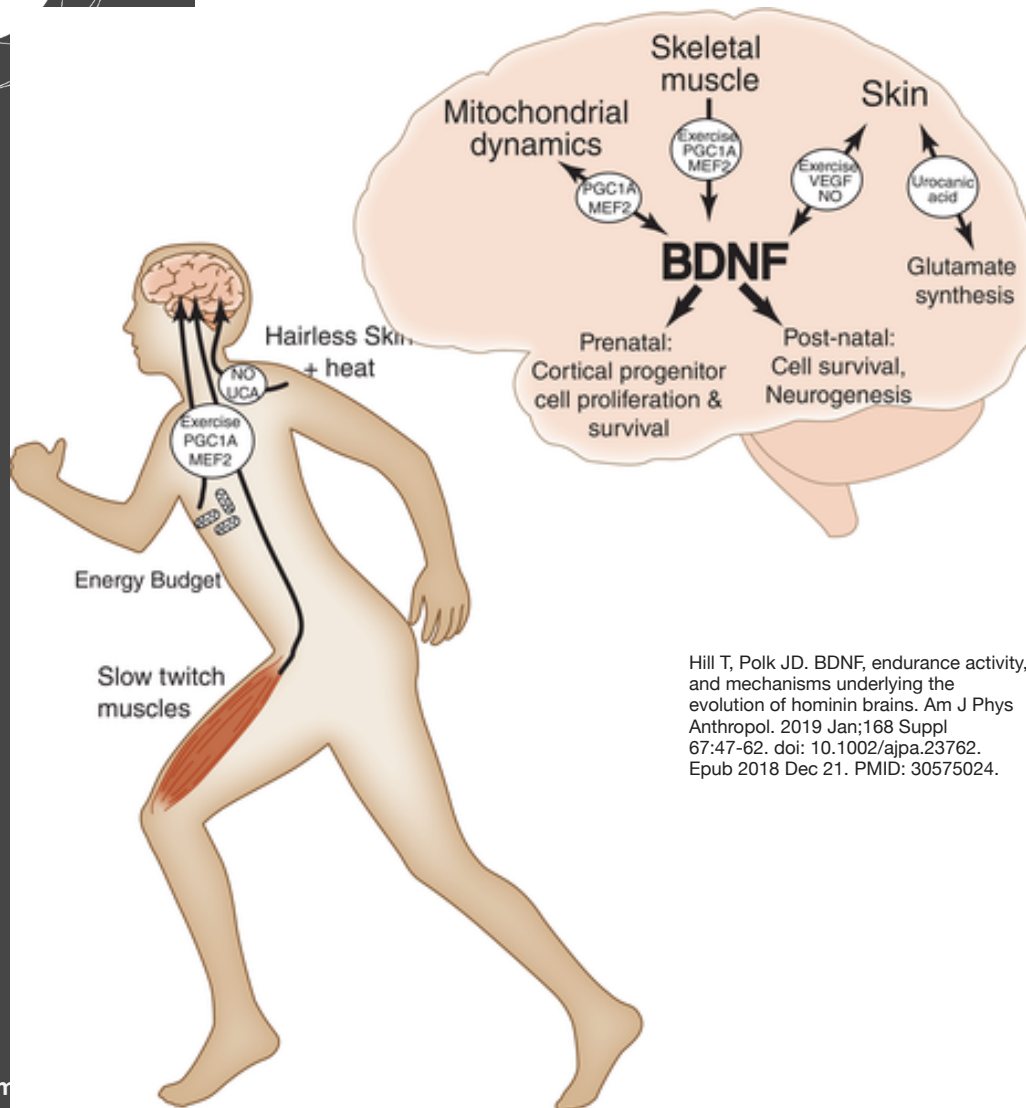
Alimentos de o.animal

Fuego de forma
doméstica

Presión evolutiva

DHA, AA
Vitamina A, D
Sol
I, Zn, Se

Otras estrategias de evolución...



Hill T, Polk JD. BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains. *Am J Phys Anthropol.* 2019 Jan;168 Suppl 67:47-62. doi: 10.1002/ajpa.23762. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575024.

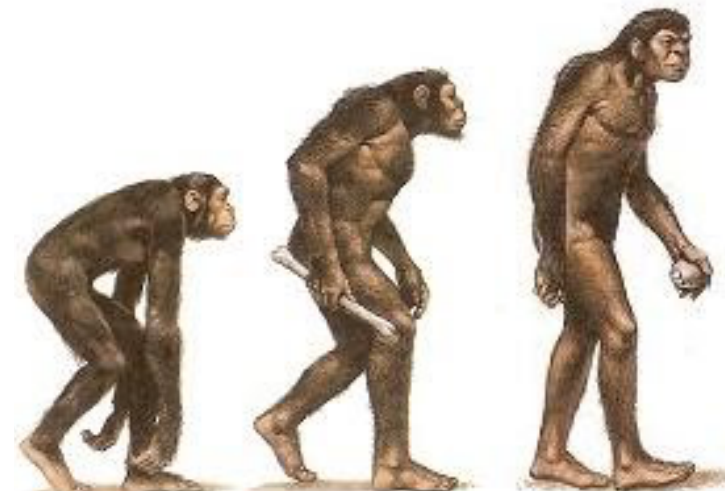
Bipedestación

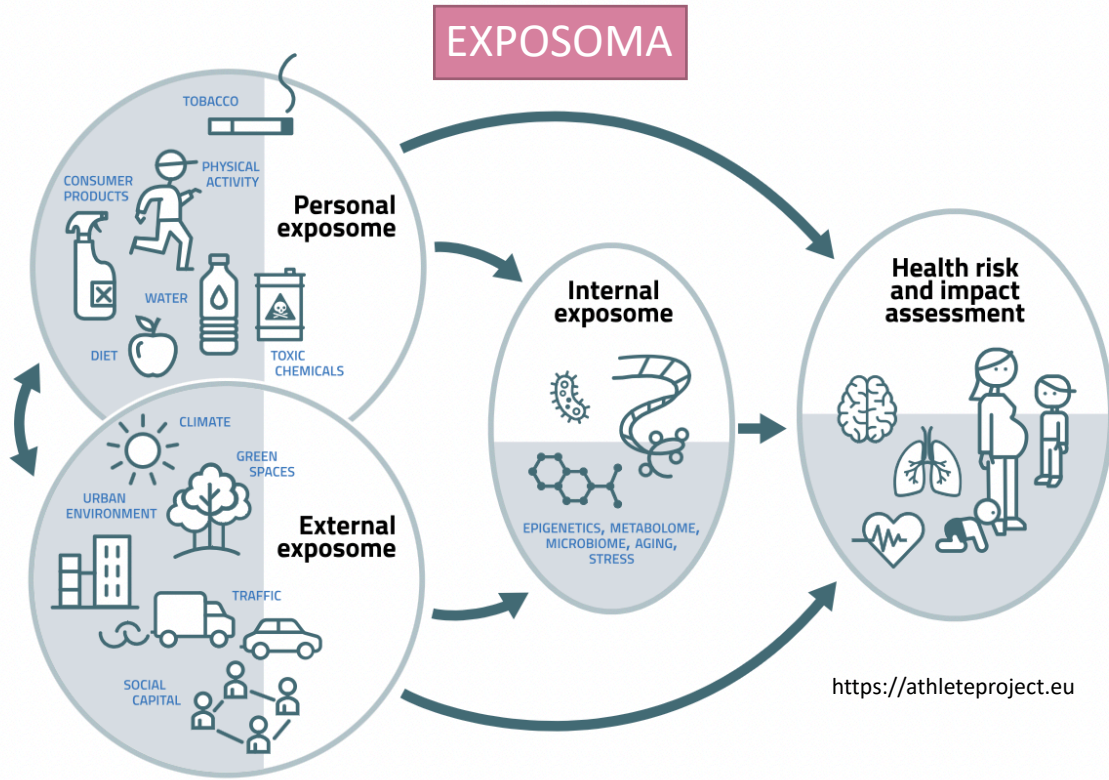
↓ Tasa de reproducción

↓ Músculo y ↑ grasa

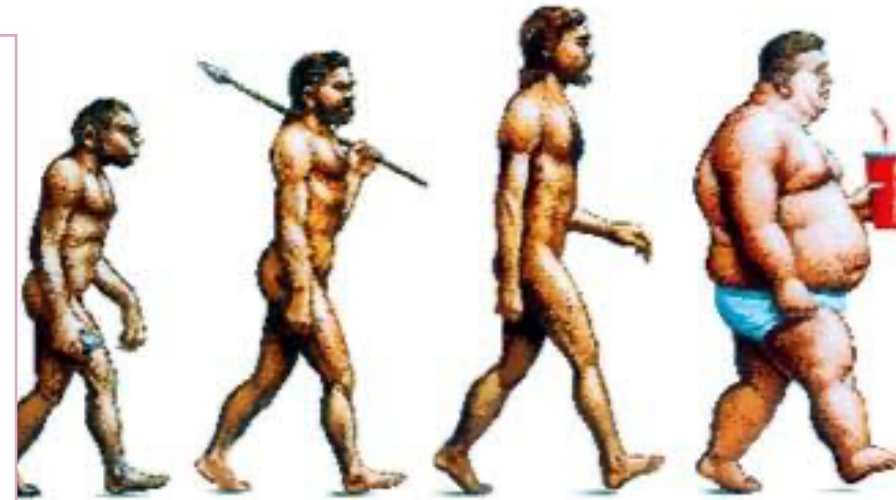
Sociabilización

Pérdida de vello y termorregulación





La SALUD se basa en la relación entre mi genoma y mi contexto (a lo que me expongo: exposoma personal, externo o interno). Esta relación hará que se exprese o no la patología. ABORDAJE teniendo en cuenta el exposoma



agrícola

Revolución Industrial

Actualidad

0

S XVIII

nocidos
, legumbres

a altruista

- Hacinamiento
- Pérdida del contacto con la naturaleza
- Contaminación
- Productos ultraprocesados
- Alto contenido en azúcar
- Mayor sedentarismo
- Ganadería (hacinados y pienso)
- Agricultura sobre-explotada
- Exceso de higiene (pérdida de la diversidad microbiana)
- Poca exposición solar
- Obesidad, enfermedades CV, autoinmunidad



Masai-Samburu



Kitava



Chukotka



Deterioro cognitivo

1. Contextualización evolutiva: entender de dónde venimos
2. **Factores medioambientales y fisiológicos que participan en el deterioro cognitivo**

Inflamación: una pandemia oculta

¿Cómo debería ocurrir un porceso inflamatorio?

Alimentación

Tabaco

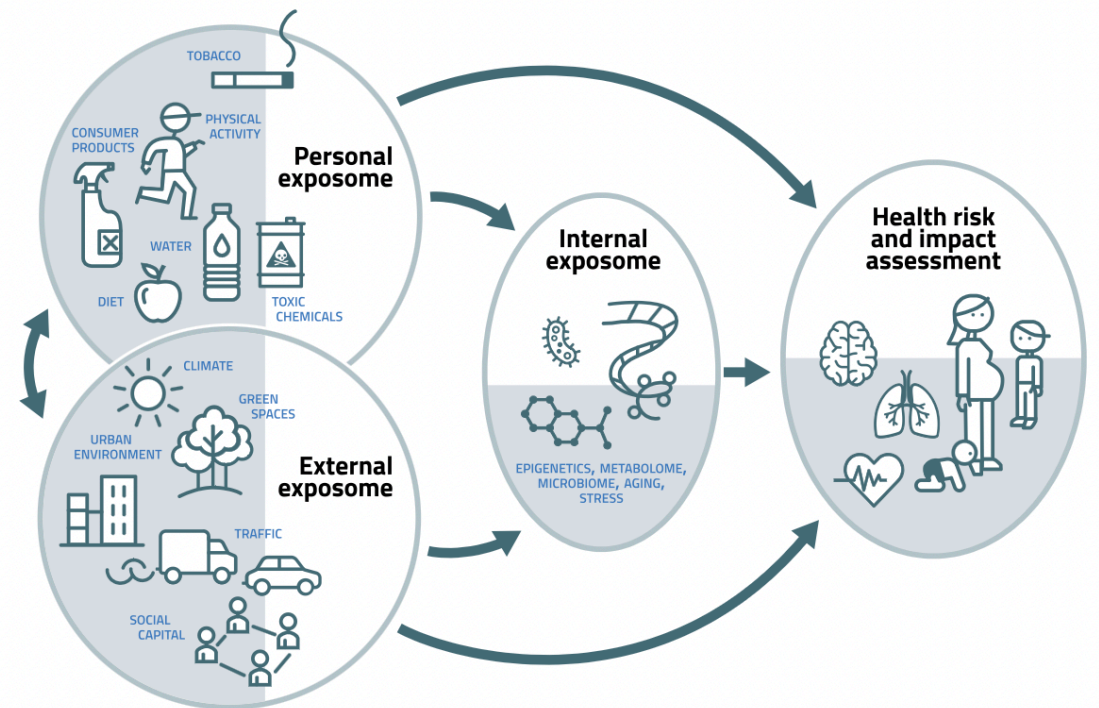
Estrés oxidativo

Contaminación ambiental

Salud intestinal

Cambios hormonales

Drogas de abuso





Factores medioambientales y fisiológicos que participan en el deterioro cognitivo

> [Public Health](#). 2013 Apr;127(4):357-68. doi: 10.1016/j.puhe.2012.12.018. Epub 2013 Apr 17.

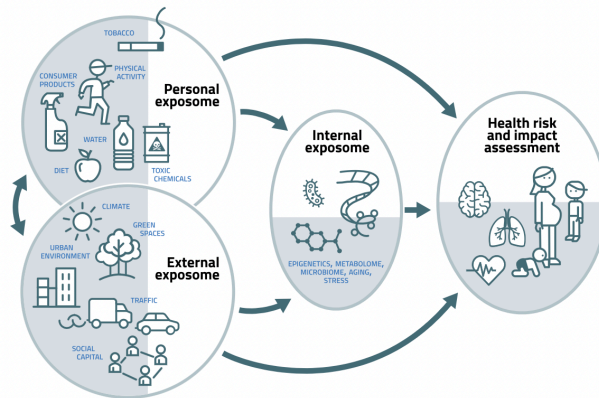
Changing patterns of neurological mortality in the 10 major developed countries--1979-2010

C Pritchard ¹, A Mayers, D Baldwin

Affiliations + expand

PMID: 23601790 DOI: [10.1016/j.puhe.2012.12.018](#)

- ↑ nº de muertes por **enfermedades cerebrales** en los países DESARROLADOS
- Cambio en el patrón de mortalidad (PANDEMIA) > influencias sociales y ambientales
- ↑ pérdida de memoria incapacitante $\iff$ resistencia a la insulina (prediabetes y diabetes)
- Deterioro cognitivo $\rightarrow$ disminución de la calidad de vida
- **Genética + FACTORES AMBIENTALES**

