



Grado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y MOLECULARES EN EL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL COMO RESPUESTA
AL EJERCICIO EN PERSONAS MAYORES.**

Álvaro Vicente Cerdá Berenguer
2015/2016

Tutor Académico: Diego Pastor

ÍNDICE

1. CONTEXTUALIZACIÓN	pág 2
2. METODOLOGÍA	pág 4
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	pág 5
4. DISCUSIÓN	pág 8
5. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN	pág 14
6. BIBLIOGRAFÍA	pág 15
7. ANEXOS	pág 16



1.-CONTEXTUALIZACIÓN

El presente trabajo es una revisión sistemática de la bibliografía relacionada con los posibles cambios morfológicos y/o moleculares que se producen en el SNC como respuesta al ejercicio, centrando todos los resultados en personas mayores.

La plasticidad cortical, es la capacidad que tiene el tejido neural de sufrir cambios adaptativos o reorganizarse, de manera fisiológica o patológica. En el primer caso, se incluyen todas aquellas actividades de la vida diaria que el individuo enfrenta desde el momento de la gestación hasta su muerte. Dentro de estas se incluyen, por ejemplo, el aprendizaje de un idioma. El otro aspecto, o sea, el patológico puede ser, por su parte, adaptativo o maladaptativo. (Leon-Sarmiento, Bayona-Prieto & Cadena, 2008)

Hay que detallar que el envejecimiento se asocia con una disminución de la función cognitiva, reducción de la plasticidad neuronal, y es un factor de riesgo principal para muchas enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer. El número de personas que viven hasta edades avanzadas sigue aumentando; también la necesidad de reducir los factores que afectan al envejecimiento cerebral y los tratamientos para prevenir su aparición. Así, aseguraremos un envejecimiento saludable además de la reducción de los costes sanitarios. Algunos factores como el estilo de vida, la mejora del medio ambiente, la restricción calórica o el ejercicio pueden ser importantes por sus efectos preventivos y regenerativos en las consecuencias, comúnmente negativas, producidas por la edad de los individuos, es decir, por el paso de los años.

Una de las áreas del cerebro más afectada por la edad es el hipocampo, por la reducción de la producción y supervivencia de las neuronas, lo que produce una disminución en su volumen; incluso déficits funcionales en los que podemos destacar problemas en el aprendizaje o la memoria. Estos déficits pueden ser resultado de una mayor expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación y la disminución de la expresión de otros implicados en la función mitocondrial y la plasticidad neural. Hay evidencia de que el cerebro de los adultos mayores tiene un volumen estructural disminuido, un adelgazamiento de los tractos de la materia blanca, y cambios en los patrones de activación funcionales en varias regiones del cerebro, específicamente la corteza prefrontal (PFC) y el lóbulo temporal medial. (Zheng et al., 2015).

Los beneficios cognitivos para la salud del ejercicio se asocian con varios cambios fisiológicos y anatómicos, muchos de los cuales se producen en el hipocampo, como el aumento de la producción de factores de crecimiento, el aumento de la eficiencia del sistema vascular cerebral, una mayor neurogénesis en el hipocampo, y la regulación de los sistemas inmunológico y endocrino. Pese a estas mejoras, los mecanismos exactos contra el envejecimiento no se entienden completamente. Según Kohman et al. (2011), el ejercicio reduce la expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo y la apoptosis y el aumento de la expresión de genes relacionados con el tráfico de proteínas, neurotransmisión glutamatérgica, y la respuesta al estrés. Estos datos revelan que la práctica de ejercicio durante toda la vida puede ser protectora en algunos aspectos. Sin embargo, la práctica de períodos más cortos de ejercicio, a partir de finales de la vida, aún no se ha determinado.

Los estudios más recientes apuntan a que los oligómeros A β solubles tienen un papel crítico como causa principal de la disfunción sináptica relacionada con la demencia. La evidencia en humanos muestra que la salud cerebral en personas ancianas puede mantenerse adoptando un estilo de vida activo a través de actividades físicas y mentales, retardando la pérdida de las funciones cerebrales. Sin embargo, los mediadores precisos de este proceso de protección no son conocidos con detalle. (Mainardi et al., 2014).

Diferentes regiones cerebrales, tales como: La región precuneus (PCu), corteza cingulada posterior (PCC), corteza parietal inferior, los lóbulos temporales mediales, corteza frontal medial, y córtex cingulado anterior, también llamado “default mode network” (DMN) son generalmente vulnerables a la atrofia. (Styliadis, Kartsidis, Paraskevopoulos, Ioannides & Bamidis, 2015). El grosor cortical es un biomarcador útil para realizar un seguimiento de los síntomas cognitivos y neuropatológicos de la demencia, incluyendo tau y la deposición amiloide de proteína beta que también son factores de riesgo de la enfermedad del Alzheimer (Reiter et al., 2015).

También hay evidencia de que el entrenamiento físico puede mejorar la función cognitiva, aumentar la eficiencia neuronal durante la recuperación de la memoria semántica y promover la conservación de volumen del hipocampo entre los diagnosticados con deterioro cognitivo leve (DCL). Aunque hay pruebas de que el ejercicio puede tener efectos neurotróficos en mayor volumen de materia gris en los adultos mayores sanos, no se sabe si la plasticidad cortical inducida por el ejercicio es posible en personas con diagnóstico de DCL. (Reiter et al., 2015).



2.-METODOLOGÍA

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica centrada en los cambios morfológicos o moleculares del SNC como respuesta al ejercicio. La búsqueda de bibliografía comenzó el 14 de abril de 2016 hasta el 4 de julio de este mismo año. Para ello hemos utilizado la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y establecido dos conjuntos de palabras clave para su realización. Esas palabras clave son: por un lado, “aging” (envejecimiento); “physical activity” (actividad física); “neural plasticity” (plasticidad neuronal) y por otro lado, “aging” (envejecimiento); “neural plasticity” (plasticidad neuronal) como anteriormente y añadiendo “exercise” (ejercicio) en lugar de “physical activity”. Además, hemos establecido como criterio que debían de ser “Free full text”, es decir, texto completo y gratuito.

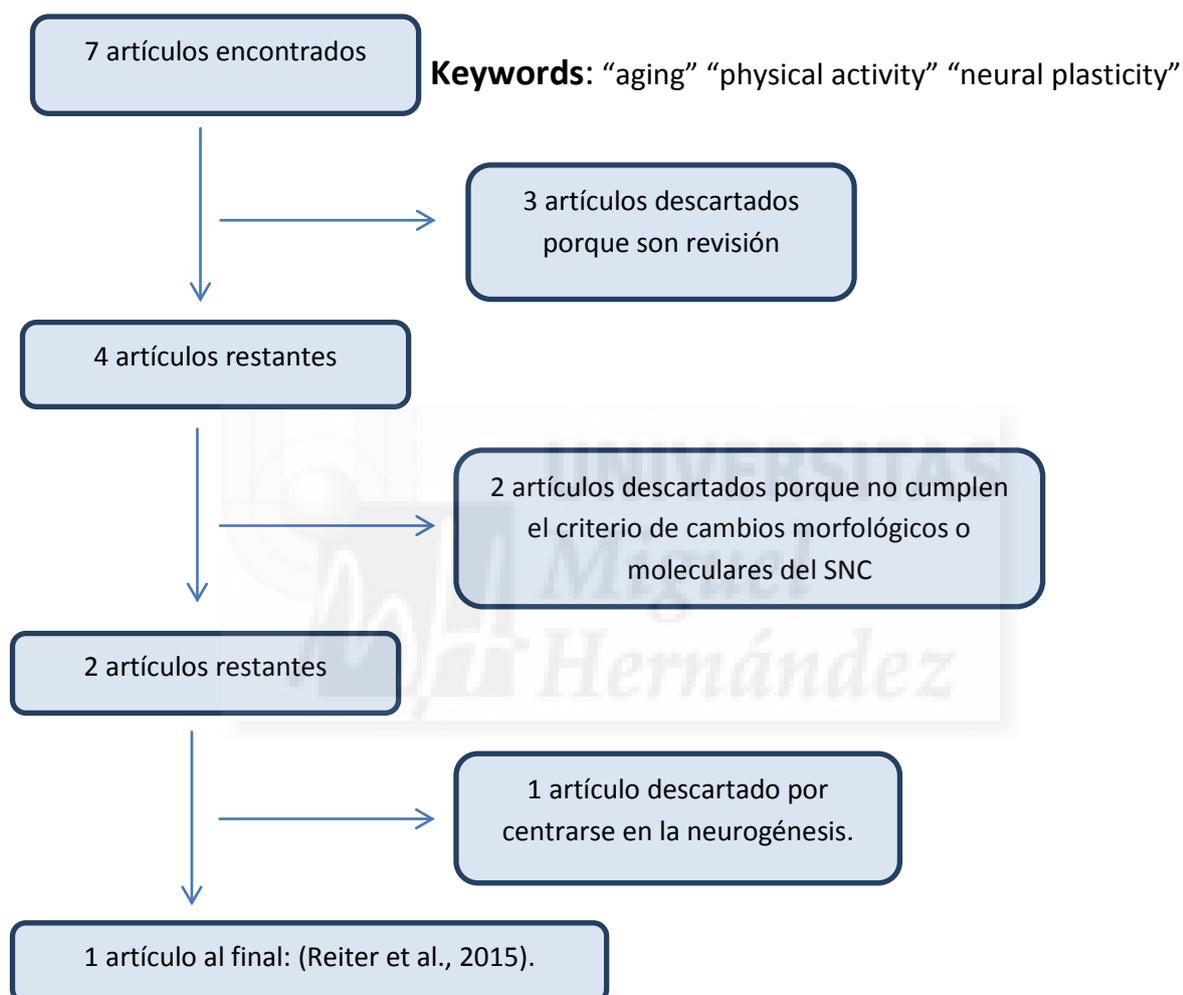
Posteriormente, para realizar la selección hemos leído los títulos y abstracts de todos los resultados obtenidos para seleccionar aquellos que corresponden con nuestra revisión, descartando los que no se centraran en cambios morfológicos o moleculares del SNC. Además, se han excluido los artículos relacionados con la neurogénesis. Otro criterio ha sido seleccionar únicamente artículos de investigaciones, dejando de lado las revisiones. Por último, seleccionar aquellos artículos en los que había intervención de actividad física en el proceso de la investigación.



