

TEMA-2-ENVEJECIMIENTO-BASES-MOLE...



itsgema



Bases Moleculares de las Enfermedades Neurodegenerativas



4º Grado en Biomedicina



Facultad de Ciencias Experimentales
Universidad Francisco de Vitoria

GARNIER
PureActive

Tiene todo lo que le
recomendarías a una
amiga. **Pero para ti.**

TU RUTINA ANTI -IMPERFECCIONES



ARGILA

CERAMIDAS

ÁCIDO
HIALURÓNICO





LIMPIA
DESMAQUILLA

Para dejar **tu piel más limpia** que tus apuntes



REDUCE
PUNTOS
NEGROS

TU RUTINA ANTI-IMPERFECCIONES

GARNIER
PureActive

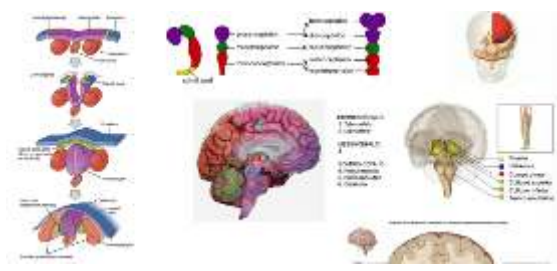


Bases Moleculares de las Enfermedades Neurodegenerativas

Tema 2: Efectos funcionales del envejecimiento

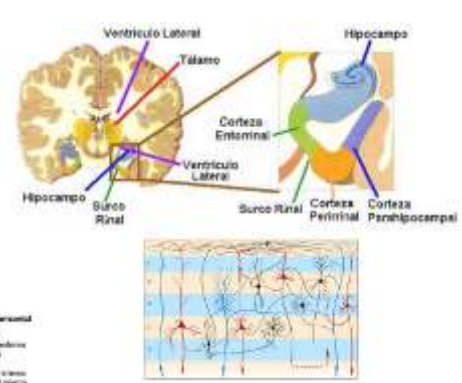
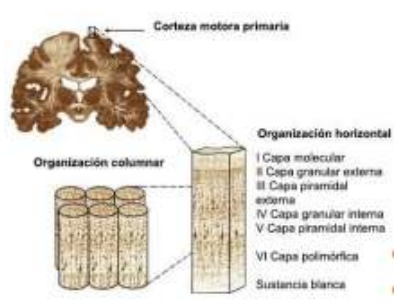
El SN proviene de la capa ectodérmica, la cual se curva para formar el tubo neural y la cresta neural, surgiendo de esta última el SNP. El esbozo del SN forma tres lóbulos que, a su vez, se dividen en más lóbulos:

- **Mielencéfalo:** bulbo raquídeo.
- **Metencéfalo:** protuberancia, cerebelo.
- **Mesencéfalo:** tectum, tegmento y sustancia negra.
- **Diencefalo:** tálamo, hipotálamo (hipófisis), epitálamo (glándula pineal), subtálamo
- **Telencéfalo:** corteza cerebral, hipocampo, amígdala, cuerpo estriado, ganglios basales (putamen, globus pallidus externo e interno, caudado).



La estructura de la corteza cerebral está formada por 7 capas, algunas de ellas son:

1. **Capa III:** neuronas piramidales que proyectan axones a otras capas de la corteza.
2. **Capa IV:** recibe conexiones del tálamo y conecta con otras capas corticales.
3. **Capa V:** neuronas piramidales con ejes apicales ascendiendo hacia la capa I. Los axones se dirigen hacia el tálamo, tronco cerebral y médula espinal. Las fibras inhibitorias envuelven los ejes apicales para controlar la excitabilidad de la corteza.



Gema García Guirado

WUOLAH 1

Tipos de **memoria**:

- **Memoria a corto plazo**: es la memoria inmediata, la que permite funcionar a tiempo real. Es parte de la memoria de trabajo.
 - **Memoria de trabajo**: es un concepto que implica muchos tipos de memoria.
- **Memoria a largo plazo**:
 - **Episódica** (declarativa): depende de tiempo y espacio, lo que da una idea de toda la experiencia, pero ordenada en el tiempo y el espacio.
 - **Semántica** (declarativa): memorizar. No requiere de tiempo ni espacio, pero es cierto que con la edad puede incluso mejorar.
 - **Autobiográfica**: quiénes somos. Su fijación está relacionada con la emoción. Pueden perderse con la edad, pero esto depende de problemas anatómicos.
 - **Procedimental** (no declarativa): es el aprendizaje de habilidad.
 - **Implícita**: no hay consciencia sobre ella.
 - **Prospectiva** (no declarativa): recordar cosas que hay que hacer. La que más se olvida, pues está sujeta a estrés.

Con la edad se pierde la capacidad de los sentidos (oído, visión). Las memorias más afectadas con la edad según los últimos estudios son la prospectiva y la memoria de trabajo, ya que los procesamiento sí se ven ralentizados.