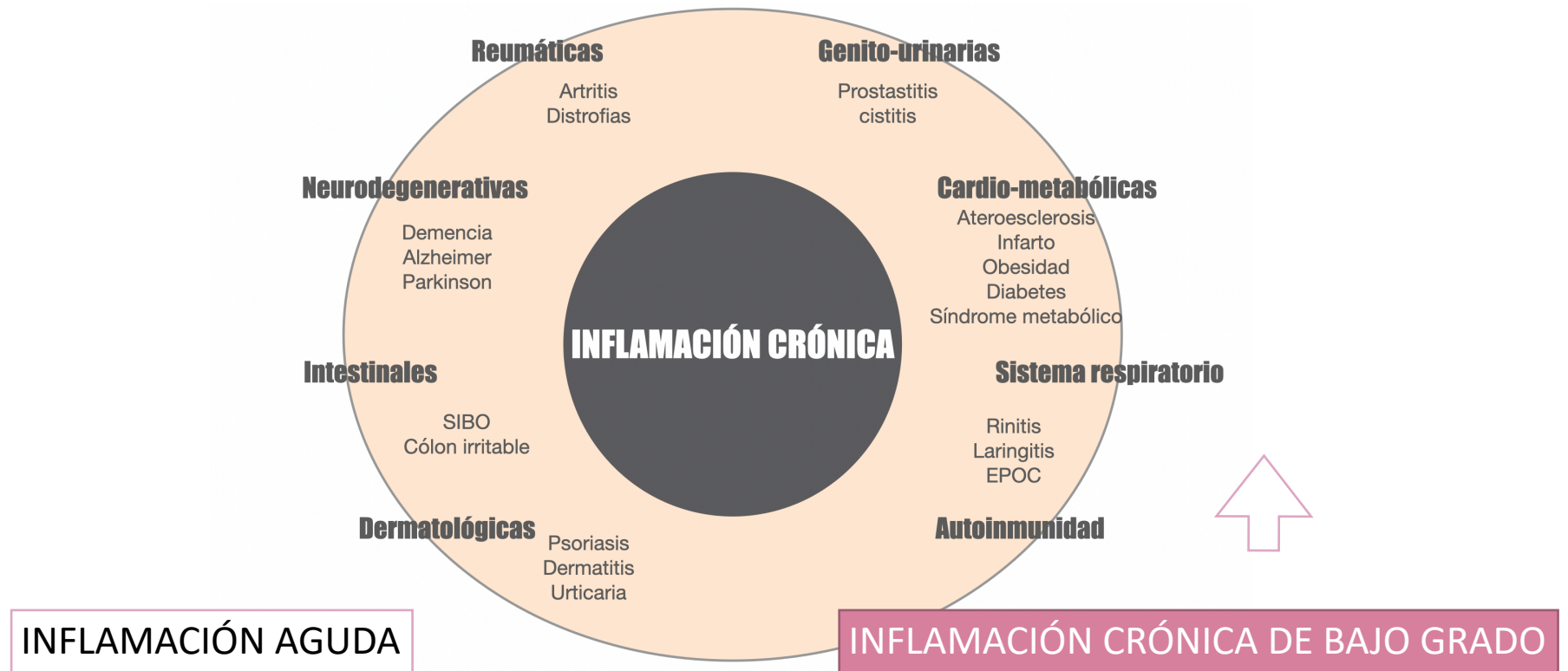


Niveles altos de azúcar en sangre y resistencia a la insulina
Enfermedades cardiovasculares
Sedentarismo
Deficiencias nutricionales
Toxinas
Estrés, ansiedad, depresión
Inflamación crónica
Desequilibrios hormonales



Inflamación: una pandemia oculta

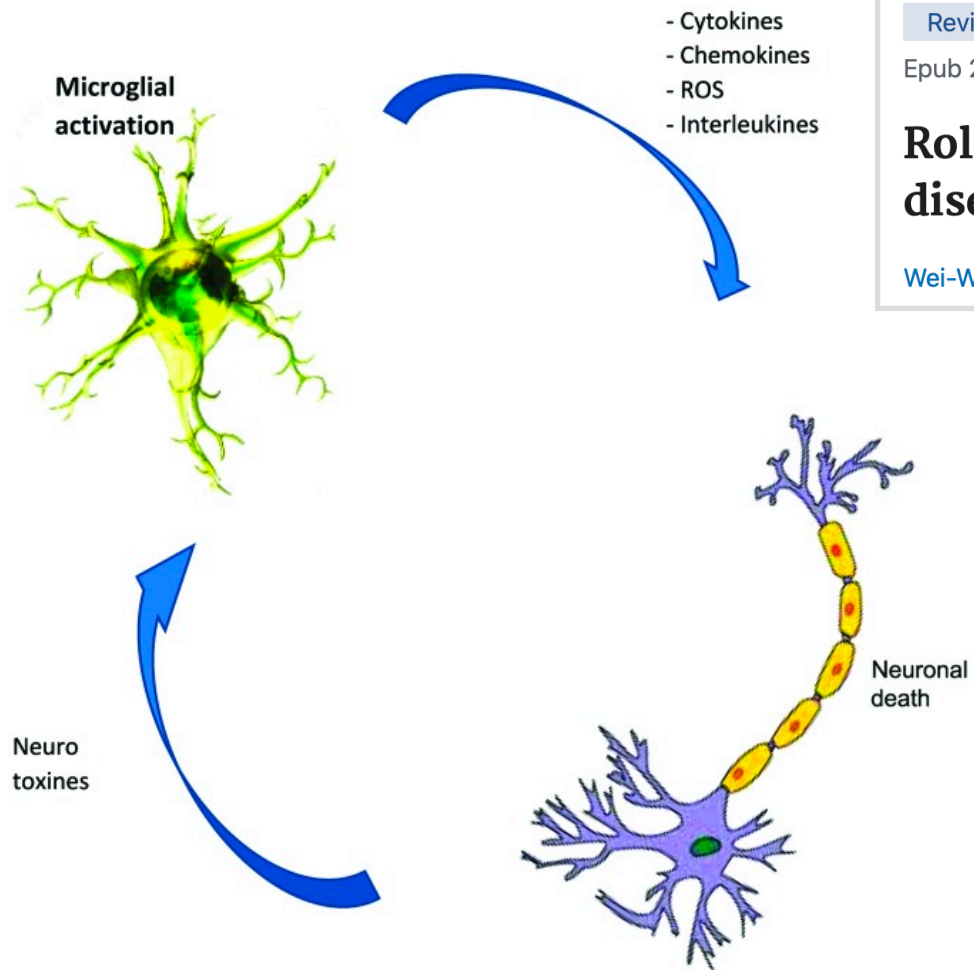
- **INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO**



- ↑↑↑ [marcadores inflamatorios] y células inmunitarias activadas
- Eliminar el agente inflamatorio
- Reparación daño tisular

- SILENCIOSA
- Sin manifestación clínica
- Marcadores inflamatorios y células inmunitarias no elevados
- Percepción dolor por debajo del umbral
- No se detecta ni se resuelve la inflamación

- La inflamación subclínica se relaciona con **procesos NEURODEGENERATIVOS**



Review > [Mol Med Rep](#). 2016 Apr;13(4):3391-6. doi: 10.3892/mmr.2016.4948.

Epub 2016 Feb 29.

Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review)

Wei-Wei Chen ¹, Xia Zhang ¹, Wen-Juan Huang ¹

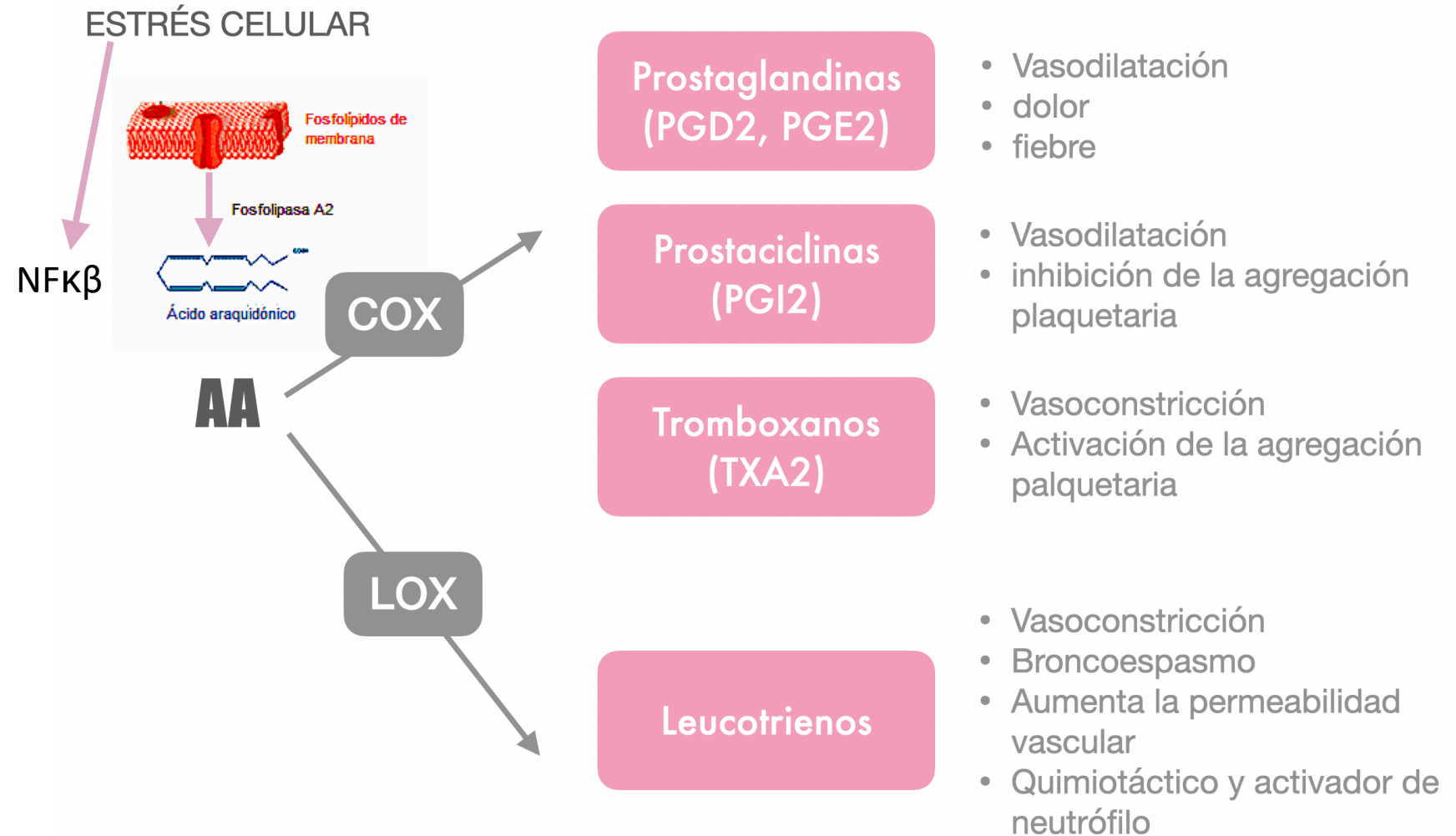
PCR, IL-6, IL-1 y TNF- α

IBUPROFENO
NAPROXENO

≥ 2 AÑOS

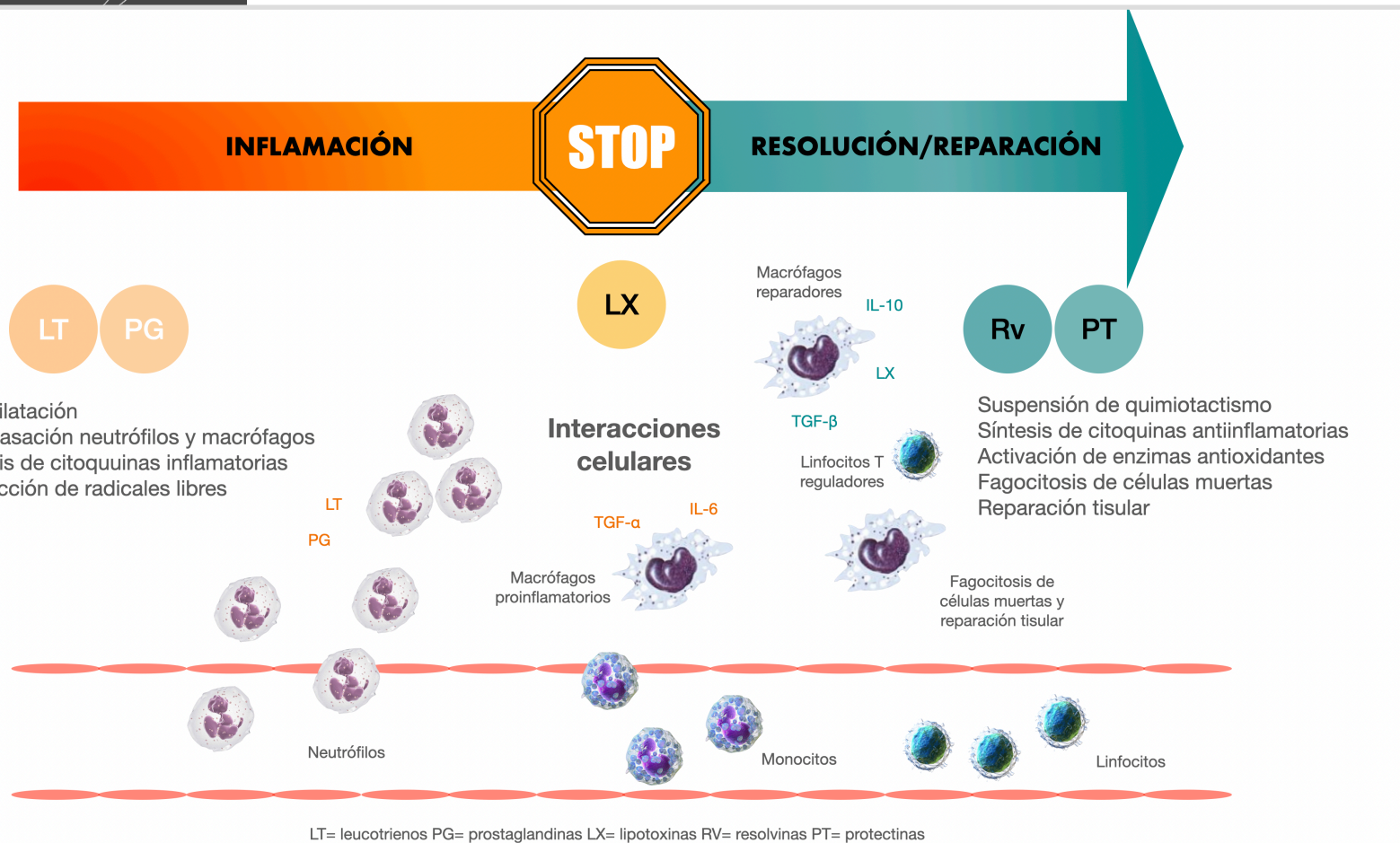
↓ 40% RIESGO de AD o Parkinson

¿Cómo debería ocurrir un proceso inflamatorio?