3.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A través de la base de datos “Pub Med” y bajo el criterio de “Free Full Text” usando como palabras clave: “aging” “physical activity” “neural plasticity” obtenemos 7 resultados:

PubMed: “Free Full Text”



En el segundo conjunto de “keywords” cambiamos la palabra clave, “physical activity” por “exercise”. De esta manera, las palabras clave usadas son: “aging” “exercise” y “neural plasticity”. Con este cambio obtenemos 21 resultados:

PubMed: “Free Full Text”

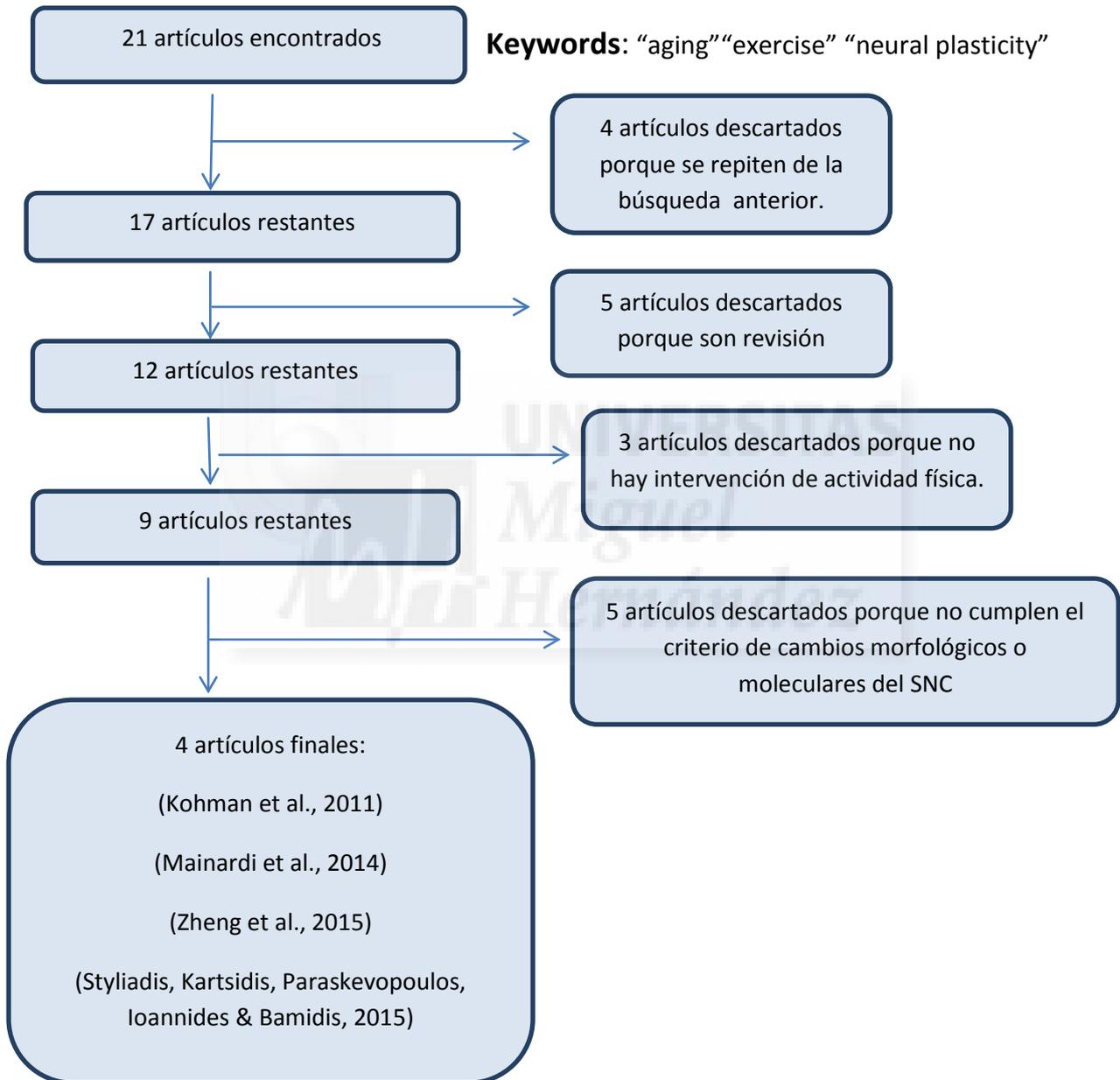


Tabla 1: Resumen de los artículos encontrados en la revisión.

<u>Autor</u>	<u>Año</u>	<u>Modelo</u>	<u>Resumen</u>
Reiter K, Nielson KA, Smith TJ, Weiss LR, Alfani AJ, Smith JC.	2015	Humanos	Se realizó un estudio con ancianos sanos y otros con deterioro cognitivo leve (DCL), ambos grupos sedentarios. Consistía en caminar a una intensidad moderada durante 12 semanas y ver la correlación del grosor cortical y los cambios en la capacidad cardiorrespiratoria. Se concluyó que el ejercicio podía proporcionar protección tanto en sanos como contra el deterioro cognitivo (DCL).
Styliadis C, Kartsidis P, Paraskevopoulos E, Ioannides AA, Bamidis PD.	2015	Humanos	Investiga si un entrenamiento cognitivo y físico combinado puede inducir cambios en la actividad cortical. Resultados indican que el entrenamiento físico y cognitivo combinado muestran un efecto positivo neuroplástico en pacientes con DCL; y que EEG puede servir como un índice de ganancias o disminuciones cognitivas y la neurodegeneración.
Zheng Z, Zhu X, Yin S, Wang B, Niu Y, Huang X, Li R, Li J.	2015	Humanos	Se usó la resonancia magnética funcional (fMRI) para demostrar la plasticidad funcional en respuesta a una intervención cognitivo-psicológica-física combinada. Se concluyó que las actividades mentales, físicas, y socialmente estimulantes son beneficiosas para contrarrestar las disminuciones relacionadas con la edad en la función cerebral y la cognición en adultos mayores.
Mainardi M, Di Garbo A, Caleo M, Berardi N, Sale A, Maffei L.	2014	Ratones	Se investiga las consecuencias funcionales de estímulos ambientales sobre la fisiología del cerebro envejecido mediante la realización de grabaciones locales del potencial de campo (LFP) con implantes crónicos. Además, también se investigó los cambios inducidos por estímulos en la plasticidad neuronal y en los niveles de oligómeros A β solubles.
Kohman RA, Rodriguez-Zas SL, Southey BR, Kelley KW, Dantzer R, Rhodes JS.	2011	Ratones	Sujetos de edad avanzada que realizan actividad física, muestran un mejor rendimiento cognitivo y el aumento de la neurogénesis del hipocampo y la plasticidad sináptica. Se llevó a cabo una micromatriz en muestras de hipocampo en ratones jóvenes (3,5 meses) y ratones envejecidos.

4.-DISCUSIÓN

El principal objetivo del estudio de Kohman et al. (2011), fue identificar los genes y/o categorías funcionales de genes que mostraran una alteración en respuesta al envejecimiento y al ejercicio para dar una idea de los efectos anti-envejecimiento de este. Los resultados sugieren que el ejercicio puede restaurar la capacidad proliferativa del hipocampo, puede restaurar los cambios relacionados con la edad en la modificación de la cromatina y posiblemente prevenir estos cambios en adultos por una mayor protección del ADN y una mejor regulación de la transcripción. El envejecimiento se asocia con el desarrollo en bajo grado de la neuroinflamación que puede verse aumentado por la activación de células inmunes residentes en el cerebro, microglia. El ejercicio puede ofrecer neuroprotección a través de aspectos que regulan la actividad inmune por su capacidad para atenuar la neuroinflamación. Por otra parte, algunos efectos beneficiosos del ejercicio están relacionados por su influencia en las mitocondrias, en el crecimiento celular, la proliferación y mejoras cognitivas.