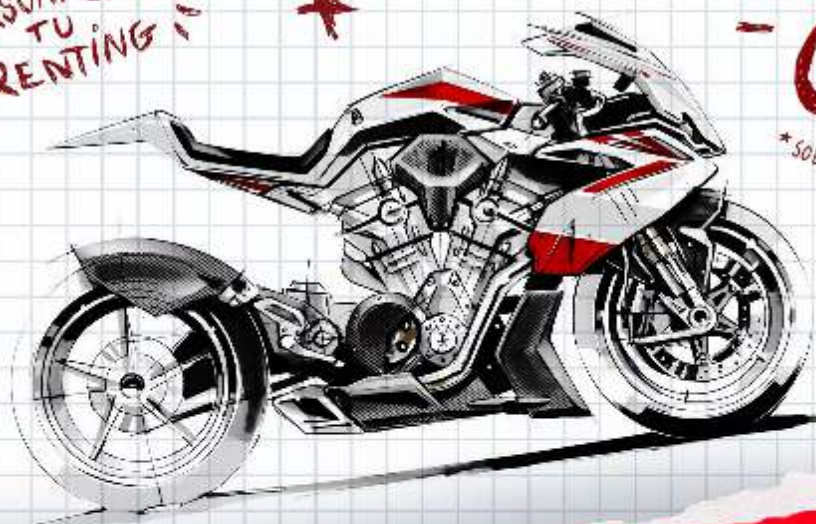
Tipos de **atención**:

- **Atención**:
 - **Atención selectiva**: hacia un único punto. Mejora con la edad.
 - **Atención dividida**: hacer más de una cosa a la vez. Se deteriora con la edad.
 - **Cambio de atención**: capacidad de cambiar de un tema a otro. Se deteriora con la edad.
 - **Atención sostenida**: tiene que ver con la concentración, que puede incluso a mejorarse con la edad. La media de atención seguida es de 30 minutos, pero varía.
- **Percepción**: aquello que se logra saber sin que pase por la parte cognitiva, de manera intuitiva.
- **Discurso y lenguaje**: se compensa con la experiencia.
- **Toma de decisiones**: es más lenta.
- **Control ejecutivo**: se ve ralentizado.

Los **adultos mayores** presentan deficiencias importantes en las tareas que implican la manipulación activa, la reorganización o la integración de los contenidos de la memoria de trabajo, pues es en la

Una moto que llevarás mucho mejor que tu curso.

PERSONALIZA
TU
RENTING



PRIMER MES
GRATIS

* SOLO PARA RENTINGS DE 12 MESES O MÁS

RENTING
Mundimoto



Desde

99€ / mes

TODOS INCLUIDOS

Bases Moleculares de las Enf...



Comparte estos flyers en tu clase y consigue más dinero y recompensas



Banco de apuntes de la

- 1** Imprime esta hoja
- 2** Recorta por la mitad
- 3** Coloca en un lugar visible para que tus compis puedan escanar y acceder a apuntes

- 4** Llévate dinero por cada descarga de los documentos descargados a través de tu QR

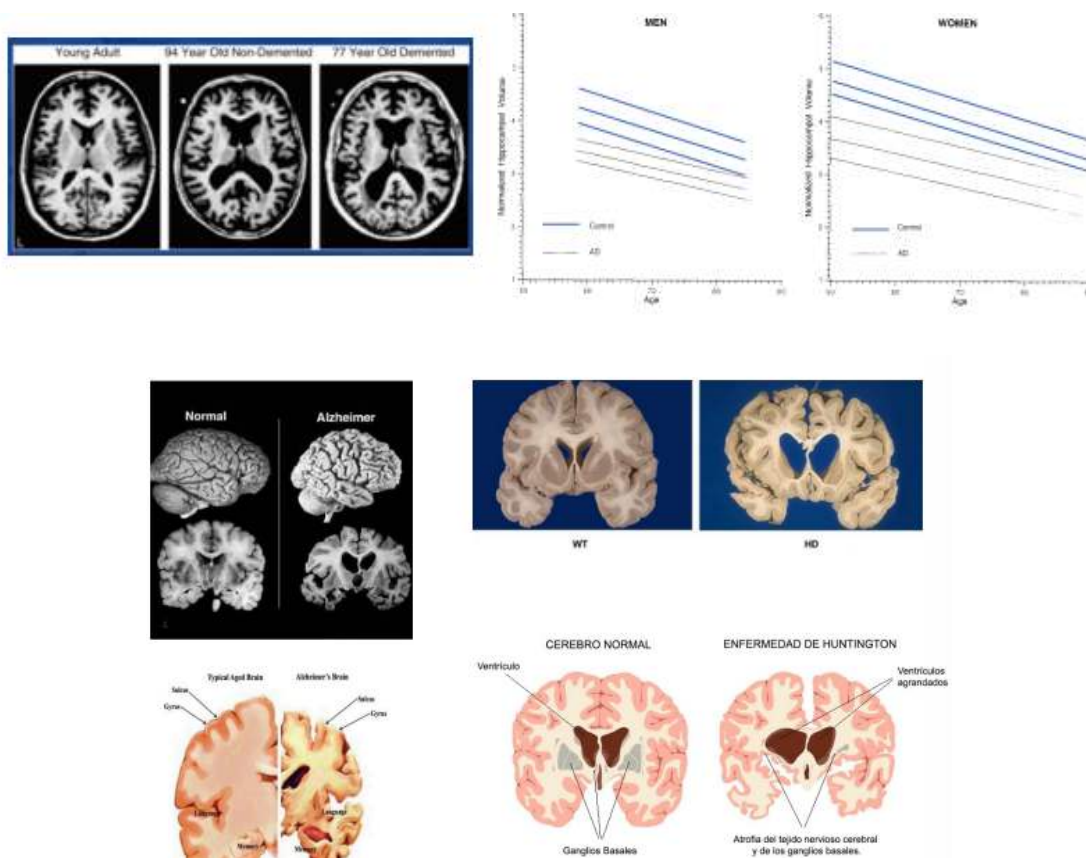


memoria de trabajo donde surgen más problemas. Esto no es patológico, sino que se debe al envejecimiento.

La memoria a largo plazo requiere la recuperación de información que ya no está presente o que se mantiene en estado activo. Es decir, con la edad hay áreas del cerebro que pueden estar dañadas y, al intentar tirar de una memoria, esta no está presente.