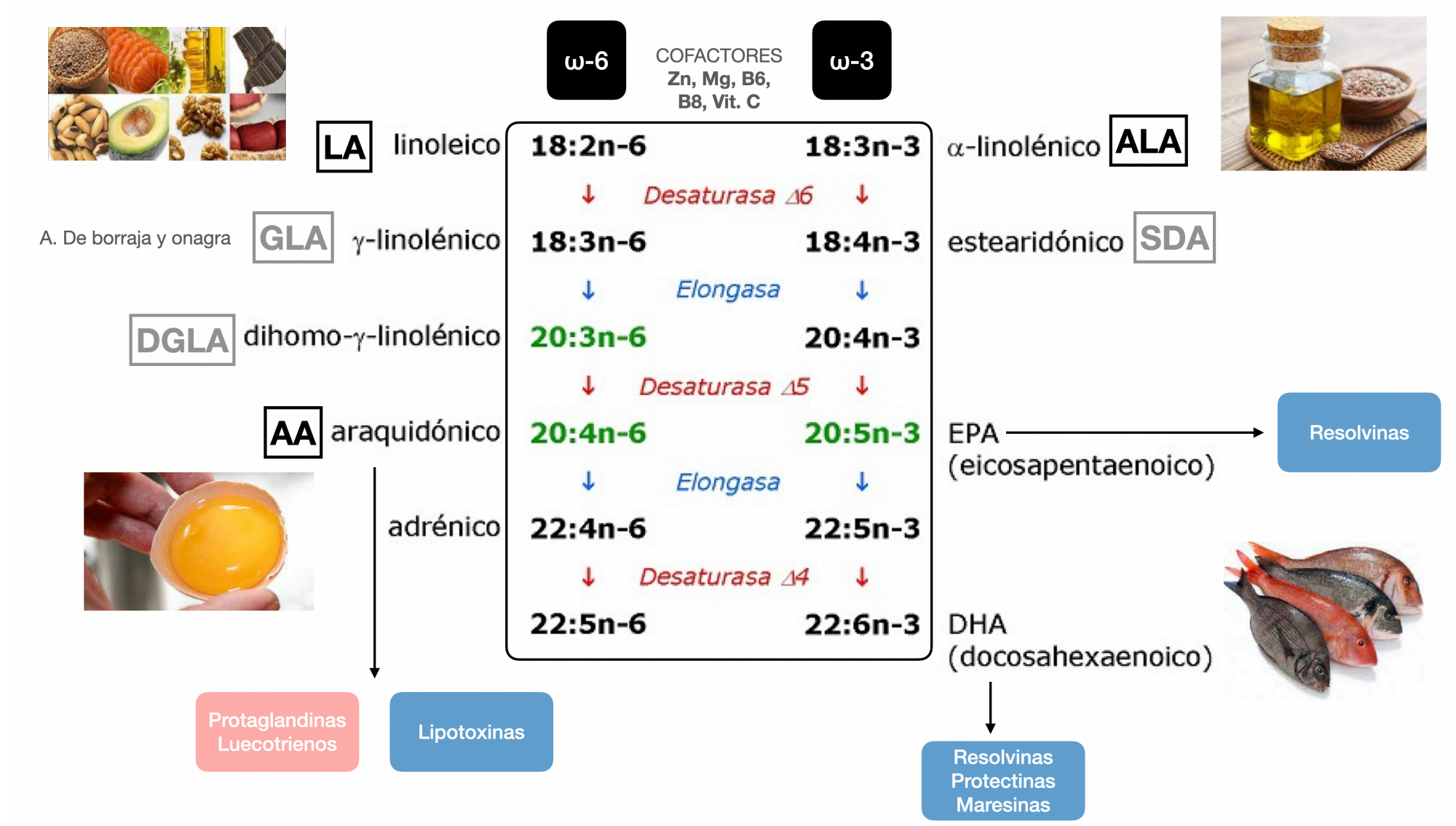


SPMs: Specialized pro-resolving mediators

Mediadores especializados a favor de la resolución

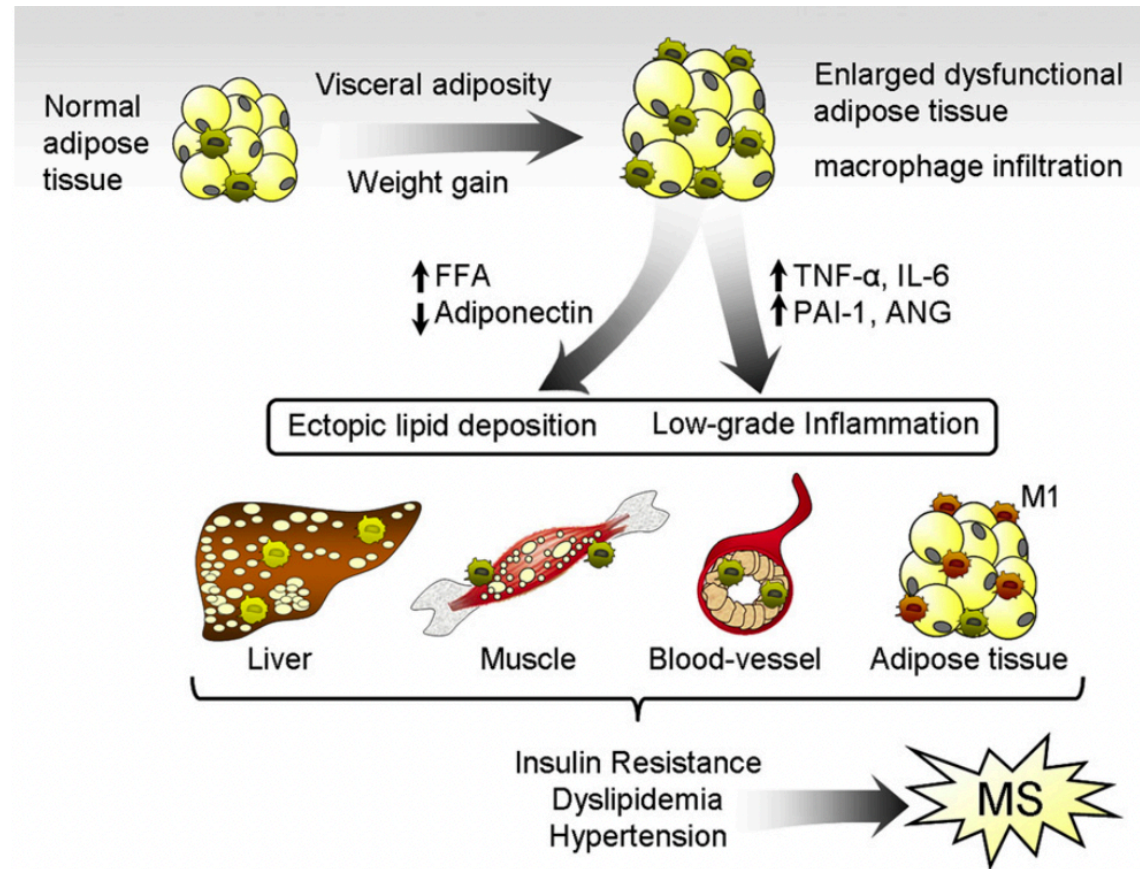


- 15 y 5-lipooxigenasa >AA>LIPOXINA
- PEG2 (FOXP3) >>> Linf. T reguladores (Linf. T efectoras)
- Resolvina D (DHA)
- Protectina D1 (DHA)
- Resolvina E (EPA)
- Maresinas (DHA)

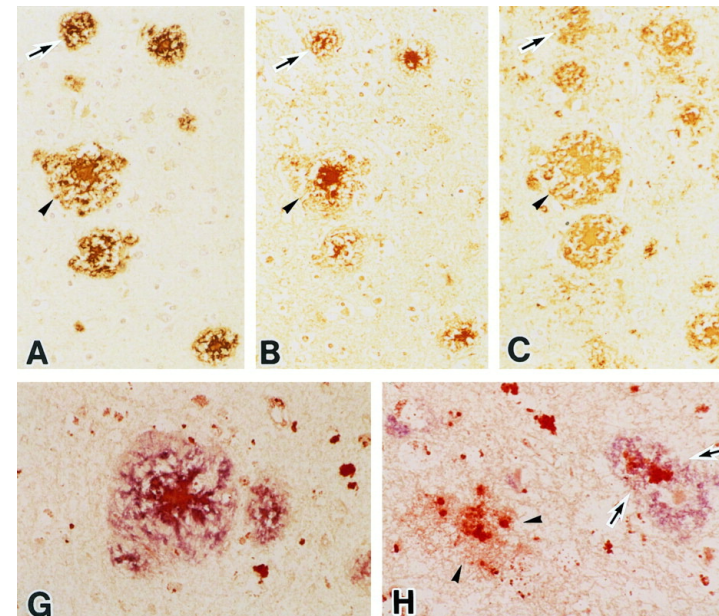
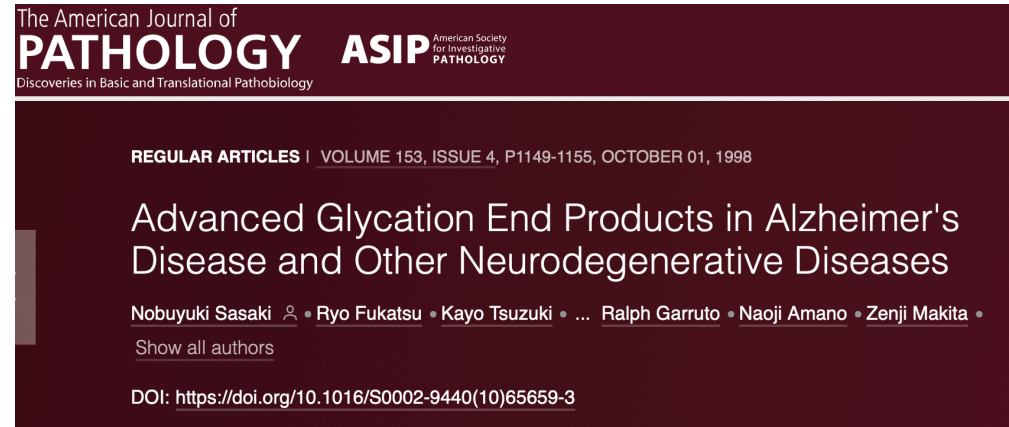


Alimentación

Azúcar y su relación con patologías neurológicas



Advanced glycation end products (AGEs)





Sirtuina Sirt1

- Expresión genética regulada por el nivel de compactación del ADN
- DESACETILACIÓN de histonas (ADN compactado)
- Neuroprotección
- Previene muerte celular y reduce estrés oxidativo
- Suprime la producción del β amiloide (activación α -secretasas)
- Pérdida de sirtuina = acumulación Tau (depósitos neurofibrilares) y β amiloide (placas seniles) + DEMENCIA
- AGEs suprimen su función neuroprotectora e inducen muerte neuronal (procesos oxidativos)



> [Front Cell Neurosci.](#) 2012 Dec 31;6:63. doi: 10.3389/fncel.2012.00063. eCollection 2012.

SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells

Reas S Khan¹, Zoe Fonseca-Kelly, Catherine Callinan, Ling Zuo, Mira M Sachdeva, Kenneth S Shindler



FACTOR DE RIESGO MODIFICABLE

PREVENCIÓN: Reducción de AGEs

> [J Neuropathol Exp Neurol.](#) 2009 Jan;68(1):48-58. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181922348.

Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease

Carl Julien¹, Cyntia Tremblay, Vincent Emond, Meryem Lebbadi, Norman Salem Jr, David A Bennett, Frédéric Calon

> [J Biol Chem.](#) 2006 Aug 4;281(31):21745-21754. doi: 10.1074/jbc.M602909200. Epub 2006 Jun 15.

Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction

Weiping Qin¹, Tianle Yang², Lap Ho³, Zhong Zhao¹, Jun Wang¹, Linghong Chen¹, Wei Zhao¹, Meenakshisundaram Thiyagarajan¹, Donal MacGrogan¹, Joseph T Rodgers⁴, Pere Puigserver⁴, Junichi Sadoshima⁵, Haiteng Deng⁶, Steven Pedrini⁷, Samuel Gandy⁷, Anthony A Sauve⁸, Giulio M Pasinetti⁹



Fuentes de AGEs

- Endógena
- Tabaco
- Cocinamiento de carnes con calor seco a altas temperaturas



> [J Am Diet Assoc.](#) 2010 Jun;110(6):911-16.e12. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018.

Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet

Jaime Uribarri ¹, Sandra Woodruff, Susan Goodman, Weijing Cai, Xue Chen, Renata Pyzik, Angie Yong, Gary E Striker, Helen Vlassara

50% menos
de AGEs

Dieta con poca cantidad de carne y preparada al vapor
Rica en vegetales

Dieta rica en carne cocinada en seco
Poca cantidad de vegetales

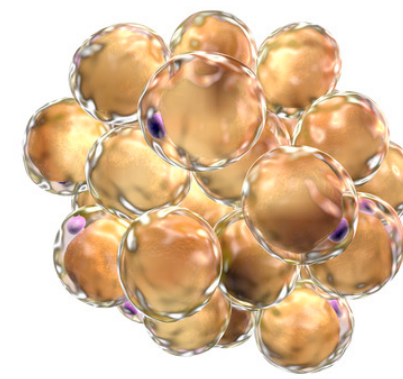
- Niveles reducidos de estrés oxidativo
- Menor alteración sensibilidad a la insulina
- Mejor función renal
- Mayor esperanza de vida

Obesidad

- 70-80% de los casos: desregulación del tejido adiposo

Cambios estructurales (hipoxia y necrosis)

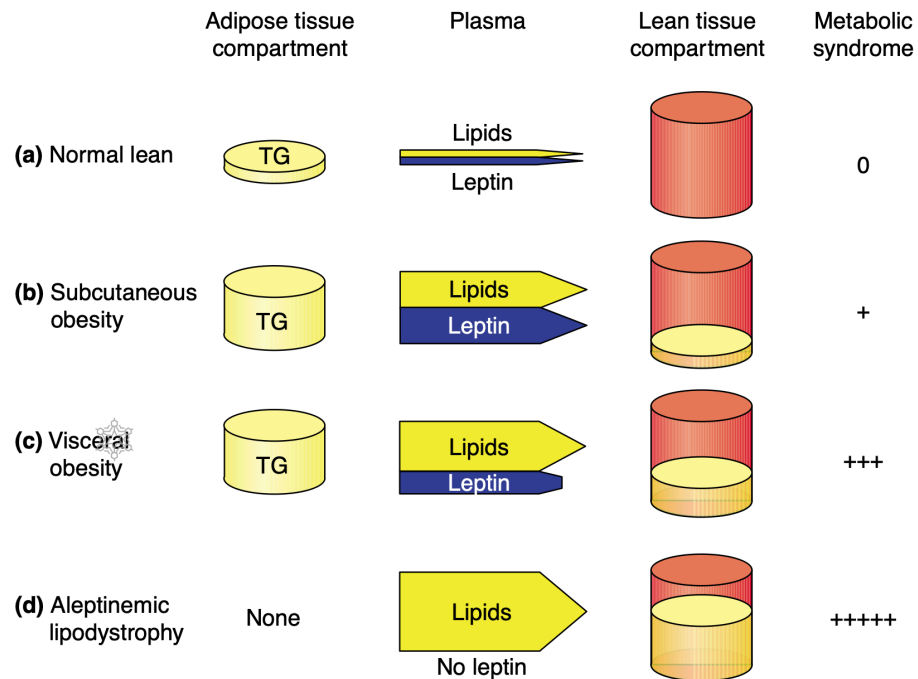
Infiltración de macrófagos y liberación de citoquinas inflamatorias



Contrarrestar 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.



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Continúa la ingesta Estimulación del sistema hedónico

Ressitencia a la leptina

Neuroinflamación

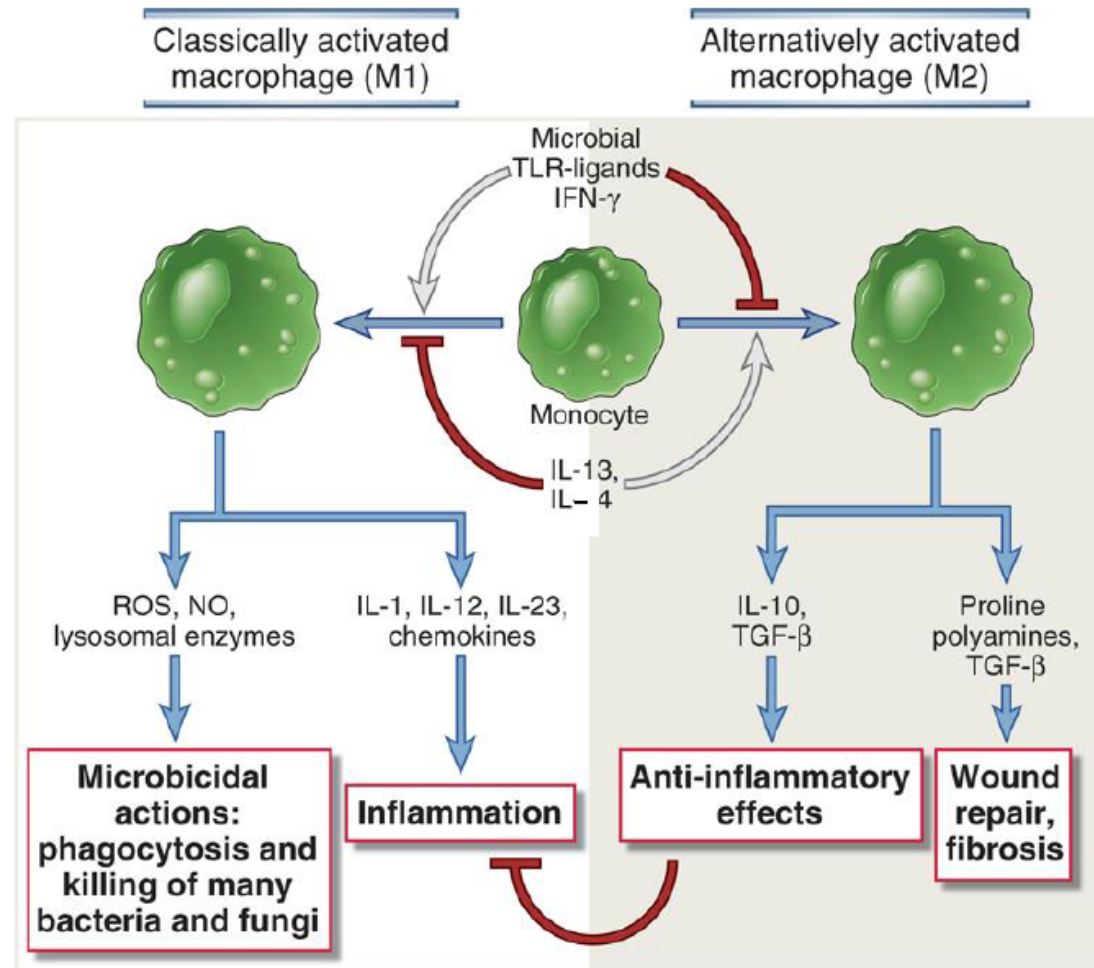
Adipocitos hipertrofiados

Liberación de mediadores de inflamación (atracción de más macrófagos)

Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization

Carey N Lumeng¹, Jennifer L Bodzin, Alan R Saltiel

Inflamación crónica →
DESORDEN METABÓLICO →
DESORDEN INMUNUTARIO



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

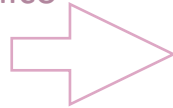
Ácidos grasos poliinsaturados

AGPI ω -3

Ácido α -linolénico

EPA

DHA



Review > J Nutr Biochem. 2018 Aug;58:1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.