Respecto a los cambios producidos en la expresión de los genes en el hipocampo relacionados con la edad, un total de 1193 genes diferentes fueron expresados en ratones adultos y jóvenes. Por otra parte, la actividad física en ratones produjo una alteración de 838 genes, tanto en ratones jóvenes como en adultos el ejercicio influenciaba la expresión de genes que participan en la remodelación de la cromatina, el transporte intracelular, el crecimiento y autofosforilación de la proteína (Ver tabla en Anexo II). La comparación de los genes alterados por la edad o ejercicio reveló que 117 genes mostraron expresión diferencial en respuesta al envejecimiento y el ejercicio. El análisis de los 30 primeros genes alterados en respuesta a las dos variables (envejecimiento y ejercicio), demuestra que la actividad física en ratones modifica la expresión de genes implicados en los procesos fisiológicos tales como el crecimiento celular y la migración, la actividad inmune, la organización de la cromatina y la traducción del ARNm. (Ver tabla en Anexo III).

Los hallazgos indican que los efectos beneficiosos del ejercicio son resultado de cambios en múltiples vías. No solo como restaurador de la edad sino como medida preventiva en los sujetos más jóvenes. Los datos muestran que los tratamientos anti-envejecimiento eficaces necesitan combatir una serie compleja de cambios. Las investigaciones sostienen que probablemente los efectos terapéuticos del ejercicio sean el resultado de su capacidad para modular una amplia gama de procesos que son alterados por el envejecimiento.

Para el estudio de la señal EEG a partir de su espectro se han designado varias bandas de frecuencias que son útiles para el análisis del funcionamiento de la señal. En la tabla 2 podemos ver un resumen de las características principales de las diferentes ondas:

Tabla 2: Diferentes ondas del EEG.

BANDA	RESUMEN
Delta (δ)	Son las ondas de mayor amplitud y menor frecuencia. Nunca llegan a cero, pues eso significaría la muerte cerebral. Las ondas δ poseen frecuencias inferiores a 3,5 Hz y se presentan durante el sueño profundo, en la infancia y en enfermedades orgánicas cerebrales graves.
Theta (θ)	Son ondas de mayor amplitud y menor frecuencia. Se trata de un estado de meditación profunda. Las ondas θ poseen frecuencias entre 4 y 7 Hz y se presentan en la infancia aunque también pueden presentarlas los adultos en períodos de stress emocional y frustración. Se localizan en las zonas parietal y temporal.

Beta (β)	Las ondas β poseen frecuencias entre 14 y 30 Hz, aunque pueden llegar hasta los 50 Hz; se registran fundamentalmente en las regiones parietal y frontal. Se dividen en dos tipos fundamentales, de comportamiento muy distinto, β_1 y β_2 . Las ondas β_1 , tienen una frecuencia doble a las ondas β_2 y se comportan de forma parecida a ellas. Las ondas β_2 , aparecen cuando se activa intensamente el SNC o cuando el sujeto está bajo tensión.
Alfa (α)	Las ondas α poseen frecuencias entre 8 y 13 Hz. Se registran en sujetos normales despiertos, sin ninguna actividad y con los ojos cerrados, localizándose sobre todo en la zona occipital; su amplitud está comprendida entre 20 y 200 mV.

A través de la investigación de Mainardi et al. (2014), se concluyó que la exposición al enriquecimiento ambiental (EA) afecta al potencial espectral de todas las frecuencias de las bandas δ , θ , α , β y γ . La condición de enriquecimiento ambiental (EA) consistía en una jaula grande (44 × 62 × 28 cm) que contiene una rueda de funcionamiento para el ejercicio físico voluntario y objetos de diferentes formas (túneles, refugios, escaleras). Más concretamente las bandas δ descendieron en el grupo de ratones de edad avanzada y expuestos al enriquecimiento ambiental (EA-envejecidos). El potencial espectral de las bandas θ y γ aumentó en el grupo EA-edad avanzada con respecto al grupo CEC-edad avanzada en las áreas de la corteza auditiva (A1) y corteza visual (V1). Curiosamente, el aumento en el potencial de las bandas θ reproduce el efecto de EA, mientras el potencial espectral de las bandas β fue reducido cuando los ratones jóvenes se sometían a condiciones de EA. (Ver gráfico en Anexo IV).

El enriquecimiento ambiental afecta a las interacciones entre V1 Y A1. En la investigación se comprobó el impacto de EA en las interacciones corticales mediante la realización de un análisis de correlación (AC). Se encontró que el envejecimiento normal produjo una reducción dramática de acoplamiento entre A1 y V1 (CEC-envejecidos con CEC-jóvenes) (Ver tabla anexo V). EA fue capaz de contrarrestar parcialmente esa pérdida de conectividad funcional en ratones de edad avanzada, lo que resulta significativamente mayor en comparación con los animales CEC de la misma edad. Para buscar los efectos de EA en componentes específicos a partir de frecuencias EEG, se realiza un análisis de δ , θ , α , β , y γ -bandas bajas. La correlación fue menor en ratones del grupo CEC-envejecidos que en CEC-jóvenes en cada banda, con una diferencia menos pronunciada en la banda δ . Un aumento de la correlación fue observado en EA en comparación con CEC a través de todas las bandas de frecuencia, tanto para envejecidos como para jóvenes. Cabe destacar que en los animales jóvenes el efecto de EA en γ , fue menos pronunciada aunque todavía estadísticamente significativa. Vale la pena señalar que la correlación se mantuvo menor en EA-envejecidos que en ratones EA-jóvenes en todas las bandas, con la excepción de la banda γ con los ratones EA-envejecidos que muestran un nivel similar al de los jóvenes, aunque todavía significativamente menor que en ratones EA-jóvenes.

Hay que añadir que, en la terminal presináptica el glutamato se acumula en vesículas, por medio del transportador VGLUT, el cual lo intercambia por protones. Las vesículas, inicialmente ancladas en el citoesqueleto, son liberadas por la actividad de la CaM kinasa, en respuesta al ingreso de calcio, y movilizadas hacia la terminal presináptica para liberar su contenido a la hendidura sináptica. Por otra parte, el GABA es sintetizado a partir de la descarboxilación del Glutamato, mediada por la enzima Glutamato Descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, el GABA es introducido en vesículas (vGAT) y está listo para salir de la neurona presináptica. Según el estudio de Mainardi et al. (2014) la expresión de VGLUT-1 fue significativamente mayor en la corteza cerebral de EA-envejecidos en comparación con los CEC-envejecidos. No hay diferencias corticales en los niveles de VGLUT-1 entre ratones CEC-jóvenes y EA-envejecidos. Por otro lado, hay una reducción significativa de los niveles

corticales de vGAT en ratones EA-envejecidos en comparación con el grupo CEC-jóvenes. El grupo de ratones CEC-jóvenes son el nivel más bajo en vGAT, mientras que se observó el valor más alto en el grupo CEC-envejecidos. Por lo tanto, EA contrarresta parcialmente las alteraciones relacionadas con la edad en las neuronas glutamatérgicas y marcadores GABA, restaurando la relación excitación-inhibición en la corteza cerebral. (Ver gráfico en Anexo VI).

La deposición de la proteína beta-amiloide (A β) en el parénquima cerebral no es exclusivo del grupo EA, pero también ocurre durante el envejecimiento normal. Para investigar si la EA afecta a los niveles de A β en la corteza cerebral de ratones de edad avanzada, se cuantificaron los niveles de expresión de varias isoformas solubles de oligómeros A β tanto en los ratones CEC-envejecidos como EA-jóvenes. Se realizó un análisis de Western Blot (WB) utilizando dos anticuerpos diferentes, A11 y 4G8. El análisis reveló una significativa disminución de los niveles de bajo peso molecular de los oligómeros A β , específicamente en la gama 12-36kDa, en los ratones EA-envejecidos en comparación con el grupo control. Las diferencias expresadas en las bandas correspondió con trímeros, hexámeros, nonamers y decámeros. No se observó ninguna diferencia significativa en la expresión de alto peso molecular de los oligómeros A β (aproximadamente 64 kDa, 16-meros) en ratones EA-envejecidos en comparación con CEC-envejecidos. (Ver gráfico en Anexo VII). Una reducción de la expresión de oligómeros A β corticales en ratones EA podría ser derivado de una mejora en los procesos implicados en el catabolismo de A β . Para probar esta posibilidad, se cuantificó a través de WB la expresión cortical del neprilisina, una de las enzimas clave para la degradación de A β en el parénquima cerebral. La cuantificación del WB de inmunotransferencias reveló un aumento estadísticamente significativo de la expresión de neprilisina en ratones EA-envejecidos en comparación con CEC-envejecidos.