1. CAMBIOS MORFOLÓGICOS

Con el envejecimiento se da la **disminución del tamaño de la sustancia blanca y de la sustancia gris**, principalmente en los lóbulos temporales y frontales. También se da el **ensanchamiento de los ventrículos**. Algunos trabajos señalan la relación entre la ratio de atrofia cerebral durante el envejecimiento y la aparición de problemas cognitivos y demencia.



2. SEÑALES DEL CEREBRO DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

Se piensa que es la acumulación del daño oxidativo la principal causa de envejecimiento. Existen cambios funcionales, morfológicos y metabólicos. Respecto a los **cambios metabólicos**:

1. Daño oxidativo.
2. Disfunción mitocondrial.

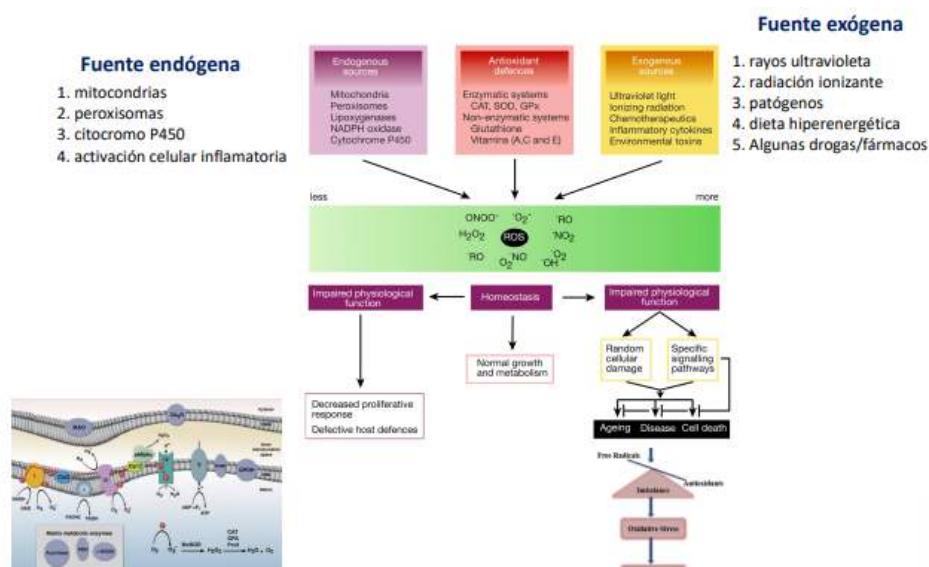
3. Daño en la reparación de ADN.
4. Actividad neuronal aberrante.
5. Activación de células gliales e inflamación (inflammasomas).
6. Daño en la señalización de respuesta al estrés.
7. Desregulación de la homeostasis neuronal del Ca^{2+} .
8. Degradación de productos residuales (lisosomas y ROS).
9. Disminución de las células madre (también presentes en el cerebro).

2.1. DAÑO OXIDATIVO

Las **especies reactivas de oxígeno (ROS)** se crean principalmente en las mitocondrias por la cadena respiratoria. El principal ROS es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Estos radicales pasan a la cadena de transporte electrónico de la mitocondria, donde se producen los radicales, pero también hay citocromos. Los radicales se producen en casi todas las células del organismo.

- **Fuentes endógenas:** mitocondrias (cadena respiratoria), peroxisomas, citocromo P450, activación celular inflamatoria.
- **Fuentes exógenas:** rayos UV, radiación ionizante, patógenos, dieta hiperenergética (hipercalórica), algunas drogas o fármacos.



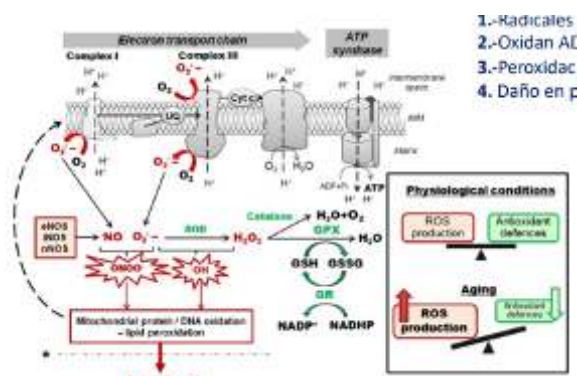
Estos radicales libres no son “malos” como tal, ya que están implicados en la señalización normal, en homeostasis, en desarrollo, metabolismo, etc. El problema surge cuando **se acumulan** y surgen situaciones patológicas.

Una moto que llevarás mucho mejor que tu curso.

RENTING
Mundimoto

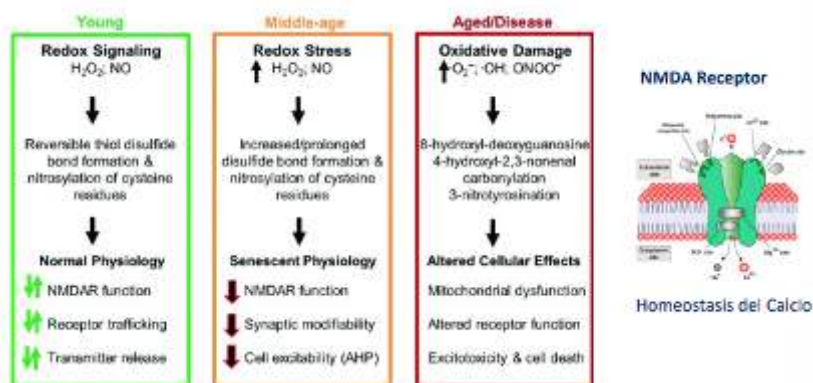
Bases Moleculares de las Enfermedades Neurodegenerativas

Los ROS causan problemas a nivel molecular, ya que son muy **oxidantes**: oxidan el ADN, producen la peroxidación de lípidos y producen daño en proteínas.