Epub 2018 Feb 27.

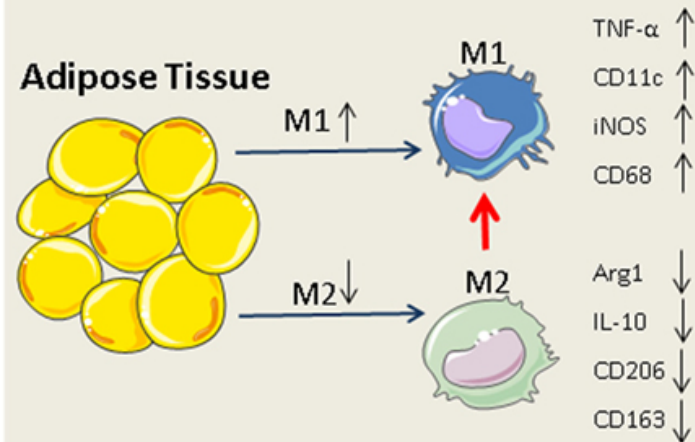
Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update

Kembra Albracht-Schulte¹, Nishan Sudheera Kalupahana², Latha Ramalingam¹, Shu Wang¹, Shaikh Mizanoor Rahman¹, Jacalyn Robert-McComb³, Naima Moustaid-Moussa⁴

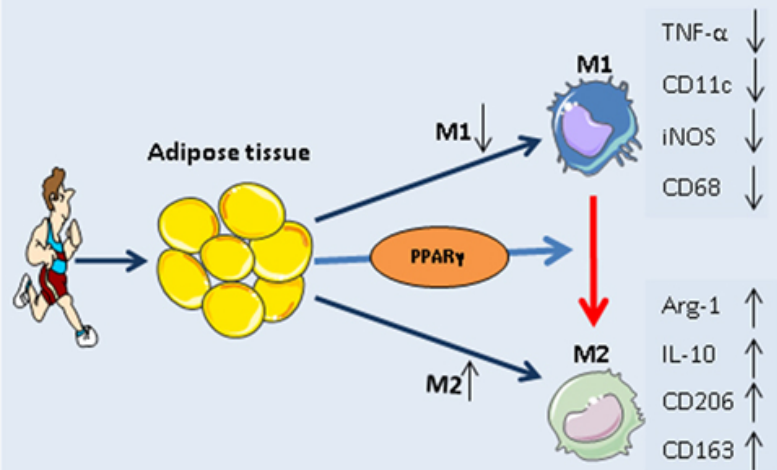
Supresión de citocinas por macrófagos inflamatorios

EJERCICIO

A Obesity/insulin resistance



B Exercise/Exercise training



- 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.

IBP y falta de nutrientes

Migraña
Vértigo
Depresión
Diplopia
Alteraciones del sueño
Nerviosismo...

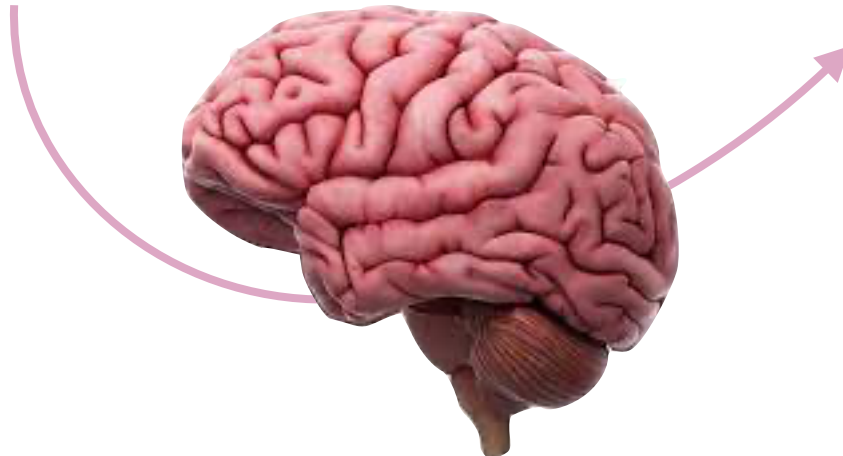
Review > [Neural Plast.](#) 2018 Mar 21;2018:5257285. doi: 10.1155/2018/5257285.
eCollection 2018.

Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences

Gloria Ortiz-Guerrero ¹, Diana Amador-Muñoz ², Carlos Alberto Calderón-Ospina ³,
Daniel López-Fuentes ⁴, Mauricio Orlando Nava Mesa ²

Anormalidades sistémicas

Alteraciones directas sobre el SN



- Acúmulo de βA y Tau fosforilada
- Alteración función de las β -secretasas y γ -secretasas

↑ $A\beta 42$ y $A\beta 40$

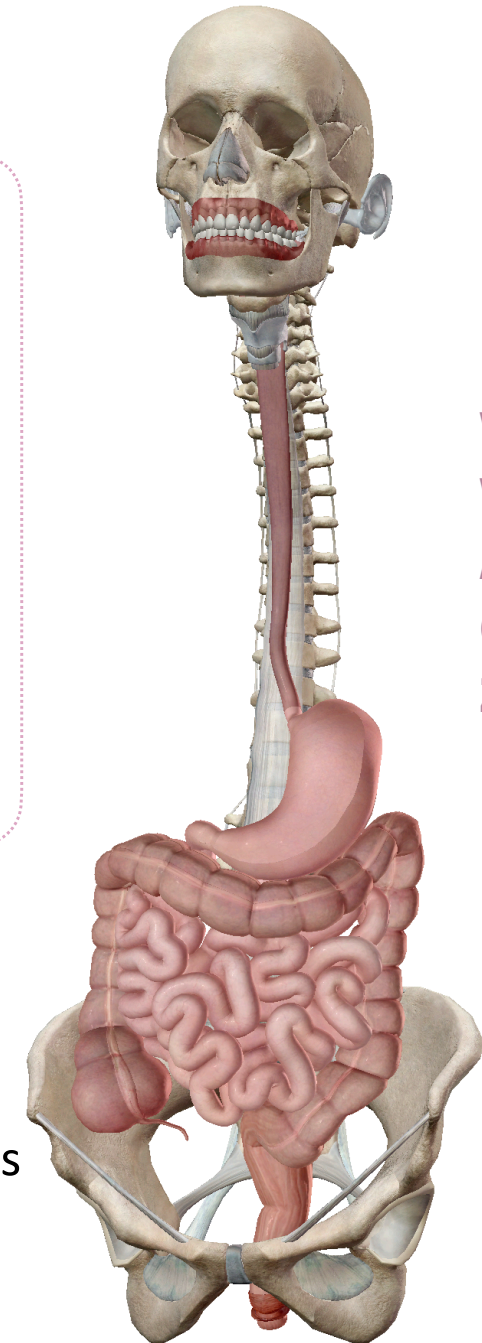
- Acidificación del medio cerebral
- Alteración de la función de enzimas
- Inhibición de las bombas de las vacuolas de los lisosomas

- Inhibición producción $INF\gamma$ y $TNF\alpha$
- Inducción de FT para la síntesis de ApoE

Hipoclorhidria

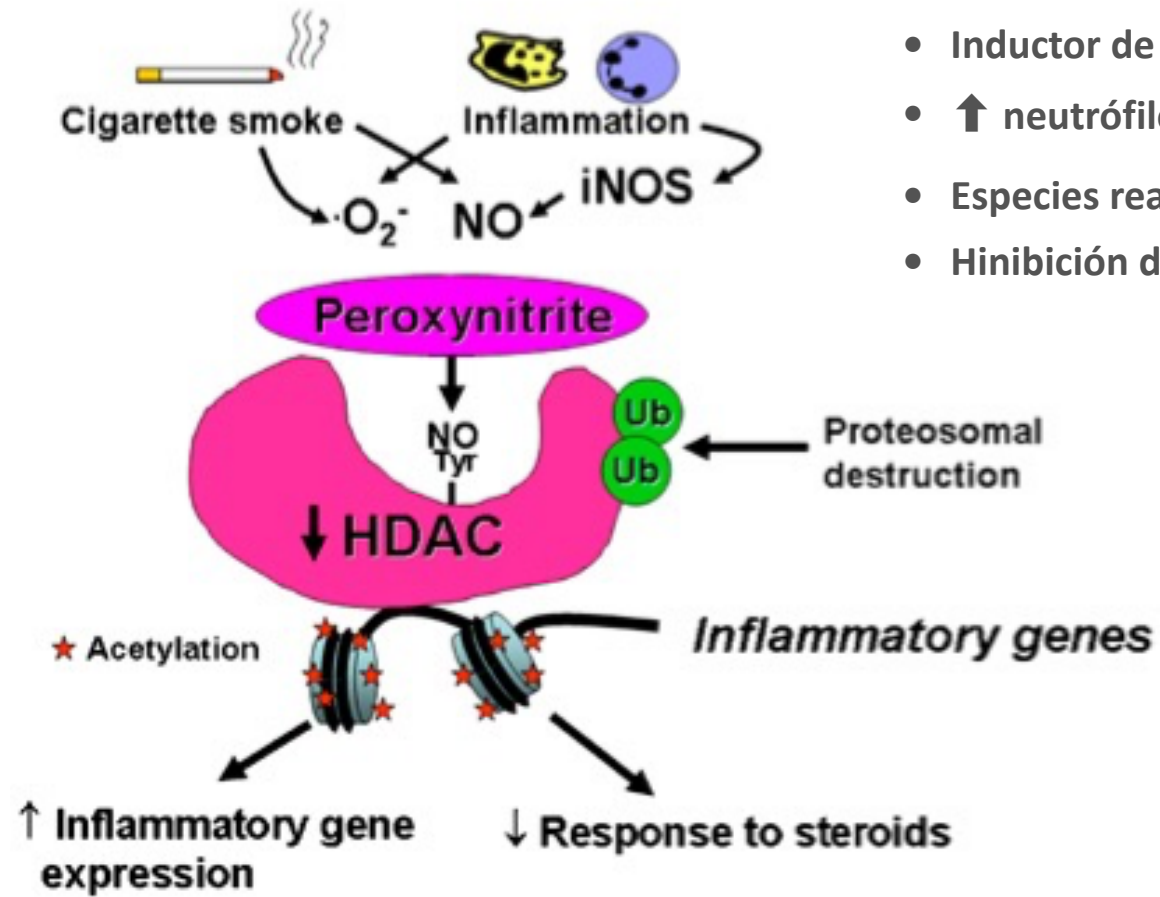
- Falta de nutrientes
- Incapacidad para mover el bolo por el intestino
- Acidificación del medio sanguíneo
- Resorción ósea
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Permeabilidad intestinal
- Inflamación crónica de bajo grado
- Cansancio
- Caída de pelo, debilitamiento uñas...
- Suceptibilidad a intolerancias alimentarias...

- ➡ 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



Vitamina B12
Vitamina d
AG ω 3
Ca
Zn

Tabaco



- Inductor de la inflamación
- ↑ neutrófilos y macrófagos
- Especies reactivas de oxígeno
- Inhibición de las enzimas desacetiladoras de histonas

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



Periodontitis

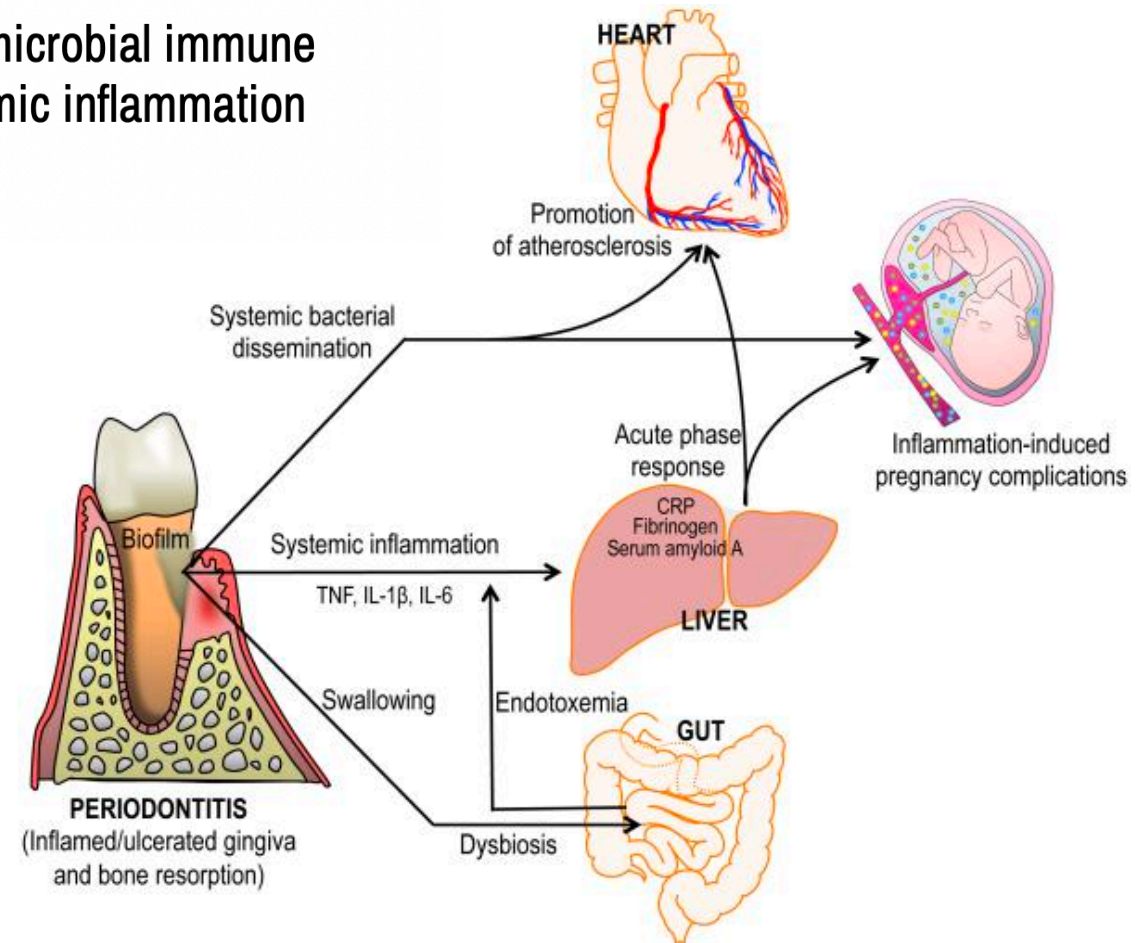
Nature reviews. Immunology

Author Manuscript

HHS Public Access

Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation

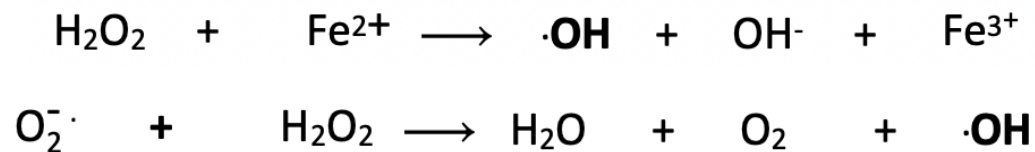
George Hajishengallis



Estrés oxidativo



Radical
hidroxilo



DIANAS

Proteínas: envejecimiento celular, se destruyen los lugares activos de las enzimas

Peroxidación lipídica: las grasas oxidadas se convierten en radicales libres

Membranas celulares: trastornos de permeabilidad, mal funcionamiento de los receptores

Ácidos nucleicos: instrucciones erróneas en el ADN, se altera la síntesis de proteínas

METABOLISMO

UV, humo tabaco, aceites procesados, polución, alimentos carbonizados, metales pesados, aditivos alimentarios, pesticidas, abonos químicos, medicamentos...

Superóxido
($\text{O}_2^{\cdot-}$)

Mn
Cu/Zn

Superóxido dismutasa (SOD)

Peróxido de hidrógeno
(H_2O_2)

Se

Glutation peroxidasa (GPX) y catalasa

Radical hidroxilo
($\text{OH}^{\cdot}$)

H_2O

Metionina reductasa

Oxígeno libre
($\text{O}_2^{\cdot-}$)

Pigmentos
vegetales + VIT E

ENFERMEDADES RELACIONADAS

Degenerativas

Cardiovasculares: aterosclerosis, daño vascular, alteración presión sanguínea

Reumáticas: destrucción del fluido lubricante de las articulaciones y del tejido conjuntivo, favorece autoinmunidad

Infecciones, trastornos oculares y dermatológicos...