Los resultados indican que una breve exposición a condiciones enriquecidas en ratones de edad avanzada puede inducir cambios profundos en la funcionalidad cortical, la disminución de los niveles de oligómeros A β y la promoción de la plasticidad neuronal. Estos resultados proporcionan una base funcional y bioquímica para la comprensión de cómo los estímulos ambientales enriquecidos pueden mejorar la salud del cerebro y su funcionamiento durante el envejecimiento.

Por medio del estudio de Styliadis et al. (2015), se realizó una investigación que contaba con 5 grupos diferentes: un grupo que realizaba actividad física y cognitiva (LLM), otro solo física (PT), solo cognitiva (CT) y dos grupos control uno activo (AC) y otro pasivo (PC) (Ver tabla resumen anexo VIII). Los análisis revelaron que solo en el grupo LLM había diferencias estadísticamente significativas en varias bandas de frecuencia a partir de un EEG. En concreto se observó una disminución de la actividad cortical para delta (δ), theta (θ), beta 1 y 2 (β 1 y β 2), todas localizadas en zona precuneus (PCu) y que se extienden hasta la corteza cingulada posterior (PCC) (Ver mapa anexo IX). No se han encontrado diferencias significativas en la banda alfa (α). Por otra parte, los resultados revelaron una diferencia estadísticamente significativa de la actividad cortical en la banda theta (θ) cuando comparamos al grupo LLM con el grupo PT en la corteza cingulada posterior (PCC).

Las diferencias significativas entre el grupo LLM y el grupo PT revelan que la actividad física de resistencia, flexibilidad y el entrenamiento de equilibrio desempeña un papel crucial en la transferencia de los efectos del entrenamiento combinado incluso cuando se producen en un periodo de tiempo corto. La investigación apoya que el entrenamiento aeróbico es el mecanismo básico en la mejora de la capacidad cognitiva. Por el contrario, este entrenamiento debe ser practicado por lo menos durante un año consecutivo para producir efectos cognitivos en adultos mayores. Por lo tanto, aunque la duración de la actividad física es corta en esta investigación, es plausible que el entrenamiento de resistencia, flexibilidad y el entrenamiento de equilibrio son factores importantes para producir cambios en la plasticidad neuronal.

A través de esta investigación se demuestra que una intervención de 8 semanas de actividad física y cognitiva en pacientes con DCL produce un cambio en el estado de reposo de la actividad cerebral medido mediante EEG mostrando que: el entrenamiento combinado disminuye significativamente los ritmos delta, theta y beta; la disminución de los ritmos en las zonas PCu/PCC implica plasticidad neuronal; la disminución de la actividad delta y theta aumentará el rendimiento en la prueba del estado mental (MMSE); intervenciones a corto plazo de entrenamiento físico y cognitivo pueden derivar a plasticidad neuronal en el cerebro y la actividad física puede tener un papel importante en la transferencia de los efectos del entrenamiento combinado. Los otros grupos experimentales (CT, PT) y los grupo control (AC,PC) no mostraron cambios significativos en la actividad cortical después del entrenamiento. La interpretación es que pueden ser beneficiosas para los participantes pero sin embargo su impacto no es lo suficiente como para llegar a ser significativo.

Es difícil llegar a coincidencias entre el artículo de Mainardi et al. (2014) y el de Styliadis et al. (2015), ya que no se tienen en cuenta las mismas variables. Ambos, tratan sobre las frecuencias de las bandas δ , θ y β , pero el primero se centra en las áreas de la corteza auditiva (A1) (lóbulo temporal) y corteza visual (V1) (lóbulo occipital) y el segundo en la zona precuneus (PCu) (lóbulo parietal) y la corteza cingulada posterior (PCC) (lóbulo parietal). Además, en el de Mainardi et al. (2014) la muestra eran ratones divididos por edad y en el de Styliadis et al. (2015) en personas diferenciadas por grupos de actividad física combinada, solo física o solo cognitiva además de los dos grupos control. No hay aparentemente ninguna coincidencia, ya que en la investigación con ratones de Mainardi et al. (2014) los grupos expuestos al EA, independientemente de la edad, muestran un aumento de las bandas theta (θ); mientras que en el de Styliadis et al. (2015) estas mismas bandas disminuyen su actividad. Ningún grupo en la investigación de Mainardi et al. (2014) muestra una disminución en todas sus bandas de frecuencia.

A partir de la investigación de Zheng et al. (2015), se analizaron en humanos los mapas de ReHo (Homogeneidad Regional) antes y después de una intervención basada en el entrenamiento cognitivo, grupo de asesoramiento y Tai Chi (Ver imagen anexo X). En el grupo de intervención, el análisis ANOVA mostró que había cuatro regiones con interacciones significativas donde se incluía: la circunvolución temporal superior izquierda (STG), lóbulo posterior izquierdo del cerebelo (PCL), el "gyrus" temporal medio izquierdo (MTG) y el "gyrus" temporal medio derecho. Los pares de pruebas t sobre ReHo para la actividad cerebral espontánea en cada una de las cuatro regiones de interés, demostraron que la intervención combinada aumentó significativamente la "homogeneidad regional" (ReHo) en el STG izquierda y PCL izquierda; pero descendió en el MTG izquierdo en el grupo de intervención. Por el contrario, el grupo de control disminuyó significativamente ReHo en STG izquierda y PCL y en MTG izquierda y derecha. (Ver imagen anexo XI).

A partir de este estudio, se concluyó que la intervención combinada cognitivo-psicológica-física podría optimizar la arquitectura funcional intrínseca del cerebro e inducir cambios plásticos en la corteza temporal lateral y el cerebelo en adultos mayores sanos. Los resultados revelaron alteraciones en ReHo de la actividad cerebral espontánea local en la circunvolución temporal superior y media y en el lóbulo posterior del cerebelo para el grupo de intervención. Estos cambios relacionados con la intervención se correlacionan con las mejoras individuales en el rendimiento cognitivo.

En la investigación de Reiter et al. (2015), los participantes completaron 44 sesiones de tapiz rodante durante 12 semanas. El objetivo de este estudio era examinar los cambios en el grosor cortical y en la capacidad cardiorrespiratoria desde antes hasta después de la intervención de ejercicios en personas con deterioro cognitivo leve (DCL), y en ancianos sanos.

Los resultados mostraron que el grosor cortical era relativamente estable, pero en la circunvolución fusiforme derecha se observó una disminución significativa de la pre-intervención a la post-intervención y no fue estadísticamente significativa al estado cognitivo. La evidencia sugiere que esta región puede ser particularmente vulnerable a la atrofia tanto en DCL como en el envejecimiento saludable. Por otra parte, el pico de VO₂ aumentó del pre a la post-intervención en una media de 8,49%, lo que fue estadísticamente significativo independientemente del estado cognitivo de grupo. (Ver mapa y gráfico anexo XII).

El aumento del fitness se asoció positivamente con el aumento del grosor cortical en regiones que son vulnerables a la atrofia relacionada con la AD como: el gyrus frontal inferior bilateral, la ínsula, el gyrus temporal medial izquierdo, el área cingulada posterior, gyrus supramarginal, y la circunvolución frontal superior medial derecha y precuneus. Además, encontraron que adultos mayores con DCL mostraron relaciones positivas más fuertes entre el cambio en el grosor y el cambio en la capacidad cardiorrespiratoria en dos regiones corticales; la ínsula izquierda y el gyrus temporal superior izquierda. Ambas regiones han mostrado una reducción de la densidad cortical en DCL en comparación con los controles sanos. Los resultados de las asociaciones más fuertes en los participantes con DCL entre el cambio en la condición física y el cambio en el grosor cortical en estas dos regiones sugieren que el ejercicio puede proporcionar una influencia restauradora y posiblemente contrarrestar estos procesos neurodegenerativos.

Los resultados del estudio sugieren que la intensidad moderada de ejercicio puede producir plasticidad cortical a través de la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria tanto en adultos mayores con DCL como en los ancianos sanos.

Conclusiones:

En base al objetivo planteado para este Trabajo Fin de Grado, se formulan a continuación las conclusiones generales:

Cambios Morfológicos:

- El enriquecimiento ambiental (EA) fue capaz de contrarrestar parcialmente la pérdida de conectividad funcional entre A1 y V1 en ratones de edad avanzada.
- La exposición a EA en ratones de edad avanzada puede producir una disminución de los niveles de oligómeros A β y la promoción de la plasticidad neuronal.
- La intervención combinada cognitivo-psicológica-física podría optimizar la arquitectura funcional intrínseca del cerebro e inducir cambios plásticos en la corteza temporal lateral y el cerebelo en adultos mayores sanos.
- La intervención combinada cognitivo-psicológica-física produce una disminución de la actividad cortical para delta (δ), theta (θ), beta 1 y 2 (β 1 y β 2), todas localizadas en zona precuneus (PCu) lo que implica plasticidad neuronal.
- El aumento del fitness se asocia positivamente con el aumento del grosor cortical, de esta manera, sugieren que el ejercicio puede proporcionar una influencia restauradora y contrarrestar los procesos neurodegenerativos.