En envejecimiento:

1. **Jóvenes**: la señalización funciona bien (fisiología normal). La homeostasis del Ca^{2+} se da de forma correcta porque los receptores de NMDA funcionan bien.
2. **Mediana edad**: se acumulan los radicales libres y aparecen problemas. Los receptores NMDA comienzan a dar problemas, además de que la sinapsis se ve afectada, sobre todo la excitabilidad celular.
3. **Envejecimiento o enfermedad**: hay alteraciones a nivel celular (disfunción mitocondrial, senescencia, alteración en los receptores), lo que lleva a pérdidas de memoria y diversos problemas anatómicos.



2.2. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Las **mitocondrias** están sometidas a ciclos donde se fusionan, se ven largas, se separan, se vuelven a juntar, etc.

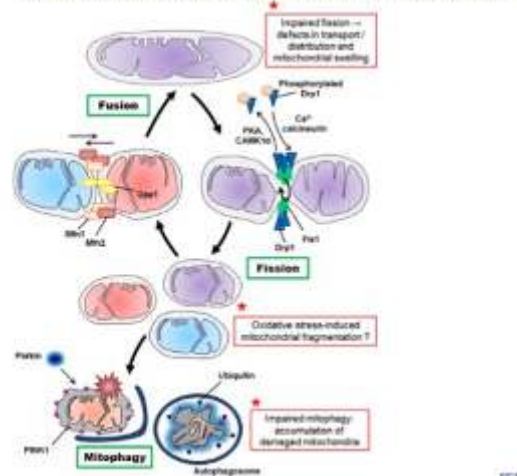
Gema García Guirado

WUOLAH

5

En los procesos de fusión y fisión, cuando se separan en trozos pequeños, normalmente aparece otro proceso denominado **mitofagia** para degradar a la mitocondria si hay problemas (alteraciones de ADN, acumulación de ROS).

Esquema general de los mecanismos de fusión, fisión y mitofagia

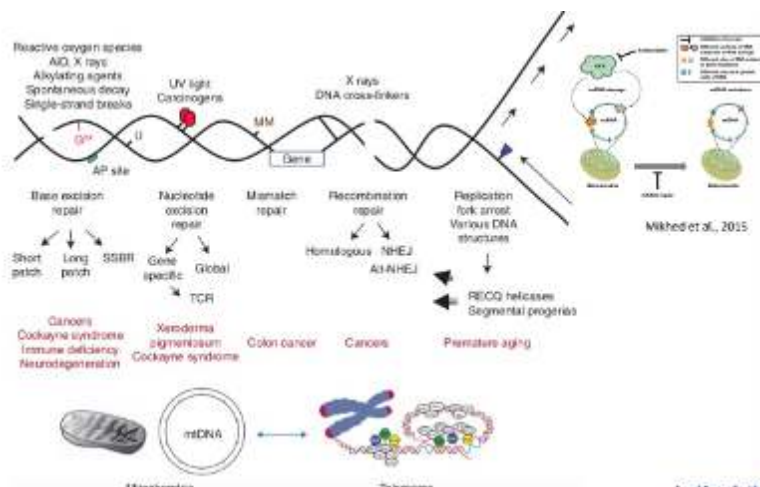


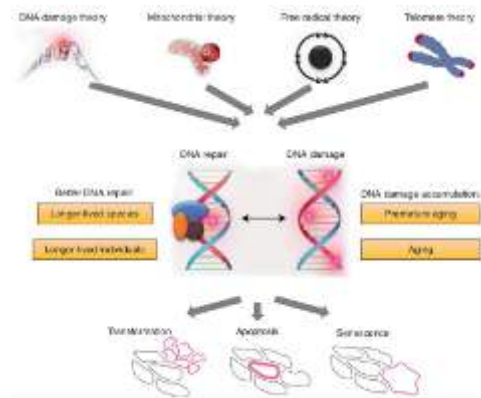
2.3. DAÑOS EN MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN

Al haber muchas roturas, los mecanismos de reparación del ADN no funcionan bien y se acumulan mutaciones, sobre todo debido a DSB (*double strand breaks*).

Existen distintos **mecanismos de reparación de ADN**, sin embargo, la exposición a rayos X, compuestos químicos o el envejecimiento (por acumulación de ROS) provocan que los mecanismos de reparación no funcionen, pudiendo aparecer diversos problemas.

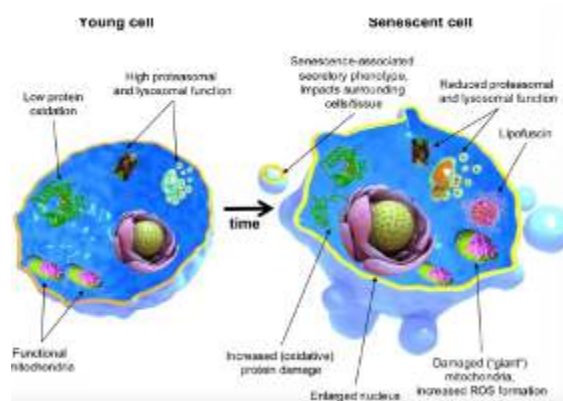
Aparece el **estrés oxidativo** y, en consecuencia, aumenta la **disfunción mitocondrial** (células con trozos de mitocondrias) debido a alteraciones en el ADN mitocondrial, lo que aumenta todavía más el estrés oxidativo y lleva a problemas en el ADN genómico. Al final hay células muy afectadas que mueren (**envejecimiento**) o se vuelven senescentes, dando lugar a funcionalidades erróneas. Esto lleva a la transformación de las células hacia la **apoptosis** y la **senescencia**.