Deterioro cognitivo

Estrés oxidativo

Inflamación crónica

Alteraciones hormonales



Contaminación ambiental

Emisiones

Automóviles
Industria
Calefacción doméstica...

Agua de consumo doméstico

Arsénico
Compuestos perfluorados

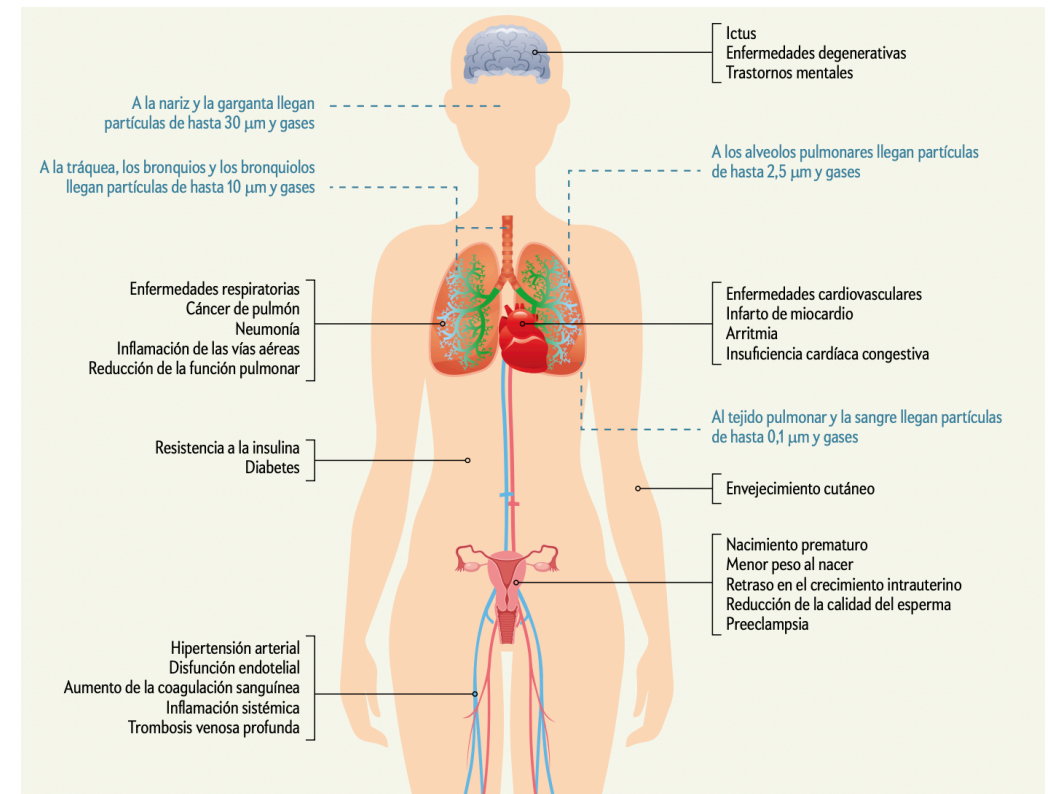
Cosméticos, materiales y productos

Disruptores endocrinos

Contaminantes químicos

Plaguicidas y abonos

Exceso de luz artificial



Adaptación de Mente y Cerebro de George D. Thurston et al., 2017



Influencia de la contaminación en la demencia



> [Brain Cogn.](#) 2008 Nov;68(2):117-27. doi: 10.1016/j.bandc.2008.04.008. Epub 2008 Jun 11.

Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs

Lilian Calderón-Garcidueñas¹, Antonieta Mora-Tiscareño, Esperanza Ontiveros, Gilberto Gómez-Garza, Gerardo Barragán-Mejía, James Broadway, Susan Chapman, Gildardo Valencia-Salazar, Valerie Jewells, Robert R Maronpot, Carlos Henríquez-Roldán, Beatriz Pérez-Guillé, Ricardo Torres-Jardón, Lou Herrit, Diane Brooks, Norma Osnaya-Brizuela, María E Monroy, Angelica González-Maciel, Rafael Reynoso-Robles, Rafael Villarreal-Calderon, Anna C Solt, Randall W Engle

> [Int J Hyg Environ Health.](#) 2018 Jan;221(1):41-47. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.10.001. Epub 2017 Oct 7.

Particulate matter air pollution, physical activity and systemic inflammation in Taiwanese adults

Zilong Zhang¹, Gerard Hoek², Ly-Yun Chang³, Ta-Chien Chan⁴, Cui Guo¹, Yuan Chieh Chuang⁵, Jimmy Chan⁶, Changqing Lin⁷, Wun Kai Jiang⁵, Yuming Guo⁸, Roel Vermeulen², Eng-Kiong Yeoh¹, Tony Tam⁹, Alexis K H Lau⁷, Sian Griffiths¹, Xiang Qian Lao¹⁰

Lilian Calderón-Garcidueñas 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

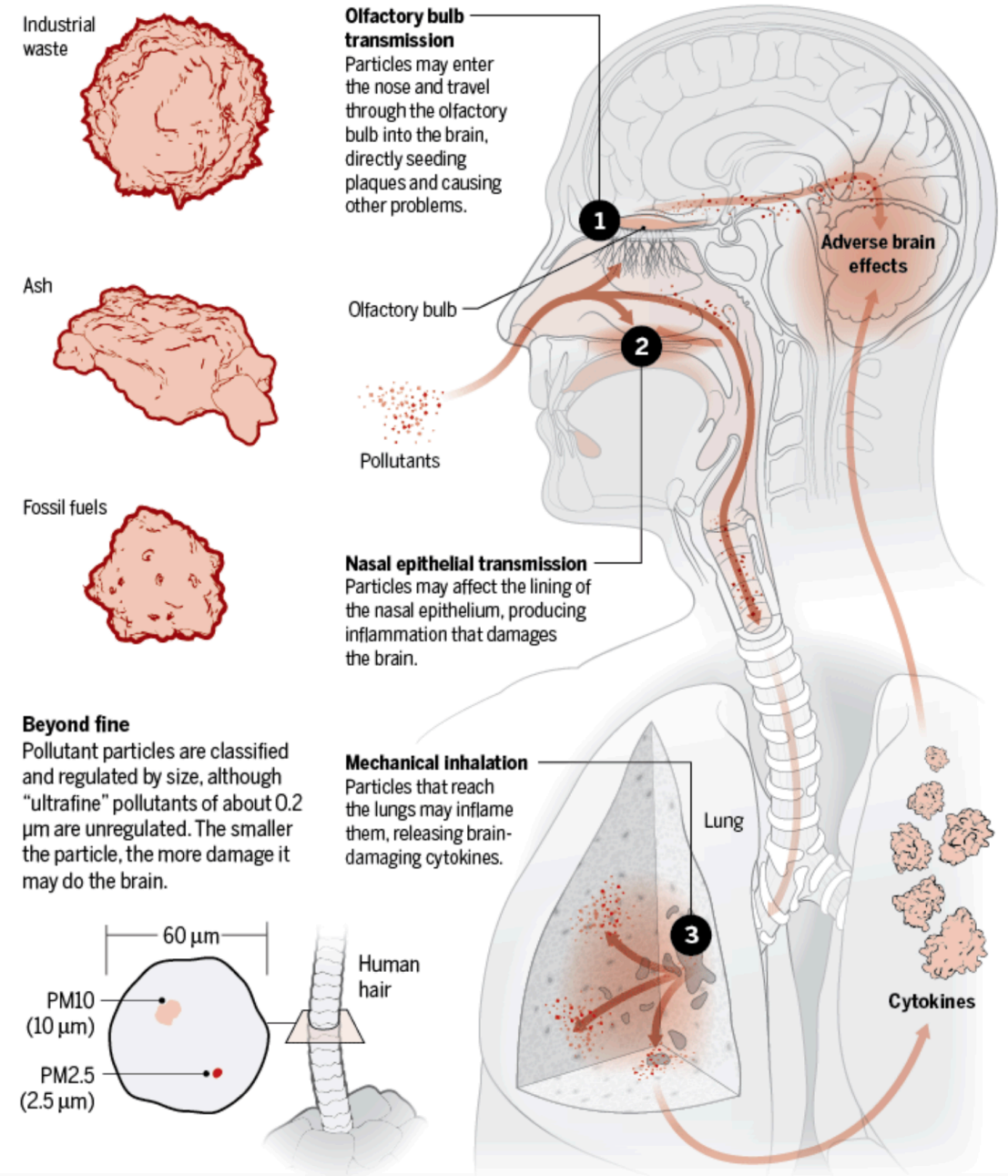
México, EEUU, Suiza, Inglaterra, Taiwan...

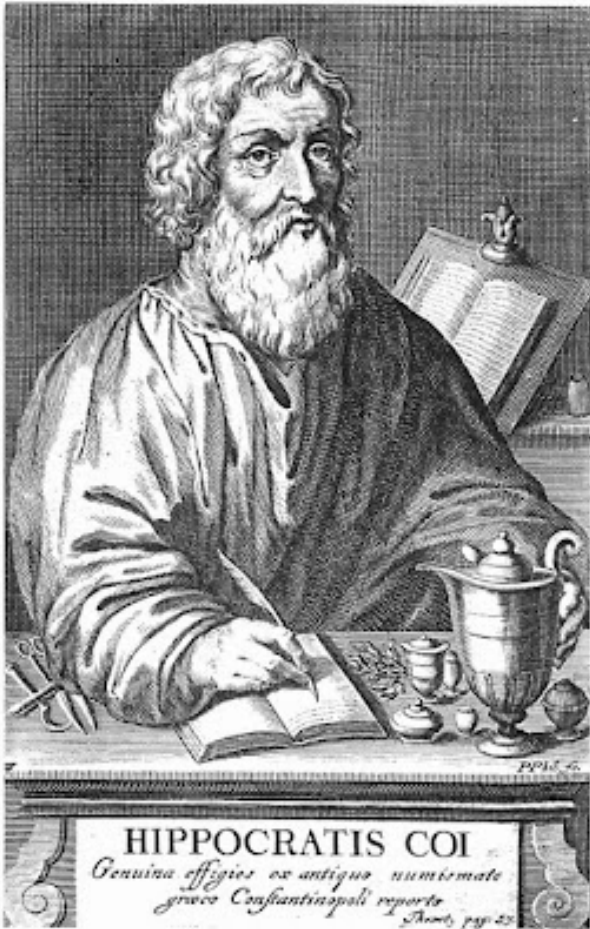


¿Cómo llegan los contaminantes al cerebro?

Nariz Pulmones

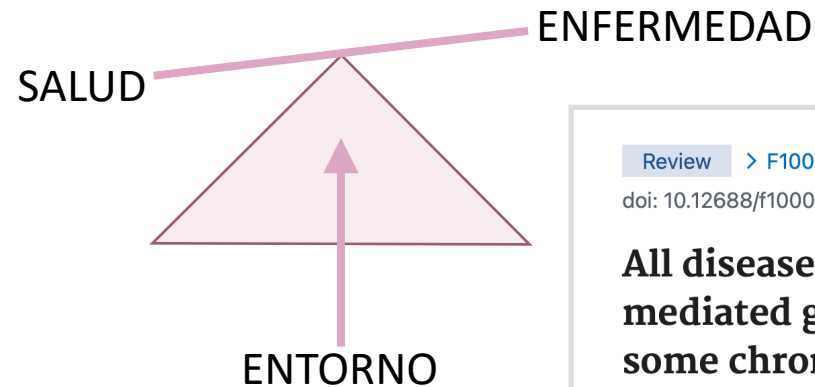
- BHE más porosa
- Daño vascular (pérdida de barrera y aporte de nutrientes)
- Activación de genes (neurodegeneración y cáncer)
- Liberación citoquinas





Salud intestinal

“ UN GEN, UNA PROTEÍNA, UNA ENFERMEDAD ”



[Review](#) > [F1000Res.](#) 2020 Jan 31;9:F1000 Faculty Rev-69.

doi: 10.12688/f1000research.20510.1. eCollection 2020.

All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases

[Alessio Fasano](#) ^{1 2}

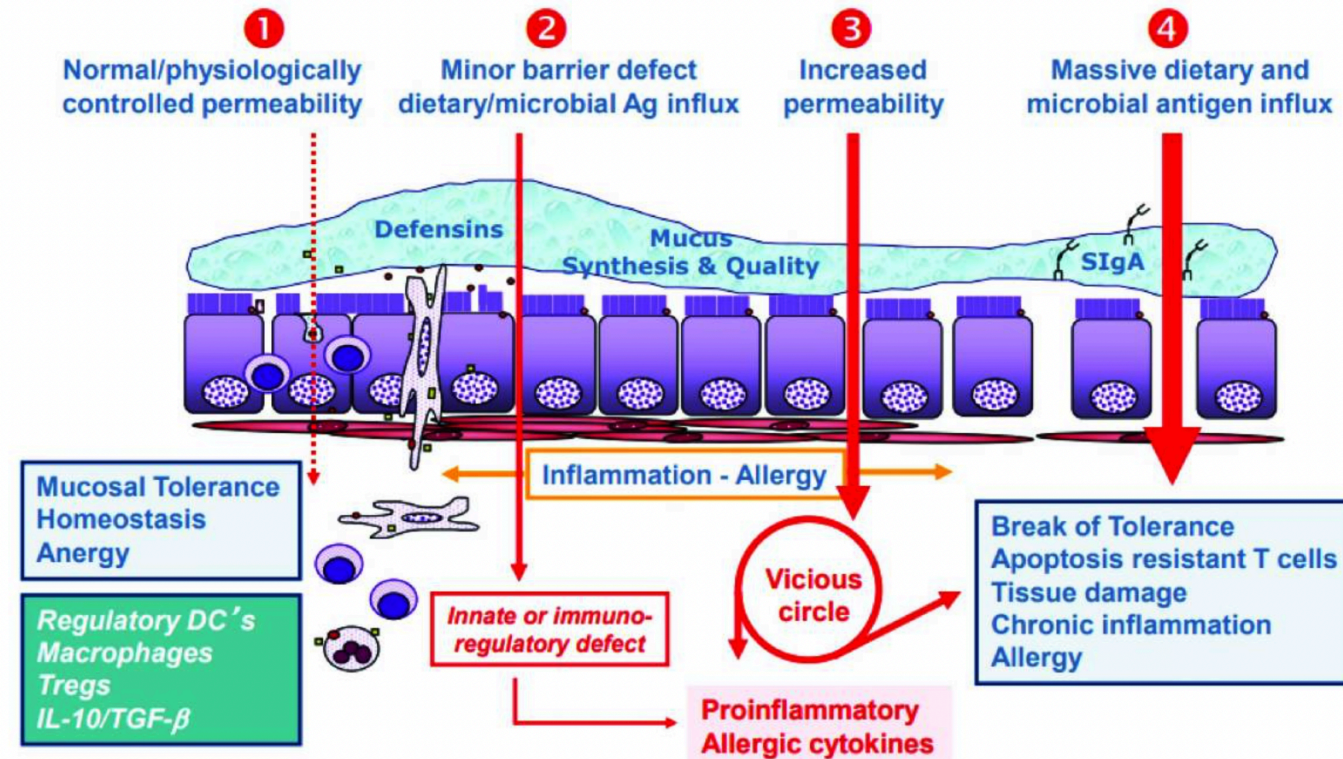
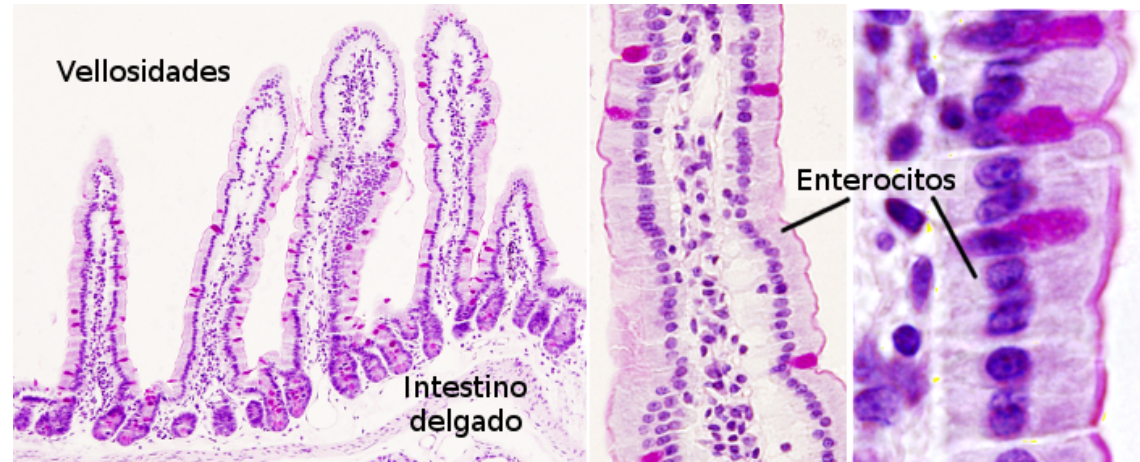
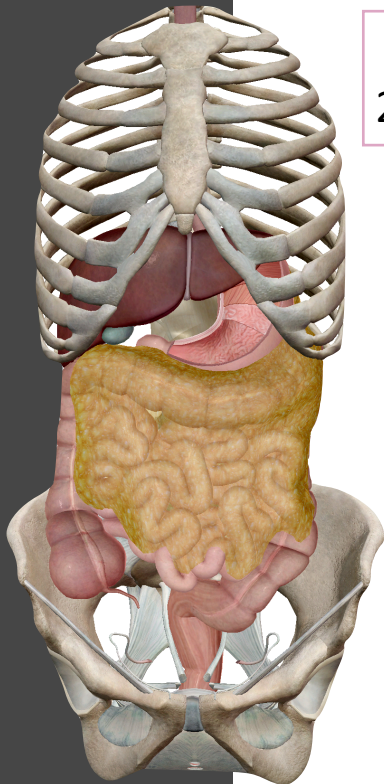
Affiliations + expand

PMID: 32051759 PMCID: [PMC6996528](#) DOI: [10.12688/f1000research.20510.1](#)

- Lo que ponemos en nuestra boca representa el mayor desafío ambiental para nuestro GENOMA y nuestra MICROBIOTA
- La DIVERSIDAD de nuestro microbioma depende de aquello que comemos

Salud intestinal

8-9 m
200 m²



TOLERANCIA vs
RESPUESTA
INMUNITARIA

Gliadina y zonulina

Published in final edited form as:

Ann N Y Acad Sci. 2012 July ; 1258(1): 25–33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.

Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases

Alessio Fasano

Mucosal Biology Research Center and Center for Celiac Research, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, U.S.A.

Modulador fisiológico de la permeabilidad intestinal: media la apertura de las uniones estrechas permitiendo el paso de sustancias cuando hay TOLERANCIA inmunológica

F1000Research

F1000Research 2020, 9(F1000 Faculty Rev):69 Last updated: 24 FEB 2020



REVIEW

All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases [version 1; peer review: 3 approved]

Alessio Fasano 1,2

Enfermedades neurodegenerativas y alteración en el neurodesarrollo

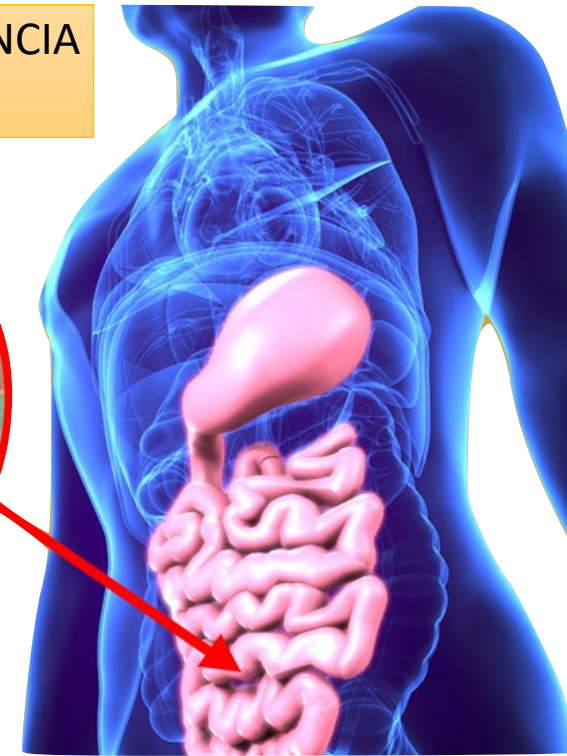
Enfermedades inflamatorias crónicas

Espondilitis anquilosante, TDAH, autismo, esquizofrenia, colitis, diabetes gestacional, RI, obesidad...

PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA
INFLAMACIÓN CRÓNICA

DISBIOSIS

ZONULINA





ZONULINA

DISBIOSIS

- Mayor producción de zonulina
- Pérdida de la barrera intestinal
- Tráfico de antígenos y endotoxinas
- Activación del SI innato (ambiente proinflamatorio)
- RI adaptativa ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$)
- Mayor apertura de los enterocitos

Hiperpermeabilidad intestinal

Pérdida de la tolerancia

Inflamación

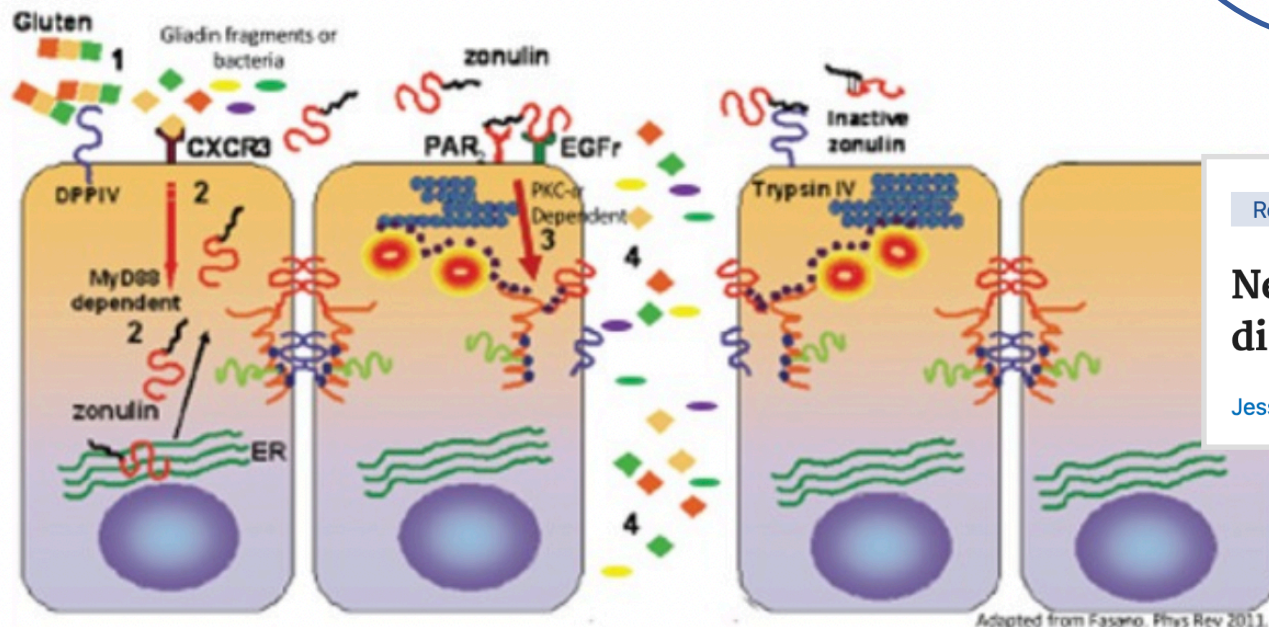
GLIADINA



Review > [Psychiatr Q.](#) 2012 Mar;83(1):91-102. doi: 10.1007/s11126-011-9186-y.

Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity

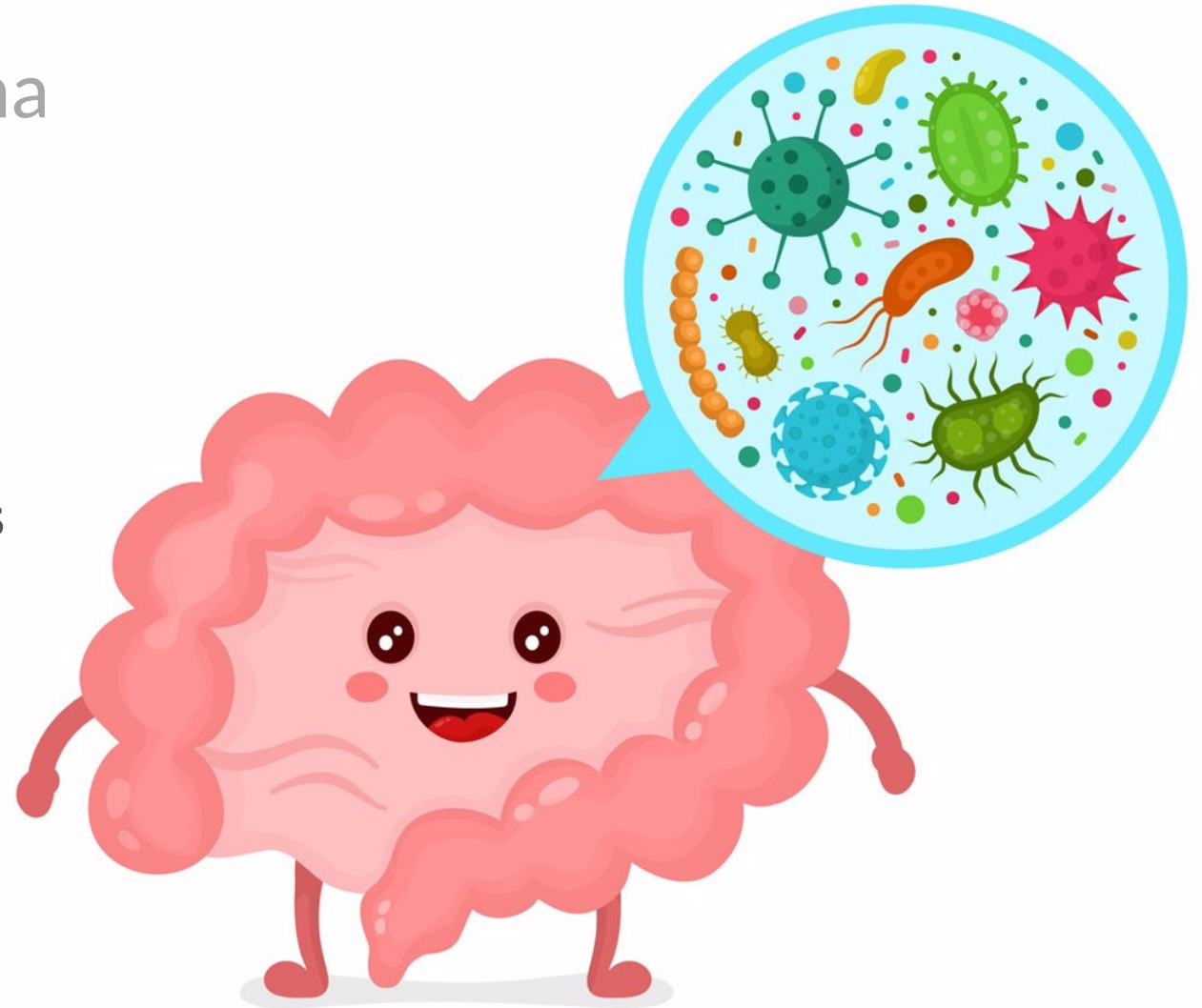
Jessica R Jackson¹, William W Eaton, Nicola G Cascella, Alessio Fasano, Deanna L Kelly



Aumento permeabilidad BHE

Microbiota sana

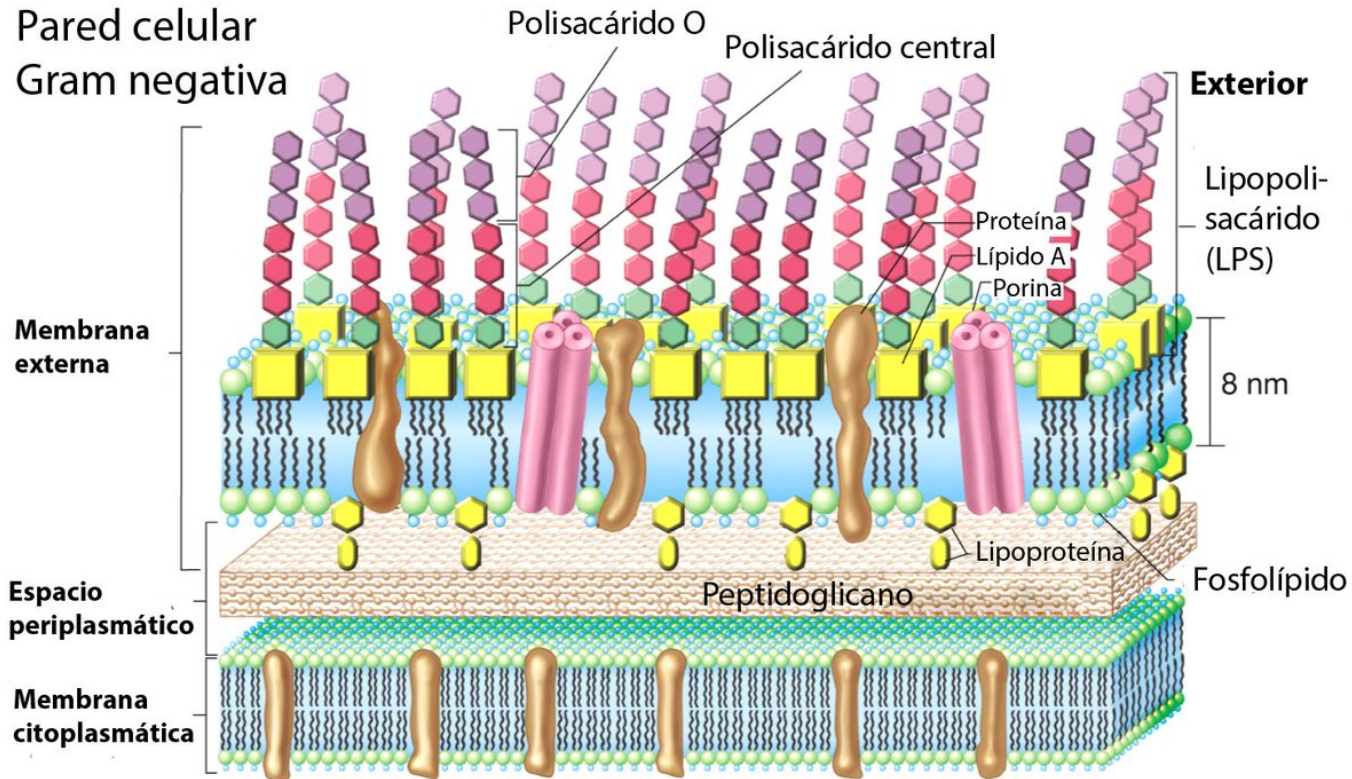
- Alimentación
- Estrés
- Uso de antibióticos
- Tipo de parto
- Lactancia materna





LPS: lipopolisacáridos

Pared celular
Gram negativa



Published in final edited form as:

J Neuroimmunol. 2009 January 3; 206(1-2): 121–124. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.09.017.

Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (sALS)

Rongzhen Zhang^a, Robert G. Miller^b, Ron Gascon^a, Stacey Champion^b, Jonathan Katz^b, Mariselle Lancero^a, Amy Narvaez^a, Ronald Honrada^a, David Ruvalcaba^a, and Michael S. McGrath^a

^aUniversity of California, San Francisco, San Francisco, CA 94110, USA

^bCalifornia Pacific Medical Center, San Francisco, CA 94115, USA

BDNF

Original Investigation

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and the Risk for Dementia The Framingham Heart Study

Galit Weinstein, PhD; Alexa S. Beiser, PhD; Seung Hoan Choi, MS; Sarah R. Preis, ScD, MPH; Tai C. Chen, PhD; Demetrios Vargias, MSc; Rhoda Au, PhD; Aleksandra Pikula, MD; Philip A. Wolf, MD; Anita L. DeStefano, PhD; Ramachandran S. Vasan, MD; Sudha Seshadri, MD

Permeabilidad intestinal, ejercicio, ayuno, eubiosis...