Cambios Moleculares:

- La actividad física en ratones modifica la expresión de genes implicados en los procesos fisiológicos tales como el crecimiento celular y la migración, la actividad inmune, la organización de la cromatina y la traducción del ARNm.

5.-PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

Tras analizar todos los artículos, sería interesante profundizar sobre uno de los efectos que nombra Kohman et al. (2011) en su investigación, la neuroinflamación. Las reacciones inflamatorias se producen en respuesta a lesiones y son adaptables y esenciales para la supervivencia, pero la inflamación crónica puede ser perjudicial. En cerebros envejecidos las citoquinas proinflamatorias se ha demostrado que tienen un aumento crónico (Silva et al., 2013). A través de esta posible futura investigación determinaremos la influencia del ejercicio en las respuestas neuroinflamatorias que se producen como consecuencia de la edad.

Material y método:

Sujetos:

La intervención se llevará a cabo a lo largo de 12 semanas en adultos mayores de 65 años. Necesitaremos una muestra de 20 adultos mayores, hombres y /o mujeres.

Material:

El material a utilizar es un escáner PET/RM utilizando un radiofármaco que se une a la proteína TSPO. Esta proteína está expresada en la microglia y los astrocitos y las células inmunes del sistema nervioso central. También hará falta un pulsómetro.

Método

En primer lugar se realizarán 2 grupos: grupo de intervención y un grupo control, aleatoriamente. Se realizará una primera evaluación a través del escáner para determinar las imágenes cerebrales anteriores a la práctica de las actividades. Posteriormente, el grupo control se mantendrá bajo supervisión pero manteniendo un estilo de vida sedentario; por otro parte el otro grupo participará en un programa de ejercicio físico durante 12 semanas donde realizarán actividad física 5 días a la semana durante 30 min a una intensidad moderada, entre el 50-55% de la FC_{Centr} ($FC_{Centr} = [(FC_{máxima} - FC_{rep}) \times \% \text{ de trabajo}] + FC_{rep}$) estimando la FC_{max} a través de la fórmula de Tanaka et al. (2001) ($208 - (0,7 \times \text{edad})$) y usando como complemento la escala modificada de Borg a 5 RPE en escala 0-10. Tras este periodo, se volverá a determinar las imágenes cerebrales para poder comparar el pre y el post intervención y así tratar de establecer conclusiones.

Hay que ser conscientes que se precisa de materiales poco accesibles y que requieren mucho gasto económico y esto podría ser un hándicap a la hora de poner en práctica esta investigación. También deberíamos establecer un plan dietético determinado supervisado por un nutricionista, ya que la alimentación, así como el estilo de vida pueden alterar los resultados.

6.-BIBLIOGRAFÍA

- Kohman, R. A., Rodriguez-Zas, S. L., Southey, B. R., Kelley, K. W., Dantzer, R., & Rhodes, J. S. (2011). Voluntary wheel running reverses age-induced changes in hippocampal gene expression. *PLoS One*, 6(8), e22654.
- Leon-Sarmiento, F. E., Bayona-Prieto, J., & Cadena, Y. (2008). Plasticidad neuronal, neurorehabilitación y trastornos del movimiento: el cambio es ahora. *Acta Neurol Col*, 24, 40-2.
- Mainardi, M., Di Garbo, A., Caleo, M., Berardi, N., Sale, A., & Maffei, L. (2014). Environmental enrichment strengthens corticocortical interactions and reduces amyloid- β oligomers in aged mice. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 1.
- Reiter, K., Nielson, K. A., Smith, T. J., Weiss, L. R., Alfini, A. J., & Smith, J. C. (2015). Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 757-767.
- Silva, S. G., Simões, P. S. R., Mortara, R. A., Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., da Graça Naffah-Mazzacoratti, M., & Arida, R. M. (2013). Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *Journal of neuroinflammation*, 10(1), 1.
- Styliadis, C., Kartsidis, P., Paraskevopoulos, E., Ioannides, A. A., & Bamidis, P. D. (2015). Neuroplastic effects of combined computerized physical and cognitive training in elderly individuals at risk for dementia: an eLORETA controlled study on resting states. *Neural plasticity*, 2015.
- Zheng, Z., Zhu, X., Yin, S., Wang, B., Niu, Y., Huang, X., & Li, J. (2015). Combined cognitive-psychological-physical intervention induces reorganization of intrinsic functional brain architecture in older adults. *Neural plasticity*, 2015.

7.-ANEXOS

Anexo I: *Tabla de abreviaturas.*

SNC	Sistema Nervioso Central
(fMRI)	Imágenes de resonancia magnética funcional
EEG	Electroencefalograma
MCI (DCL)	Deterioro cognitivo leve
EA	Enriquecimiento ambiental
AC	Análisis de correlación
ReHo	Homogeneidad regional
PCu	Precuneus
PCC	Corteza cingulada posterior
CDR	Clasificación clínica de la demencia
AD	Enfermedad Alzheimer
VGLUT	Vesículas transportadoras de glutamina
VGAT	Vesículas transportadoras de GABA
WB	Western Blot
MMSE	Prueba del estado mental
VO2 máx	Volumen de Oxígeno máximo

Anexo II: *Influencia del ejercicio en la expresión de genes.*

Table 3. Exercise-induced changes.

GO Term	Gene count	P value	FDR
Chromatin remodeling			
GO:0034622--cellular macromolecular complex assembly	22	0.0001	0.21
GO:0006333--chromatin assembly or disassembly	14	0.0003	0.58
GO:0006334--nucleosome assembly	11	0.0004	0.72
GO:0006325--chromatin organization	27	0.0005	0.81
GO:0031497--chromatin assembly	11	0.0005	0.92
GO:0065004--protein-DNA complex assembly	11	0.0006	1.03
GO:0034728--nucleosome organization	11	0.0006	1.03
GO:0034621--cellular macromolecular complex subunit organization	22	0.0007	1.19
GO:0065003--macromolecular complex assembly	27	0.0010	1.80
GO:0006323--DNA packaging	12	0.0018	3.01
GO:0051276--chromosome organization	30	0.0021	3.54
Intracellular transport			
GO:0046907--intracellular transport	33	0.0006	1.12
Regulation of growth			
GO:0040008--regulation of growth	22	0.0014	2.49
Protein autophosphorylation			
GO:0046777--protein amino acid autophosphorylation	10	0.0014	2.39

Enriched functional categories associated with wheel running. GO terms are ordered within subcategories by p value (EASE score) with highest enriched term at the top of the list. FDRs are expressed as percentage scores.
doi:10.1371/journal.pone.0022654.t003

Anexo III: Genes que muestran una alteración en respuesta a la edad y ejercicio.

Table 4. Genes that showed differential expression from age and exercise.

Gene ID	Gene Name	% change Aged	% change Exercise
Chromatin			
HIST1HBE	histone cluster 2, HBe	-9.32	7.11
CHD7	chromodomain helicase DNA binding protein 7	15.20	-10.95
LMNA	lamin A	11.39	-13.06
Cell growth/migration			
DCAMKL1	doublecortin-like kinase 1	-21.17	27.34
TUBB2B	tubulin, beta 2a, pseudogene 2; tubulin, beta 2B	-13.43	19.24
CCND1	cyclin D1	-11.51	16.77
TMEM158	transmembrane protein 158	-8.86	11.38
SEMA4B	sema domain, immunoglobulin domain, transmembrane, 4B	12.07	-11.71
Immune function			
MSR2	Fc receptor-like 5, scavenger receptor	-16.49	10.33
SPRN	shadow of piron protein	-13.90	14.95
LY6G6E	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6E	-11.06	12.41
C4B	complement component 4B	59.96	-12.89
NFKBIA	nuclear factor kappa light polypeptide enhancer in B-cells inhibitor, α	12.81	-5.58
Transcription/translation			
TAF10	TAF10 RNA polymerase II, TATA box binding protein-associated factor	-9.01	8.41
CLK1	CDC-like kinase 1	17.40	-16.37
CLK4	CDC like kinase 4	13.92	-13.11
POLR3E	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide E	13.60	-5.87
Blood glycoprotein			
VWF	Von Willebrand factor homolog	23.38	-17.02
Cell communication			
KCNQ2	potassium voltage-gated channel, subfamily Q, member 2	11.96	-10.27
SLC6A6	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taufine)	11.10	-10.35
Intracellular signaling			
ARHGEF7	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF7)	-9.53	9.12
Mitochondria			
MRP63	mitochondrial ribosomal protein 63	-8.92	8.19
Neuroblast differentiation			
AHNAK	AHNAK nucleoprotein (desmoyolin)	22.40	-10.91
Dopamine activity			
MOXD1	monooxygenase, DBH-like 1	-8.69	15.50
Endocannabinoid			
ABD12	abhydrolase domain containing 12	-16.18	24.01
Glutamate activity			
SLC38A2	solute carrier family 38, member 2	23.52	-19.50
Glycolysis			
PFKF	phosphofructokinase, platelet	-12.51	7.50
IGF activity			
IGF1R	insulin-like growth factor I receptor	13.93	-10.26
Enzymatic function			
ABHD1	abhydrolase domain containing 1	-9.50	9.43
Spermatogenesis			
GGNBP1	gametogenetin binding protein 1	11.64	-6.99

Functional categorization of the top 30 genes that showed differential expression in response to age and exercise. Positive values indicate the percent increase in expression and negative values indicate a decrease in expression.
doi:10.1371/journal.pone.0022654.t004

Anexo IV: Análisis de Fourier de la energía espectral en las bandas EEG: δ , θ , y γ .