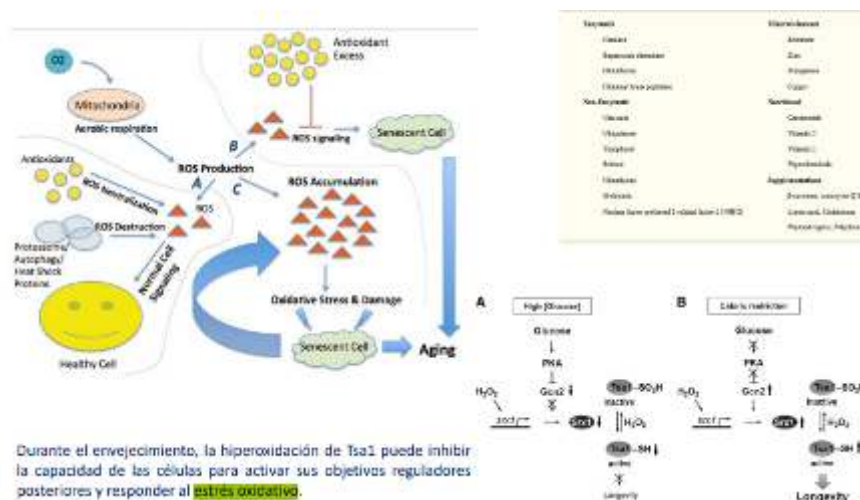
2.4. AUMENTO DE SENESCENCIA

La respuesta protectora frente al estrés celular puede ser apoptosis, autofagia o senescencia. La **senescencia** es una forma irreversible de detención del ciclo celular a largo plazo, causada por un estrés o daño intracelular/extracelular excesivo. Es decir, cuando la célula no puede volver al ciclo celular.



2.6. MECANISMOS DE RESPUESTA A ESTRÉS OXIDATIVO

Durante el envejecimiento, la **hiperoxidación de Tsa1** puede inhibir la capacidad de las células para activar sus objetivos reguladores posteriores y responder al **estrés oxidativo**. El **aumento de glucosa** disminuye la presencia de Srx1, lo que desactiva Tsa1 y disminuye la longevidad. Para los radicales libres hay moléculas **antioxidantes**.



La restricción calórica (falta de glucosa) en presencia de radicales libres causa que la proteína Tsa1 se active, y si está activada, las levaduras viven más. Si la proteína está inactiva porque hay glucosa en presencia de radicales libres, viven menos.

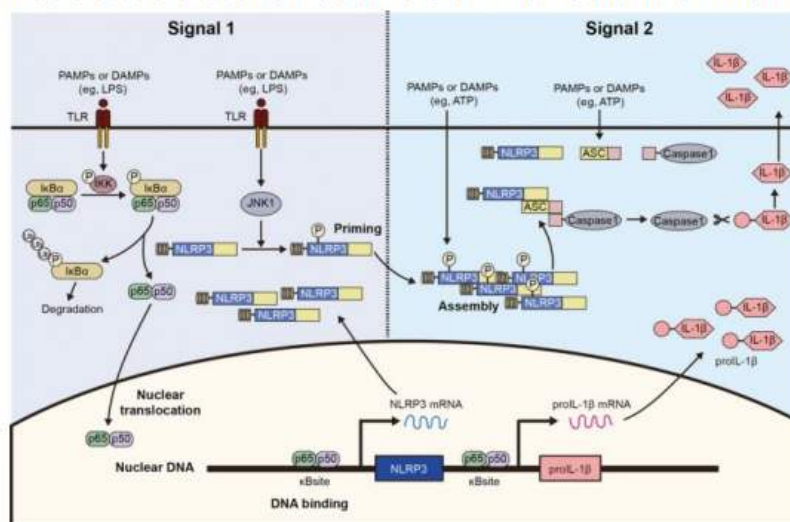
2.7. INFLAMACIÓN

La **inflamación** está fuertemente relacionada con la respuesta inflamatoria.

El **inflammasoma** es un complejo multiproteico en respuesta a la invasión microbiana (patógeno) o daño molecular asociado a patrones (DAMP, estímulo fisiológico) en las células inmunitarias innatas. El inflammasoma se activa durante el envejecimiento y las enfermedades del SNC relacionadas con el envejecimiento.

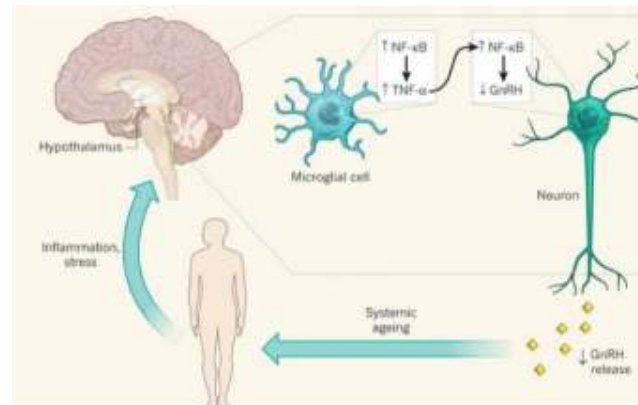
Se puede activar en células mieloides, incluidos los macrófagos, la microglia, los neutrófilos y las células dendríticas, pero también en oligodendrocitos, astrocitos, neuronas y las células epiteliales. Sin embargo, la **microglía** y los **macrófagos** son las principales células en las que el inflammasoma se activa de forma potente

Dos modelos de de señalización de la inflamación via inflammasoma



La activación del inflammasoma **inhibe la autofagia** durante el envejecimiento. La autofagia puede regular negativamente la activación del inflammasoma al eliminar los estímulos derivados de las mitocondrias. El envejecimiento altera la fusión de los lisosomas con el autofagosoma, lo que da como resultado la activación del inflammasoma por el ADN mitocondrial (ADNmt) y la salida de ROS de las mitocondrias deterioradas.