Cambios hormonales

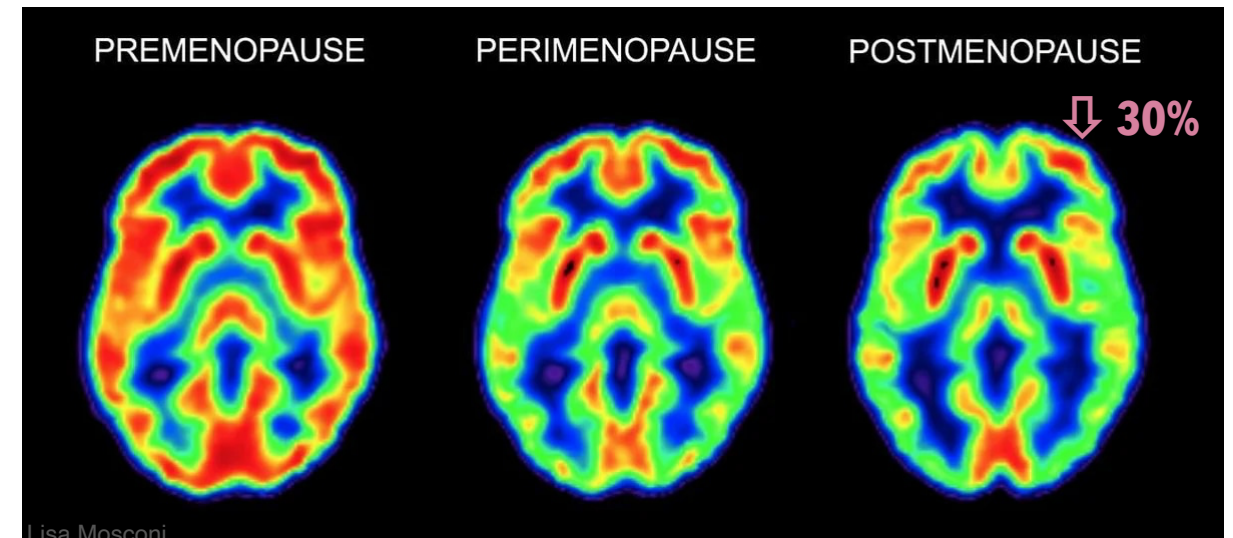
REGULACIÓN METABÓLICA

Estrógenos



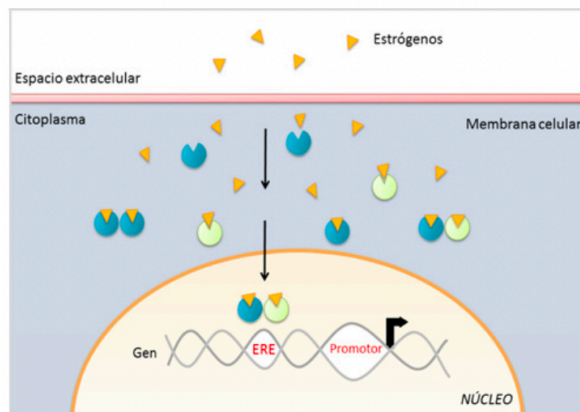
- Regulación función mitocondrial (obtención energía para formar sinapsis)
- Activación de enzimas (fusión sinápsis)
- Regulación captación de glucosa (BHE, neuronas y glía)

Disminución del consumo de GLUCOSA



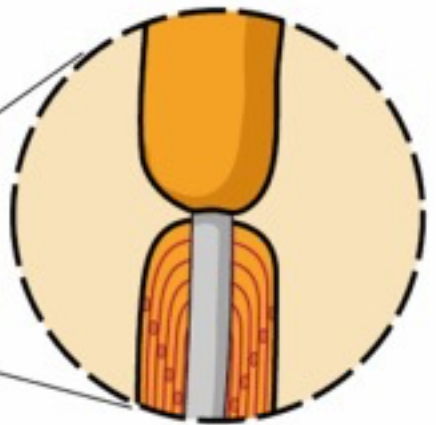
CRISIS BIOENERGÉTICA

Declive de las capacidades cognitivas

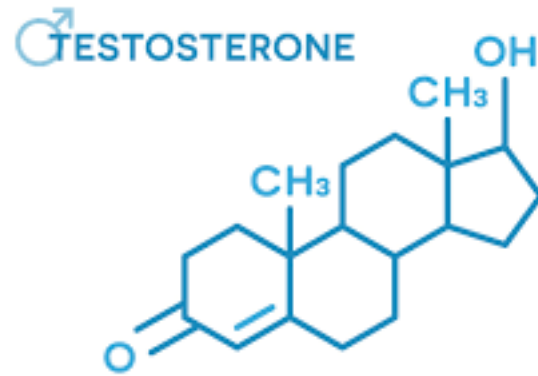


IS SEXUAL IDENTITY OPTIONAL?

A STUDY OF THE GENETICS OF TRANSEXUALITY. Rosa Fernández, Eduardo Pásaro



Sintomatología AD



- Hombres con la misma edad (40-50 años) menos depósitos de proteínas aberrantes
- NEUROPROTECTORA
- Sus niveles no disminuyen drásticamente en la andropausia



Pruebas cognitivas

- Específicas de sexo
- Los procesos neurodegenerativos ocurren antes en mujeres que en hombres, pero ellas obtienen mejores puntuaciones que sus homólogos en las pruebas de memoria verbal

VULNERABILIDAD



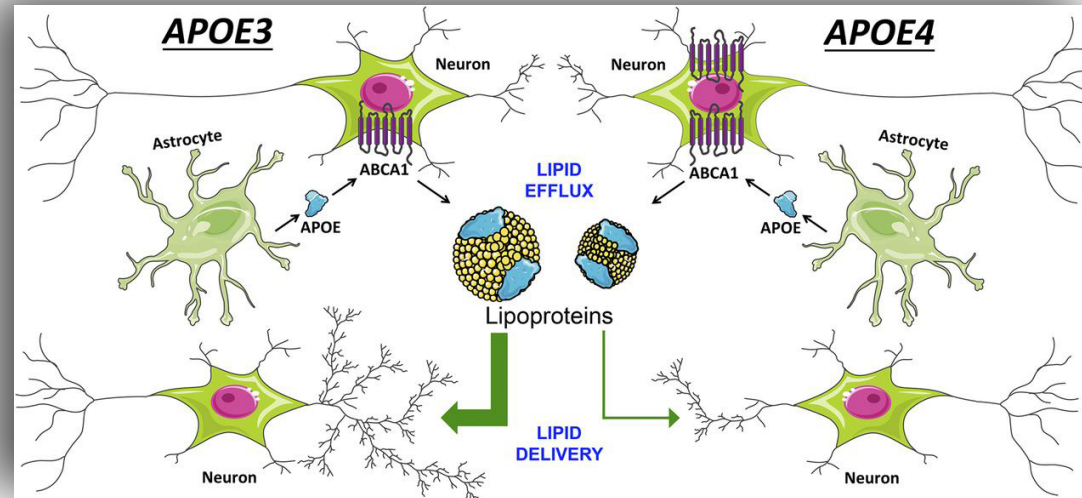


Metabolismo lipídico

Review > J Lipid Res. 2017 Aug;58(8):1493-1499. doi: 10.1194/jlr.R075408. Epub 2017 Mar 2.

The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains

G William Rebeck¹



- Variante e4 del gen APOE
- Concentraciones elevadas del colesterol tipo LDL en sangre que cuando se oxida forman placas de ateroma que acaban desprendiéndose y produciendo "ictus asintomáticos"
- Menor capacidad para eliminar depósitos de proteínas aberrantes

CUERPOS CETÓNICOS COMO
COMBUSTIBLE

ESTRÓGENOS

- Protectores CARDIOVASCULARES
- ↑HDL y ↓LDL



Pre-diabetes Estrés (depresión)

¿Cómo se comprueba esto?

- Portadoras del gen de AD
- Salud metabólica óptima



Mejores puntuaciones cognitivas

HORMONOTERAPIA

- Estrógenos + Progestágenos: cáncer, ictus, cardiopatía, coagulopatía... **DEMENCIA**

Formas semisintéticas de estradiol ——— **17 β ESTRADIOL**

ALOPREGNOLONA

- Reversión demencia leve
- ↓ Neuroinflamación
- Regeneración volumen del Hpc



© CanStockPhoto.com



Drogas de abuso

40 MILLONES



ALCOHOL

HEROÍNA



COCAÍNA



NICOTINA

COMPRAS
COMIDA
TECNOLOGÍA...

Dependencia

- PSÍQUICA
- FÍSICA



Síndrome de abstinencia



Tolerancia



DEPENDENCIA

- Aparición de un **síndrome de abstinencia** cuando deja de administrare la sustancia tóxica.
- A través de terapias de desintoxicación la dependencia puede tratarse con éxito.

ADICCIÓN

- 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.
- Aunque haya una desintoxicación satisfactoria de la droga, la persona deja de ser dependiente (no sufre síndrome de abstinencia) pero sigue siendo adicta

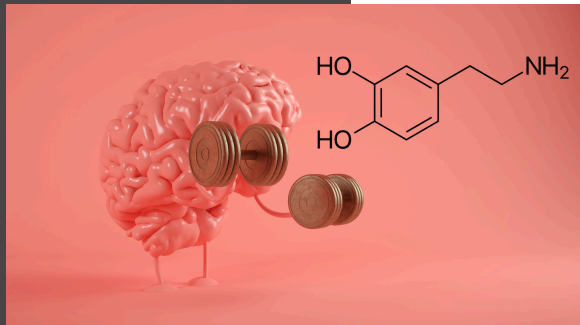


SISTEMA DE RECOMPENSA

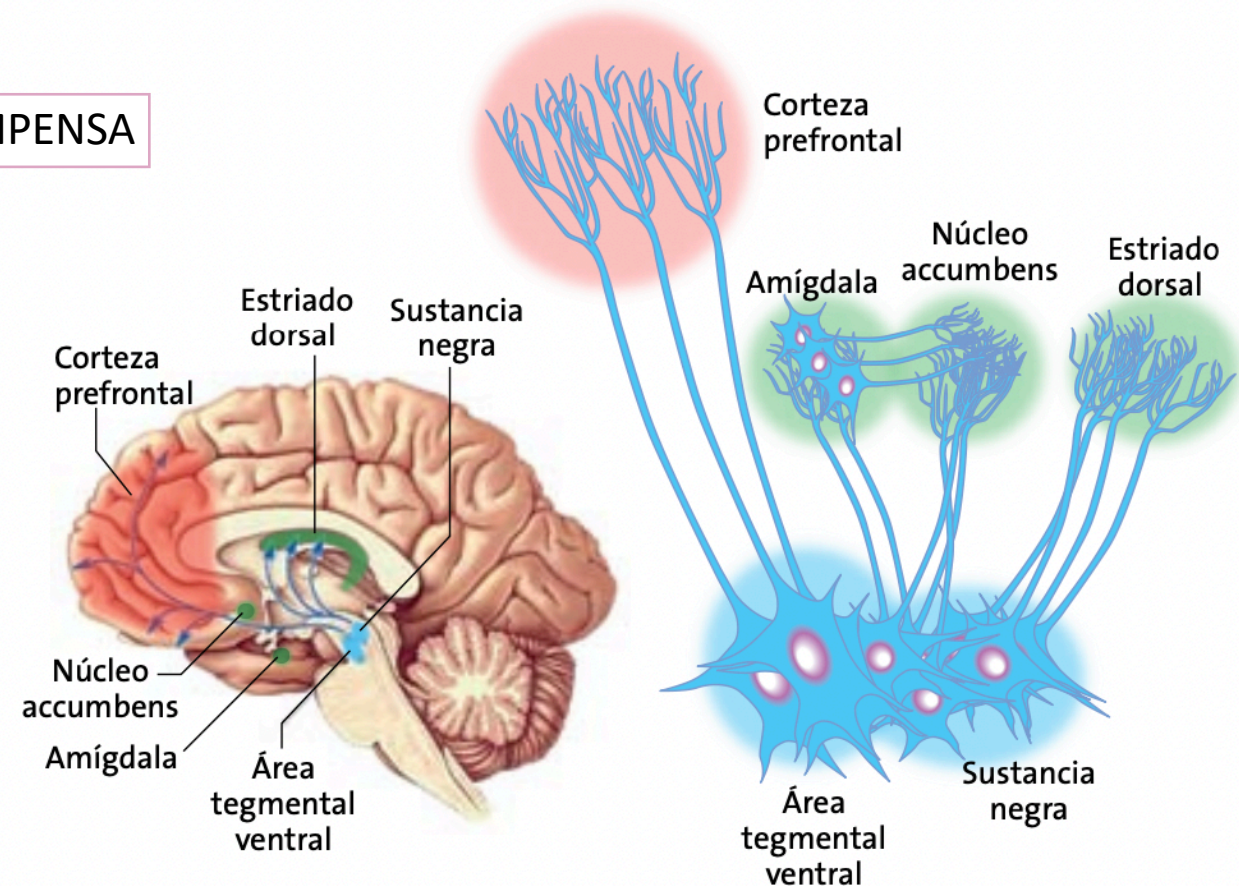
- Circuito de neuronas que nos proporciona placer cuando realizamos actividades que permiten nuestra perpetuación y supervivencia = **RECOMPENSA**
- Aprendemos lo que nos conviene, sentimos placer y entonces repetimos esa conducta
- Preservación de la conducta hasta conseguir el objetivo = **MOTIVACIÓN**

SISTEMA MOTIVACIÓN-RECOMPENSA

DOPAMINA

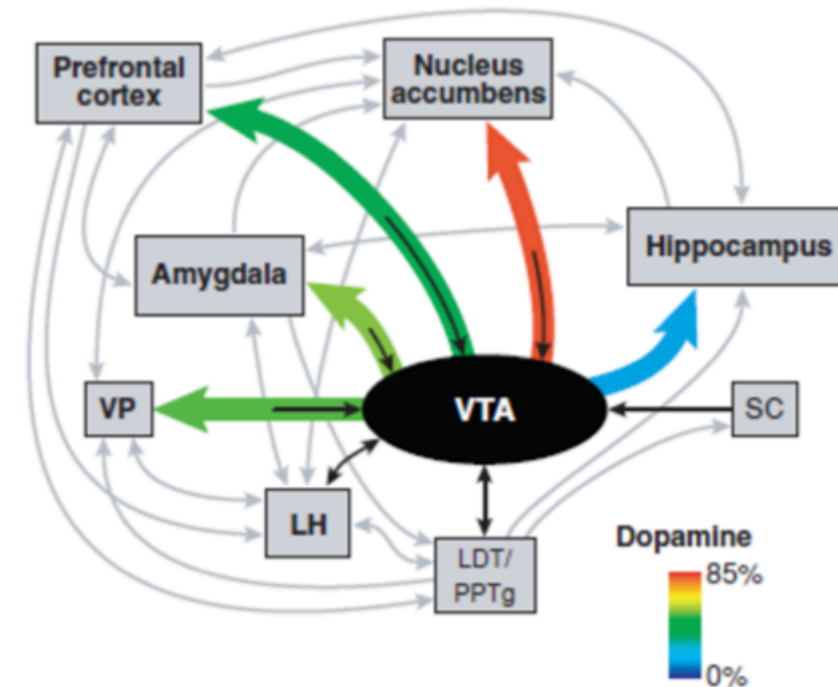
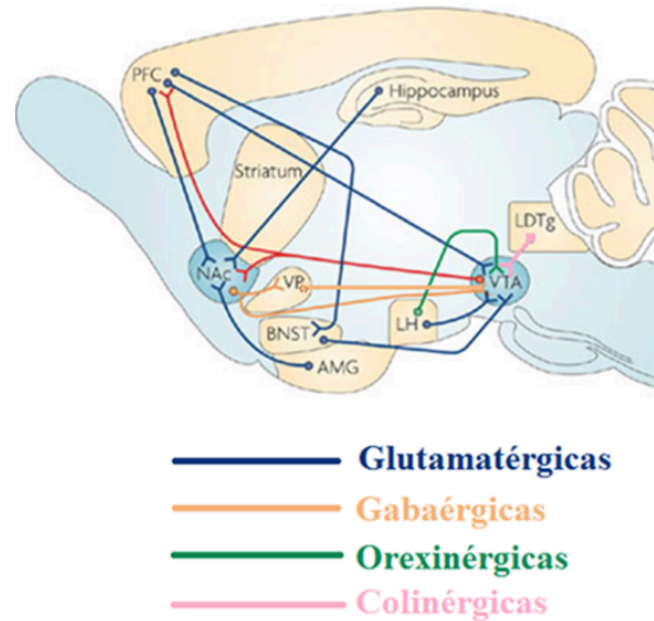


Área tegmental ventral
Núcleo Accumbens
Amígdala
Hipocampo
Corteza prefrontal
Estriado dorsal
Sustancia nigra



ÁREA TEGMENTAL VENTRAL

¿Todo es cuestión de DA?