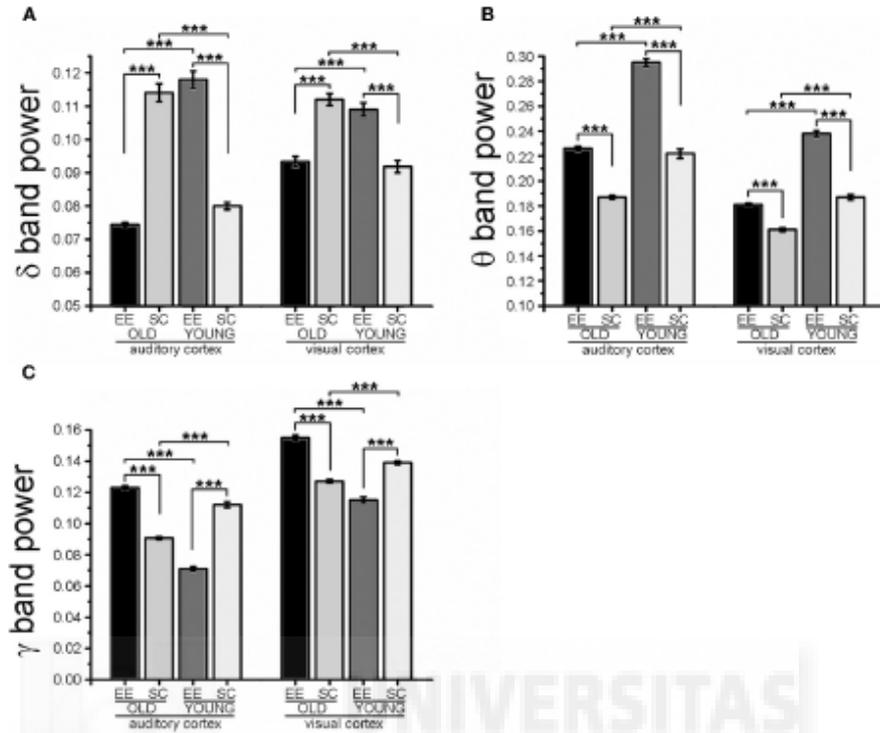


FIGURE 3 | Fourier analysis of spectral power in the δ , θ , and low- γ EEG bands. The histograms show the results obtained with Fourier analysis in order to compute the spectral power of LFP in the δ (A), θ (B) and low- γ (C) bands for auditory (A1) and visual (V1) cortices. For each cortical area, spectral powers for EE-OLD, SC-OLD, EE-YOUNG and SC-YOUNG groups were compared and statistical significance was assessed with Three-Way ANOVA followed by Holm-Sidak *post-hoc* test (** $p < 0.001$). (A) In the δ band, a statistically significant interaction between rearing condition, age and cortical area was found (Three-Way ANOVA, rearing \times age \times area interaction, $p < 0.001$). EE-OLD mice displayed lower LFP power than SC-OLD animals (rearing \times age interaction, $p < 0.001$ and Holm-Sidak *post-hoc* test, $p < 0.001$ for both A1 and V1), whereas the opposite was observed when comparing the EE-YOUNG and SC-YOUNG groups (Holm-Sidak *post-hoc* test, $p < 0.001$

for both A1 and V1). (B) In the θ band, a statistically significant interaction between rearing condition and age was found (Three-Way ANOVA, rearing \times age interaction, $p < 0.001$) and EE-OLD animals had higher LFP power than SC-OLD mice (Holm-Sidak *post-hoc* test, $p < 0.001$). This was similar to EE-YOUNG mice, which had increased θ band power in comparison to SC-YOUNG mice (Holm-Sidak *post-hoc* test, $p < 0.001$). (C) In the low- γ band, a statistically significant interaction between rearing, age and cortical area was found (Three-Way ANOVA, rearing \times age \times area interaction, $p < 0.001$) and EE-OLD animals had higher LFP power with respect to SC-OLD mice (rearing \times age interaction, $p = 0.004$ for A1 and $p < 0.001$ for V1; Holm-Sidak *post-hoc* test, $p < 0.001$ for both A1 and V1). On the other hand, EE-YOUNG animals displayed decreased low- γ band power with respect to SC-YOUNG animals (Holm-Sidak *post-hoc* test, $p < 0.001$ for both A1 and V1).

Anexo V: Correlación cruzada entre corteza visual y auditiva mediante LFPs.

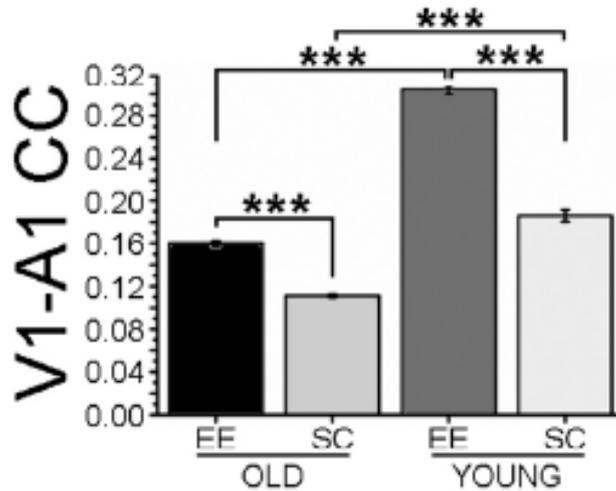


FIGURE 4 | Cross-correlation of LFPs recorded in visual and auditory cortices. The histogram shows cross-correlation (CC) between LFP electrical activity recorded in visual and auditory cortices. CC values for the EE-OLD, SC-OLD, EE-YOUNG and SC-YOUNG groups were compared with Two-Way ANOVA (rearing \times age interaction, $p < 0.001$) followed by Holm-Sidak *post-hoc* test ($***p < 0.001$). In both old and young mice, EE induced an increase in CC compared to SC controls.

Anexo VI: EA afecta a la excitación e inhibición en la corteza cerebral de los ratones jóvenes y envejecidos.

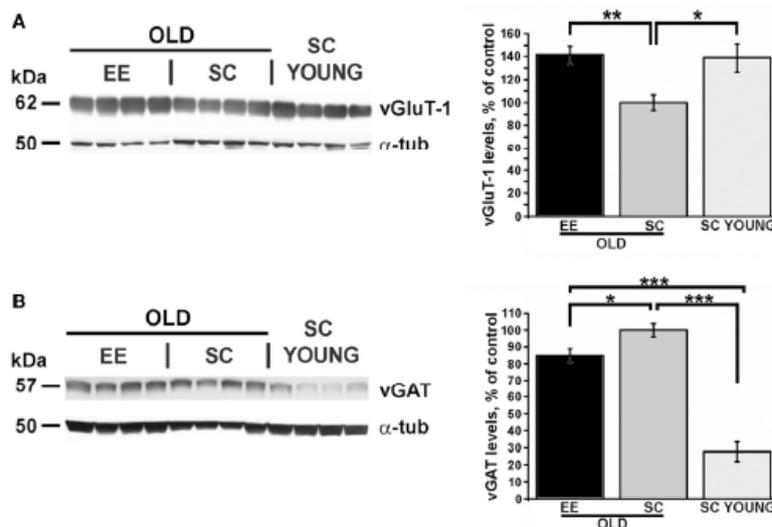


FIGURE 5 | EE affects excitation and inhibition in the cerebral cortex of aged and young mice. (A) Left, representative immunoblotting and right, quantification of the vGluT-1 glutamate transporter expression. While the SC-OLD group displayed a reduced expression level than SC-YOUNG mice, this reduction was completely counteracted in EE-OLD animals (One-Way ANOVA, $p = 0.003$, followed by Tukey's *post-hoc* test,

$*p = 0.035$, $**p = 0.004$). (B) Left, representative immunoblotting and right, quantification of the vGAT GABA transporter expression. While the SC-OLD group displayed an increased expression level compared to SC-YOUNG mice, this increase was partially counteracted in EE-OLD animals (One-Way ANOVA, $p < 0.001$, followed by Tukey's *post-hoc* test, $*p = 0.041$, $***p < 0.001$).