Cuando hay inflamación se inactiva la autofagia que, en situaciones normales, bloquea la formación de ROS, por lo que, si se inactiva esta autofagia, se forman más ROS y la inflamación aumenta todavía más. Es decir, es un ciclo que aumenta con la edad, el ambiente, la dieta, etc.

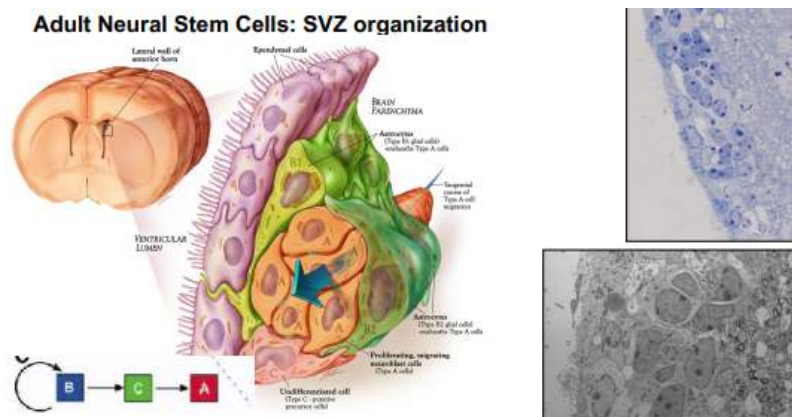


2.8. REDUCCIÓN DE CÉLULAS MADRE

Existen las **células madre neuronales**. En el cerebro hay dos zonas de formación de neurogénesis: una comienza en la zona subventricular de los ventrículos laterales y la otra en el hipocampo.

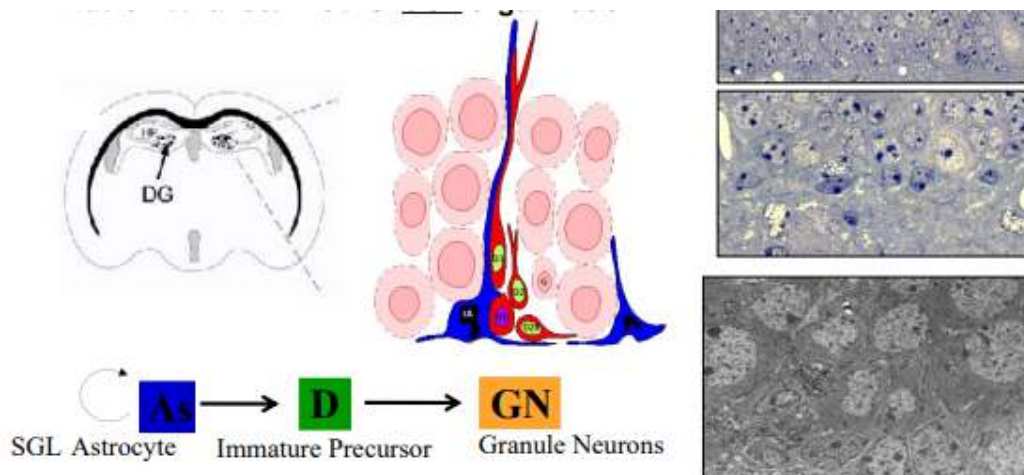
Organización SVZ en humanos:

- **Células tipo B** (astrocitos SVZ): verdaderas células madre (originales). Cuando llega una señal, se diferencian de manera asimétrica en células tipo C.
- **Células tipo C** (*rapidly dividing transit amplifying*): se dividen rápidamente y dan lugar a las células tipo A.
- **Células tipo A**: neuroblastos migratorios comprometidos que se dividen y diferencian. Forman células tipo A que migran.

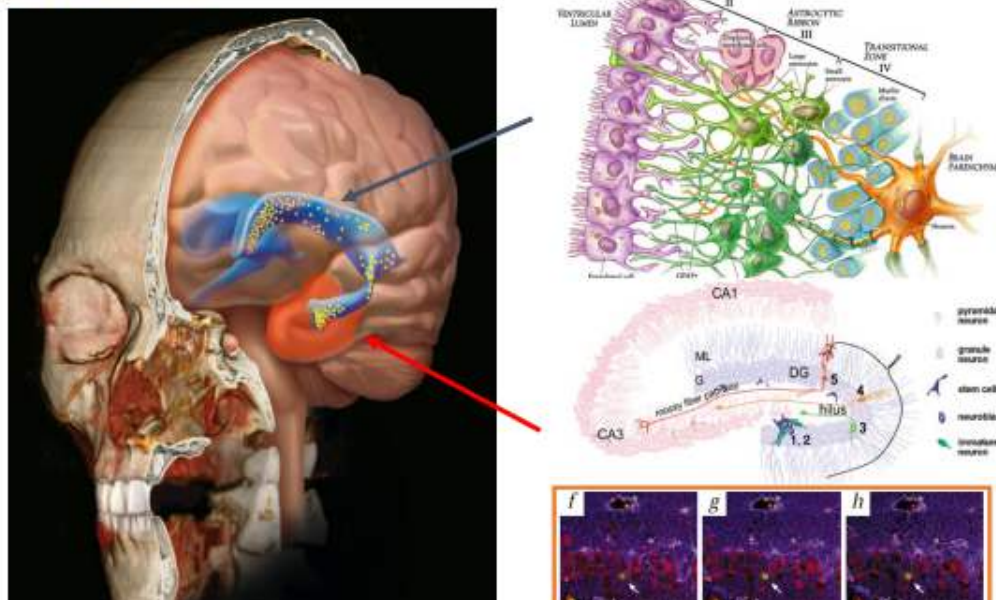


Organización SGZ en humanos:

- **Células tipo A** (astrocitos SGZ): son las verdaderas células madre. Cuando les llega señal, se dividen de forma asimétrica para dar lugar a otra célula madre y a otra que se divide mucho (células D).
- **Células tipo D** (células progenitoras): se dividen y migran, dando lugar a las células G.
- **Células tipo G** (células granuladas).