- Aferencias de diversa naturaleza neuroquímica
- Envía proyecciones de diversa naturaleza neuroquímica a la totalidad de territorios de los que recibe y envía a otras áreas (Hpc).
- Clásicamente considerada una región DOPAMINÉRGICA (< 60% DA y 40% GABA, GLU)



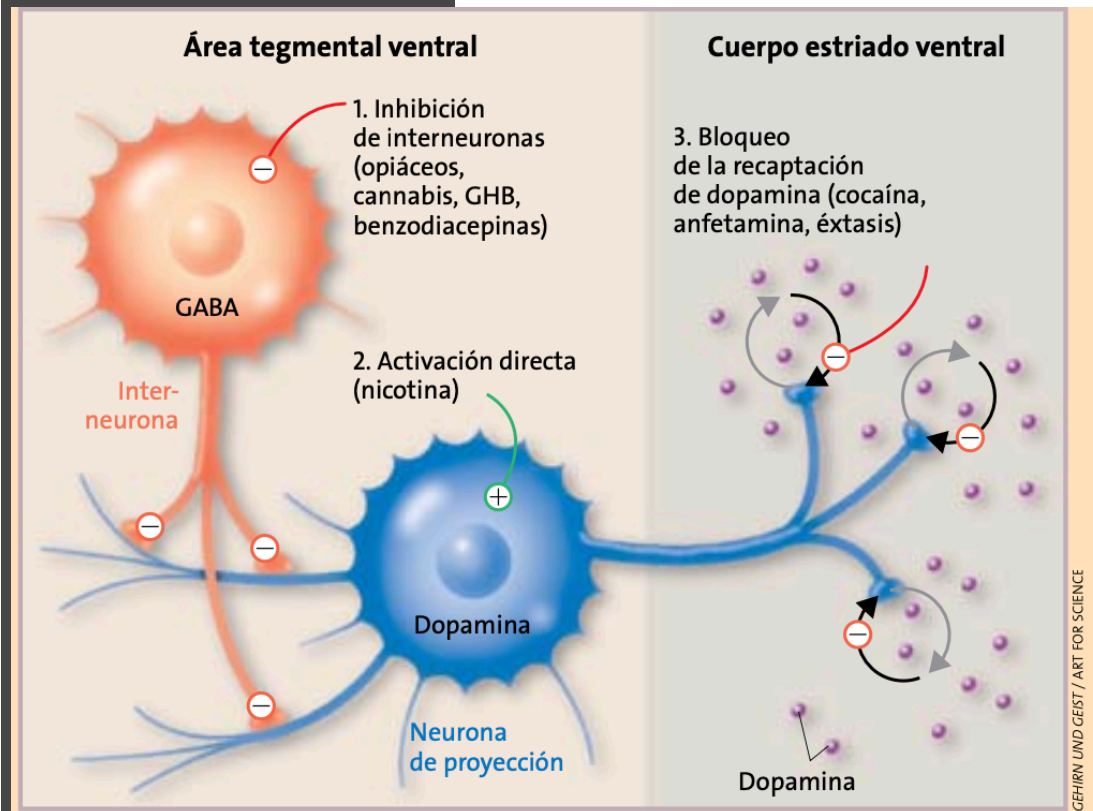
ÁREA TEGMENTAL VENTRAL

- Patrones de descarga regulares
- Mantienen niveles de DA constantes en sus dianas
- Los niveles de DA varían entre individuos (personas más perseverantes)
- DESAJUSTES AL ALZA ⇔ PROBLEMAS ADICTIVOS (perseverancia compulsiva)
- Liberación:

Conducta que tiene que ser recompensada
DROGAS DE ABUSO

Después del aprendizaje,
automatización de la conducta
(No hace falta DA)

DA siempre se libera tras el
consumo, en más cantidad durante
más tiempo



- 1) Los **opiáceos, el cannabis, el alcohol y el γ -hidroxitirato (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 recaptación desde el espacio sináptico al interior de la neurona.

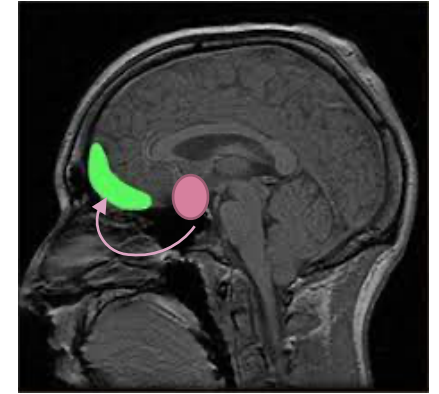
- La cocaína actúa directamente uniéndose con el transportador de DA de la membrana de las neuronas
- las anfetaminas se introducen dentro de la neurona impidiendo el empaquetamiento de la DA en las vesículas



Cambios estructurales y funcionales

Menor expresión de receptores D2 de en NAc y estriado dorsal

- D1= activadores
- D2= inhibidores
 - Se mantiene incluso 1 año después de haber dejado de consumir
 - Modulación de los efectos reforzantes con conexiones con la C.orbitofrontal
 - Menos proporción= comportamientos más impulsivos

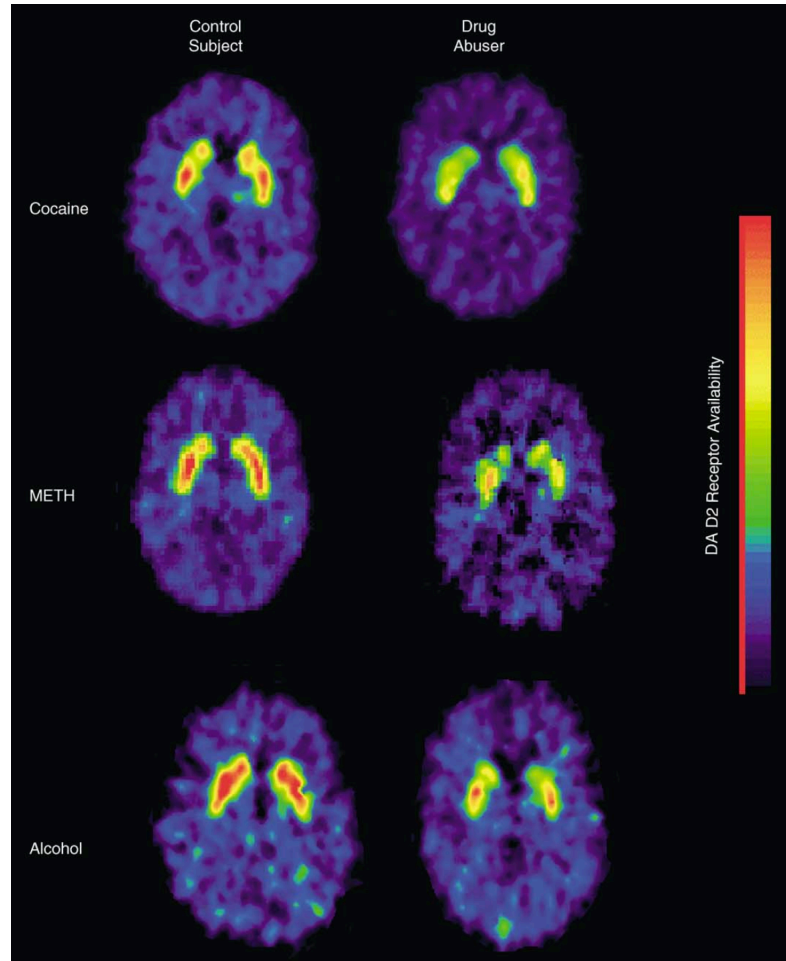


↓ DA

Disminución de la actividad basal de la corteza orbitofrontal

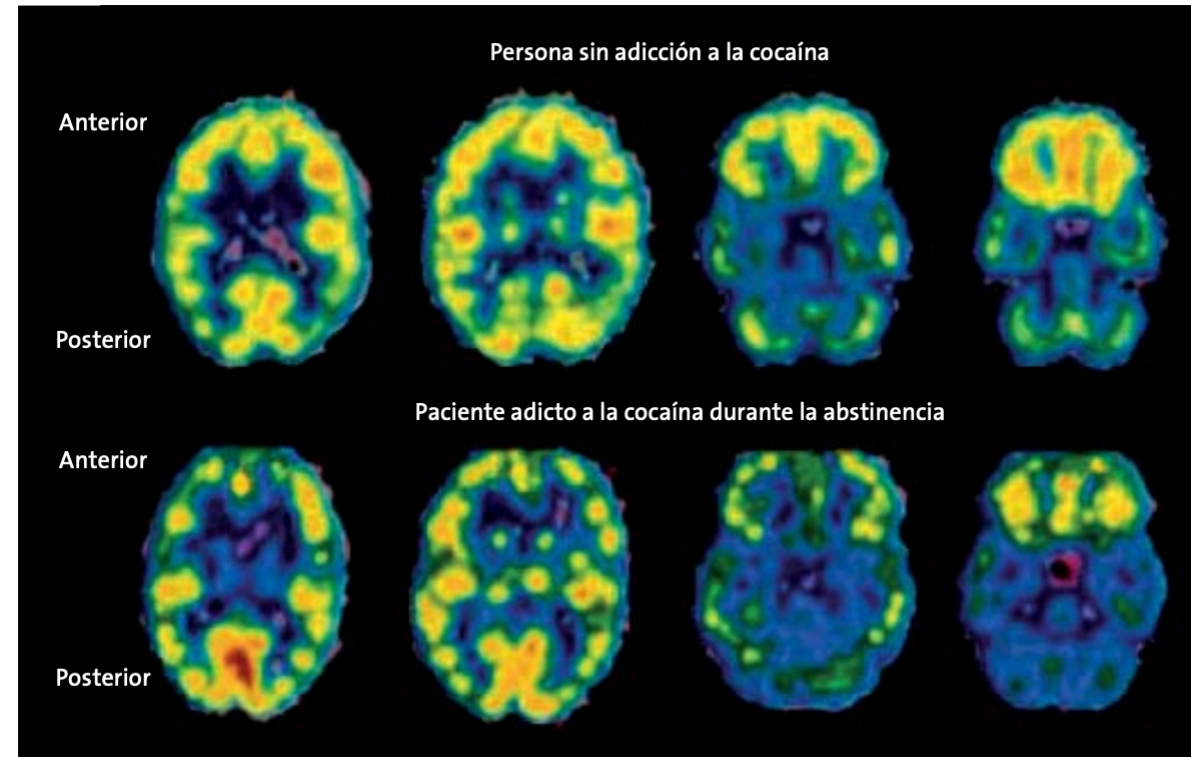
- Cuando se deja de consumir
- Presentación de estímulos (ej: sexuales) que activan las proyecciones C.prefrontal-NAc en sujetos no adictos no lo hacen en sujetos adictos abstinentes
- Pistas asociadas a la droga activan intensamente la C.prefrontal y el NAc >>> BÚSQUEDA DE DROGA

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)



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 eta al., 2002

Corteza prefrontal



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



Cambios en la expresión de genes

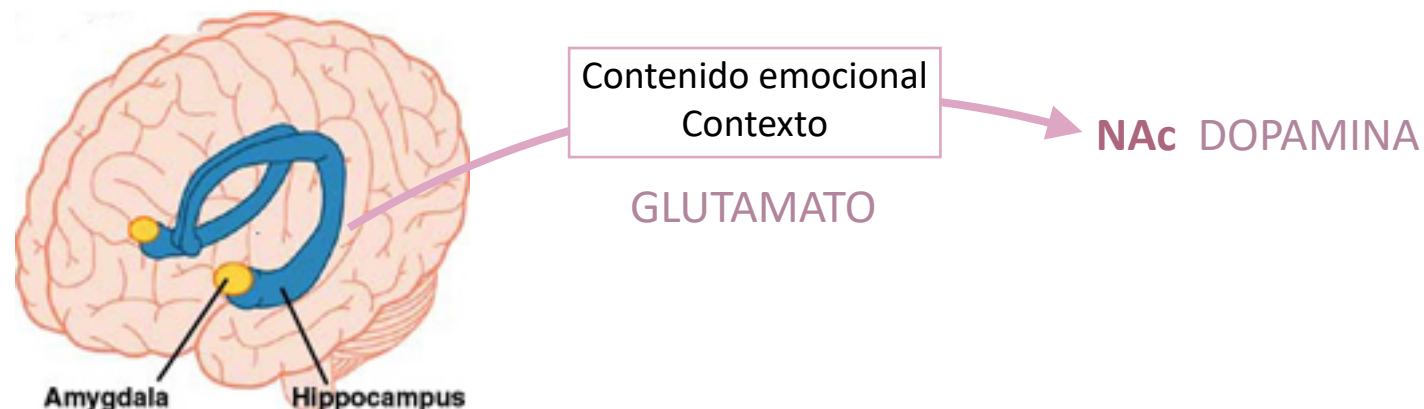
- Desequilibrio D1/D2 a favor de los **receptores tipo D1** produce una **hiperesitmulación** de éstos últimos
- Aumento de los niveles de AMP cíclico y de iones Ca^{2+} dentro de la neurona
- Aumento de la proteína **CREB** que se une al ADN y promueve la transcripción de ciertos genes que codifican proteínas que **silencian el circuito de recompensa**

DINORFINA (NAc $\Rightarrow \ominus$ ATV) **TOLERANCIA**

- Interviene otro factor de transcripción **FosB**

Delta FosB (NAc) $\Rightarrow \ominus$ DINORFINA y $\uparrow$ CDK5 **SENSIBILIZACIÓN**

Otros neurotransmisores...



Estimulantes
Alcohol
Opiáceos...

$\uparrow \downarrow$ espinas y
arborización
dentrítica

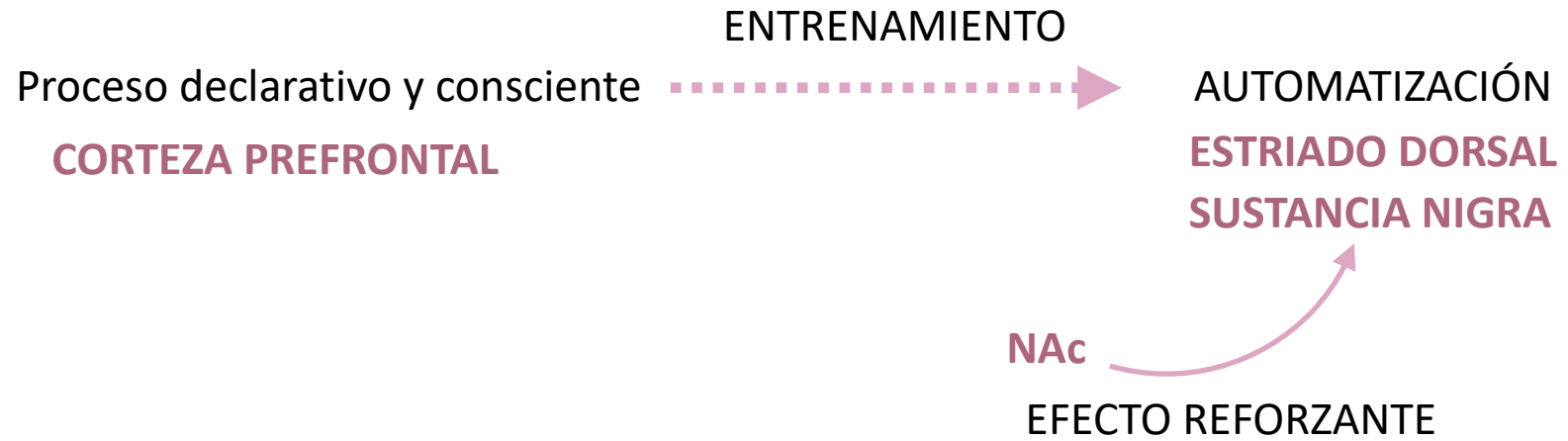


Micrografías de neuronas del NAc. Las dos primeras fotos son de neuronas de animales expuestos a drogas no adictivas que presentan ramificaciones dentríticas con un número normal de espinas sinápticas. En animales expuestos de forma crónica a cocaína (foto de la derecha) se observa un número mayor de 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



Búsqueda automatizada de la búsqueda de la droga

Estriado dorsal



Procesos inflamatorios y oxidativos

- ANFETAMINAS: ↓ neuronas del Hpc (memoria y aprendizaje)
- COCAÍNA: acelera la pérdida de materia gris que ocurre con la edad (corteza prefrontal y lóbulo temporal>> atención, toma de decisiones, autorregulación y memoria)

Cambios epigenéticos

- CANNABIS: cambios epigenéticos que favorecen la expresión de genes implicados en la respuesta de recompensa de la cocina (predisposición a la adicción)



Gracias ;)