Anexo VII: Disminución de A β oligómeros en ratones jóvenes enriquecidos (EA).

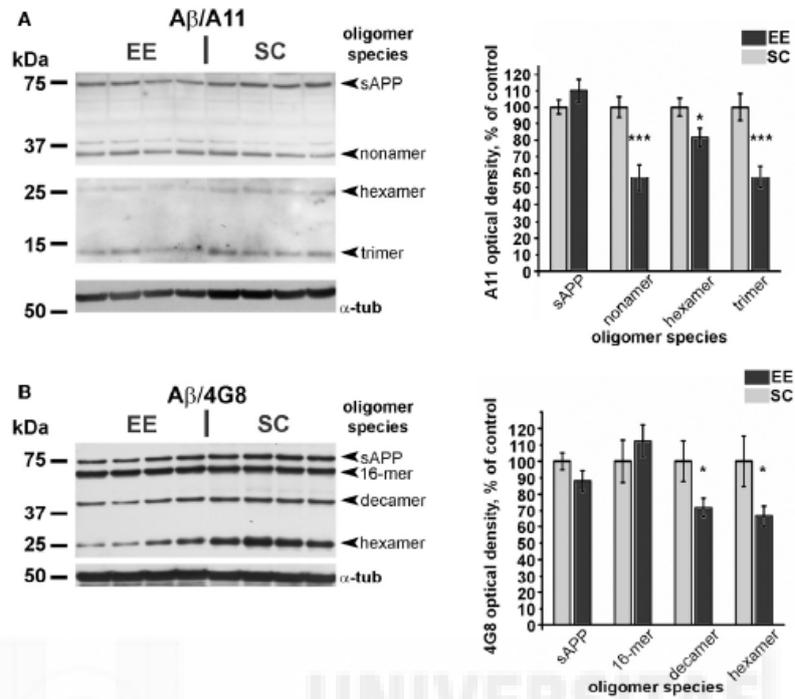


FIGURE 6 | Decrease of amyloid β oligomers in aged enriched mice. (A) Left, representative immunoblotting and right, quantification of the expression of A β oligomers probed with the A11 polyclonal antibody. **(B)** Left, representative immunoblotting and right, quantification of expression of A β

oligomers probed with the 4G8 monoclonal antibody. In both cases, optical density of autoradiographic bands mice was normalized as percentage of the value observed in SC-OLD mice. Statistical significance for each oligomer band was assessed using Student's *t*-test (**p* < 0.05 and ****p* < 0.001).

Anexo VIII: Grupos de sujetos y los detalles del tipo de intervención.TABLE 1: Subject pool (means \pm SDs) and training type details.

	LLM	PT	CT	AC	PC
Number of subjects	14	14	14	14	14
Number of males/ratio	5 (35.71%)	5 (35.71%)	5 (35.71%)	5 (35.71%)	5 (35.71%)
Age	71.21 \pm 4.52	70.42 \pm 6.63	72.71 \pm 6.57	71.07 \pm 4.38	67.64 \pm 3.97
Pre-MMSE	25.85 \pm 2.09	26.21 \pm 2.33	25.14 \pm 3.22	26.21 \pm 1.97	25 \pm 1.77
Post-MMSE	27.14 \pm 2.06	27.42 \pm 2.06	25.42 \pm 2.35	27.28 \pm 1.97	25.21 \pm 2.42
yoe	8.14 \pm 3.06	6.14 \pm 1.45	6.14 \pm 3.22	7.14 \pm 3.04	7.35 \pm 2.37
Intervention details	PT and CT	Aerobics, strength, balance, and flexibility	Auditory processing and working memory	Watching documentaries on YouTube	—
Sessions	Up to 10 h/w	Up to 5 h/w	4 exer \times 15 min, 3 to 5 h/w	Up to 5 h/w	—
Duration	PT: 25.21 \pm 4.91 h CT: 27.14 \pm 5.65 h	26.07 \pm 6.78 h	24.35 \pm 1.87 h	26.85 \pm 4.76 h	—

Note: LLM, combined training; PT, physical training; CT, cognitive training; AC, active control; PC, passive control; MMSE, minimal state examination (where the range from best to worst performance is 30–0); yoe, years of education; exer, exercise; min, minutes; h, hour; w, week.

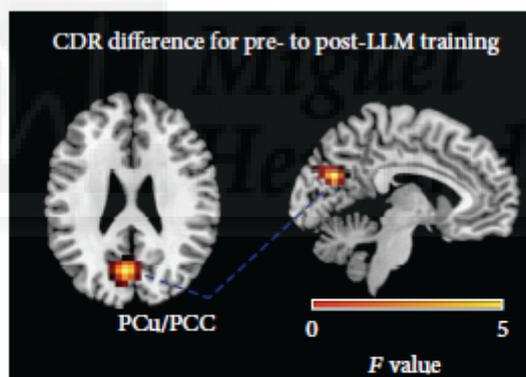
Anexo IX: Resonancia magnética de EEG para la banda delta (δ) en el grupo LLM.

FIGURE 2: Grand average of eLORETA solutions (i.e., CDR at PCu/PCC voxels at $P < 0.05$, corrected) modelling the EEG source for delta band in the LLM group on the corresponding axial (left view) and sagittal (right view) generic MRI slices. The left side of the maps (left view) corresponds to the left hemisphere. The power estimate was scaled based on the averaged maximum value indicated in the scale bar. Similar illustrations but of fewer voxels apply for the theta, beta 1, and beta 2 bands.

Anexo X: Análisis cerebral de “homogeneidad regional” (ReHo) para el grupo control e intervención tanto antes como después de la investigación.

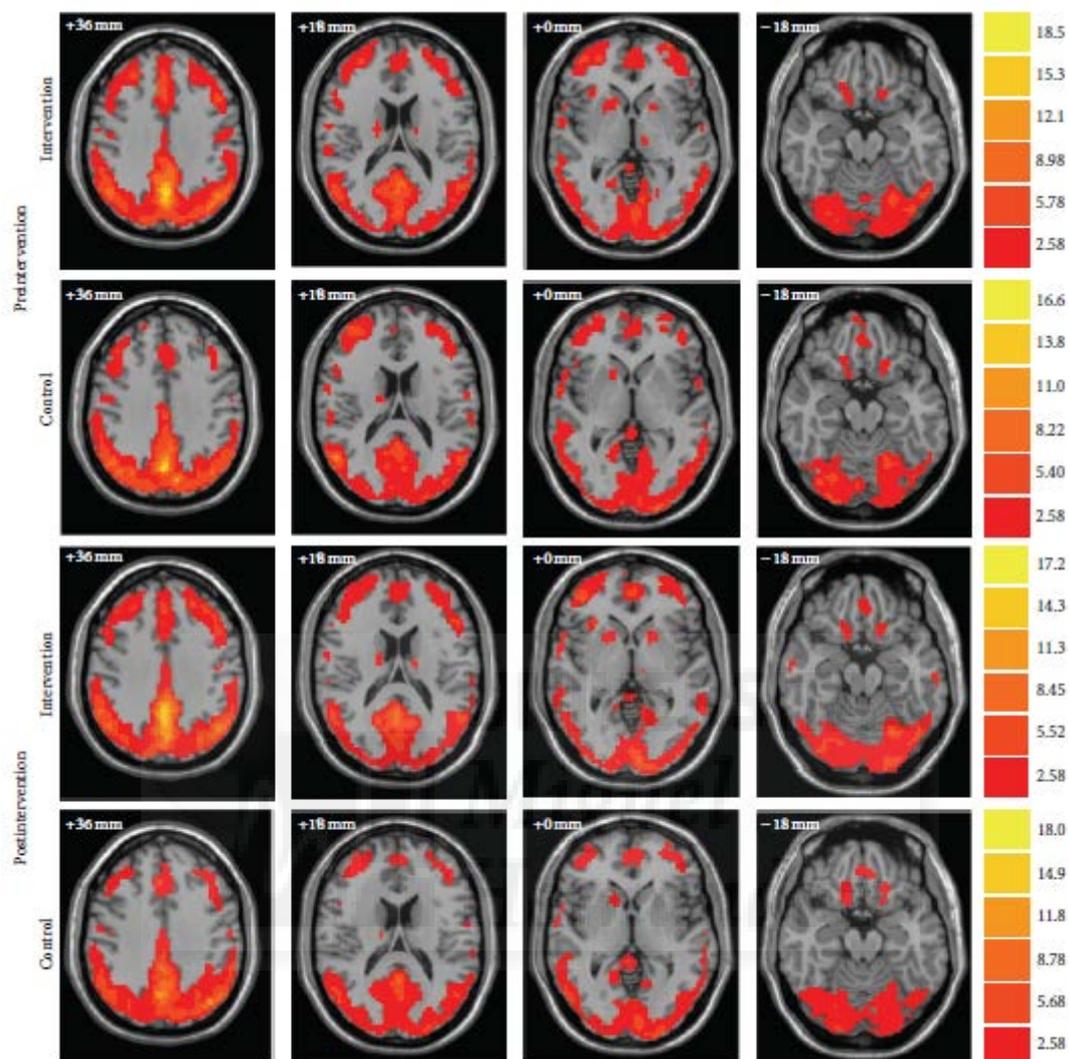


FIGURE 2: Whole-brain analyses of ReHo are visualized, respectively, for intervention and control groups both before and after intervention. Bars at the right show t -values. Following radiological convention, the left side of the image corresponds to the right side of the subject.