Reducción de Células madre

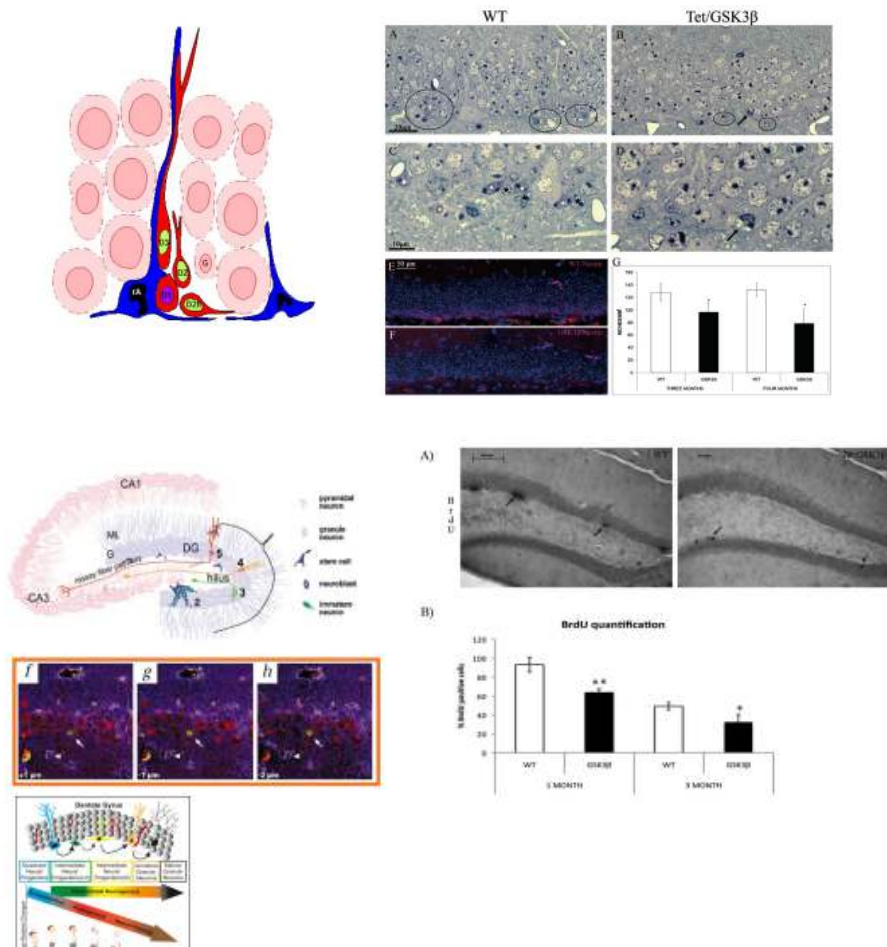


3.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En la **enfermedad de Alzheimer** (EA) se observa una reducida neurogénesis en el hipocampo de modelos murinos con AD. Con el envejecimiento se pierde la funcionalidad de las células madre.

En un modelo de ratón Tet/GSK 3B (modelo Tet-ON que activa GSK3B y da un fenotipo similar a AD), el número de células madre señaladas efectivamente baja mucho en el hipocampo en presencia de la enfermedad de Alzheimer.

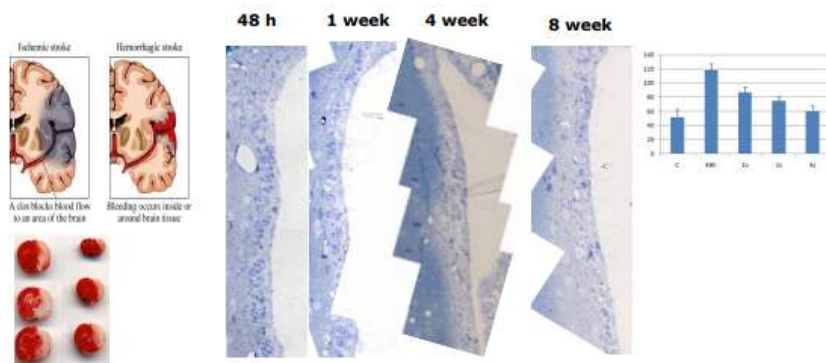
Observando cerebros a distintas edades, se ve que la cantidad de células madre no es la que decae, sino que son los **progenitores neuronales** y la **angiogénesis**, entre otros.



3.2. STROKE

Un daño en el cerebro produce la activación de las células madre para repoblar la zona afectada (**activación de la proliferación SVZ en stroke**).

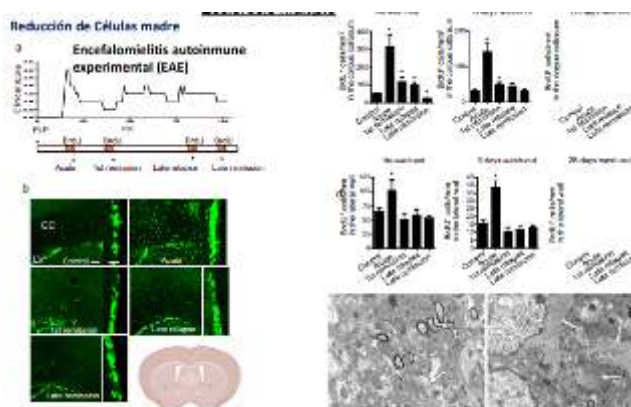
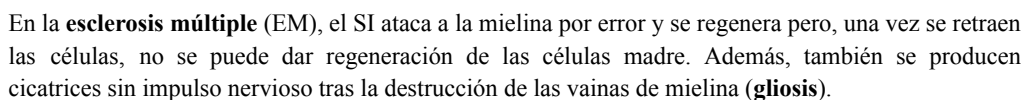
Cuando sucede una isquemia, la vena puede romperse y producir una hemorragia, o la vena puede ocluirse y, por tanto, dejar sin riego toda la zona que irrigaba.



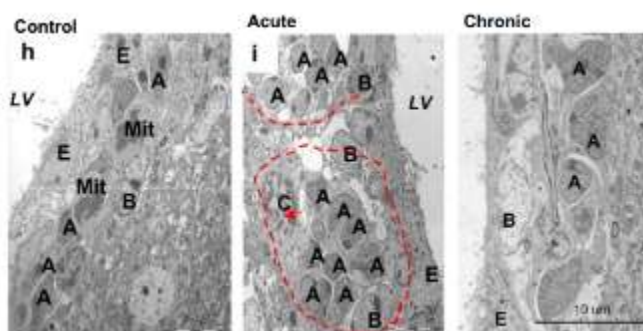
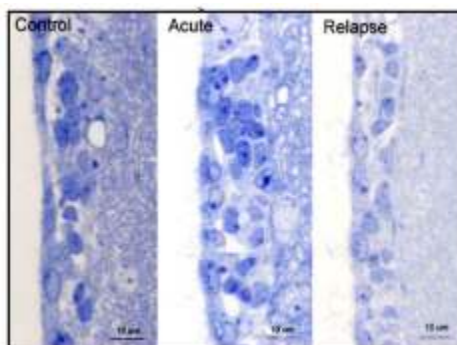


REDUCE
~~PUNTOS~~
~~NEGROS~~

TU RUTINA ANTI-IMPERFECCIONES



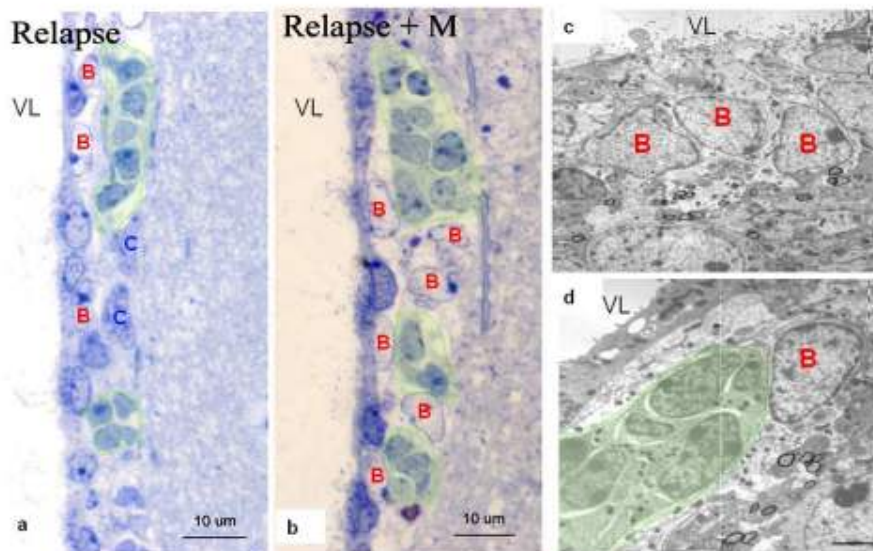
En la **fase aguda** se ensancha el tejido porque las células se han activado y han comenzado a dividirse ante un daño celular, y se observa mayor cantidad de células A. En la **fase relapse** se han acabado las células madre y toda la arquitectura ha cambiado, por lo que en presencia de otro problema en el cerebro, este ya no se puede arreglar. Esto es una forma *in vivo* patológica en ratones, pero en envejecimiento ocurre lo mismo.



13

La **minociclina** es un inhibidor de la microglía del SI innato utilizado en EM entre otras enfermedades. En este experimento se quería ver si al introducir la minociclina se podía controlar la división de las células madre. Al aumentar la cantidad de minociclina, había menos microglía, lo que lleva a un aumento de la división. Es la microglía la encargada de controlar los nichos neurogénicos.

Adición de Minociclina



4. CONCLUSIÓN

Durante el envejecimiento, el estrés oxidativo aumenta, se saltan los sistemas de control de estrés, aumenta ROS y hay disfunción de mitocondrias, aumenta el ADN deteriorado y la oxidación de proteínas.

Aumentan las mutaciones y, como hay ADN deteriorado, ese ADN hace que aumente todavía más ROS, lo que lleva a un ciclo en el que se deteriora el propio material genómico. Finalmente, la célula entra en senescencia, llevando a muerte celular y a inflamación.

La inflamación afecta no solo a células del cerebro, sino también a nivel sistémico, lo que hace que aparezcan los síntomas del envejecimiento.

Esto no se puede evitar, pero sí ralentizar con la **dieta** y el **ejercicio**.