Anexo XI: Efecto intervención combinada (cognitivo-física-psicologica) en la "homogeneidad regional" espontanea en STG izquierda, PCL izquierda y MTG bilateral.

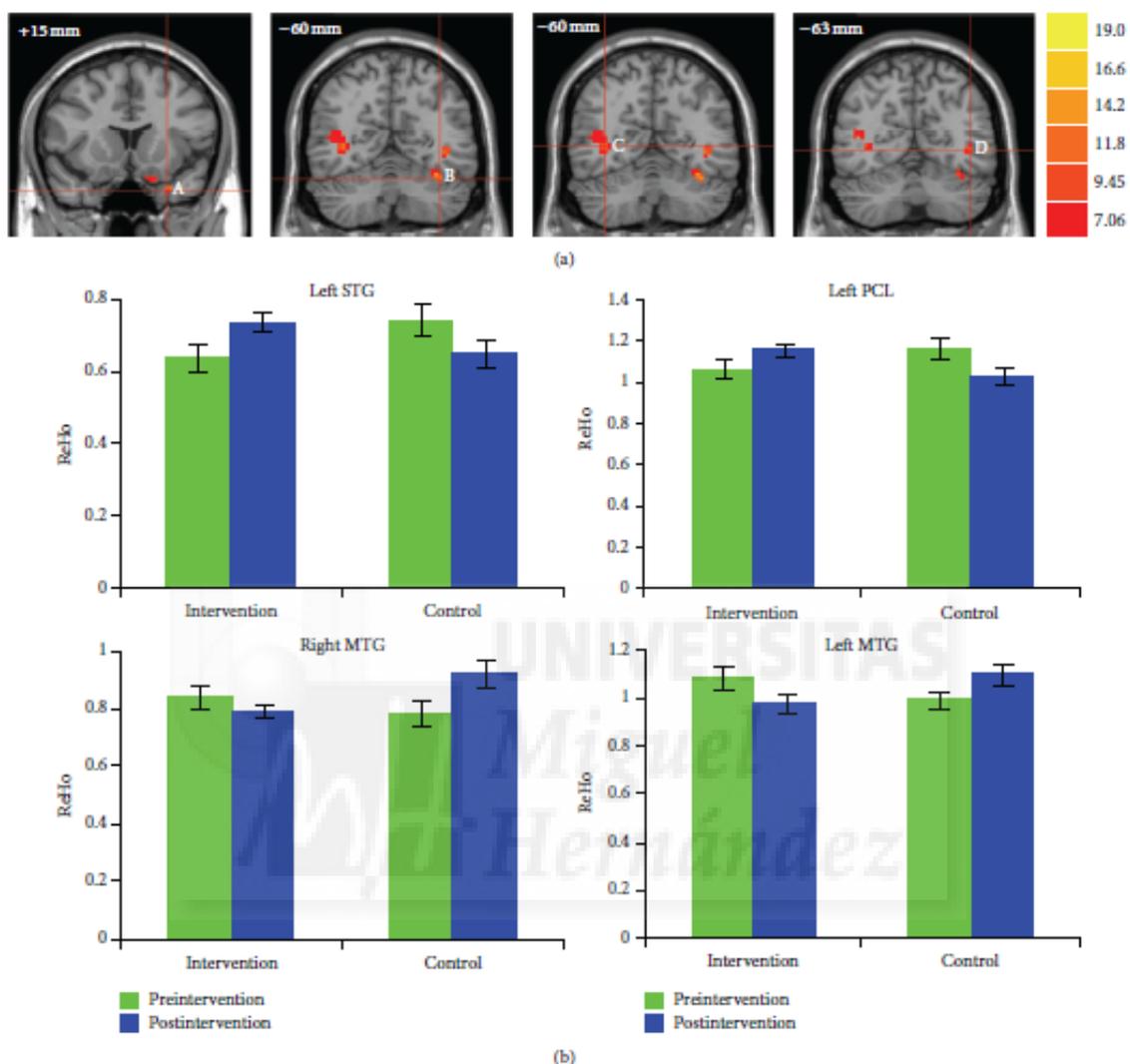


FIGURE 3: Combined cognitive-psychological-physical intervention altered the ReHo of spontaneous brain activity in the left STG, left PCL, and bilateral MTG. (a) Coronal view of brain regions showing significant Group \times Intervention interactions in ReHo for (A) left STG; (B) left PCL; (C) right MTG; (D) left MTG. The numbers above each image refer to the y plane coordinates of MNI. Left in picture is right in the brain. (b) Bar plots showing the mean ReHo of spontaneous brain activity in these ROIs before and after intervention, for the intervention and control groups.

Anexo XII: Correlación entre el cambio en el grosor cortical y el cambio en el pico de VO₂.

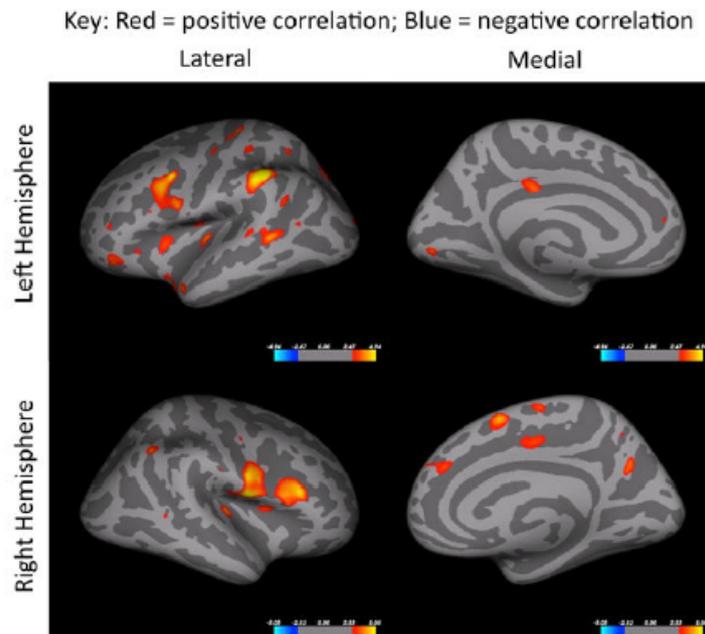


Figure 1. Correlations between change in cortical thickness and residualized VO_{2peak} change are shown for in all participants. Colored regions are areas of statistical significance ($-\log_{10}(p)$ with FDR correction of $p < .05$). Red to yellow color scheme represents positive correlations and blue colors indicate a negative correlation.

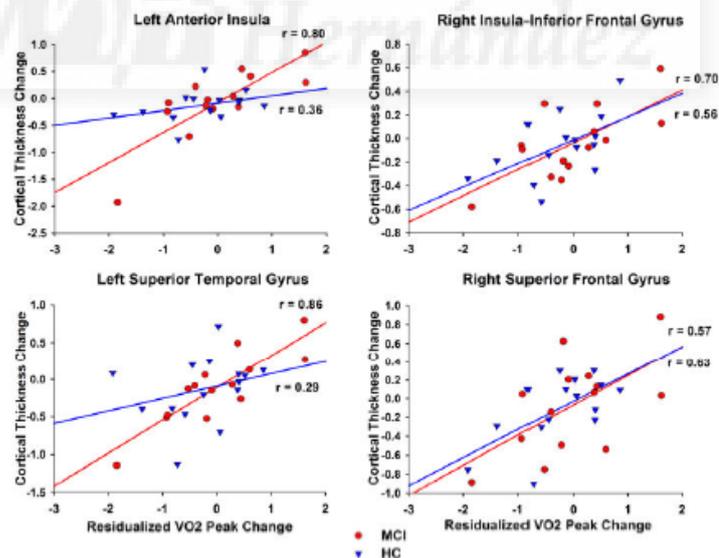


Figure 2. Correlations between change in cortical thickness and residualized VO_{2peak} change by group. Significant group differences were observed in the left anterior insula (top left) and the left superior temporal gyrus (bottom left). The correlation coefficient was statistically larger in the MCI group, compared to healthy elders in both regions. In contrast, as examples of the remaining regions where the associations were similar in both groups, there were no group differences in the right insula/inferior frontal gyrus (top right) and right superior frontal gyrus (bottom right).