

La actividad físico-cognitiva y la reserva cognitiva

José Luis Trejo Pérez*

Reserva Cognitiva y Neurogénesis

Se conoce como **reserva cognitiva** a todo el conjunto de cambios que se producen en las capacidades neurales (tanto de un animal como de un ser humano), que generan una defensa frente a los problemas relacionados con eventos estresantes, a los problemas relacionados con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, o los relacionados con el envejecimiento normal.

El concepto empezó a acuñarse hace años con la acumulación de evidencias sobre algunos pacientes, que mostraban cambios morfológicos *postmortem* por enfermedad degenerativa, estrés, o envejecimiento patológico, aún cuando no presentaban déficits cognitivos tan acusados como podría predecirse en función del deterioro morfológico observado en sus cerebros (Stern, 2012). Por tanto, se conoce como reserva cognitiva a ese plus funcional que manifiestan los cerebros de ciertos pacientes, y que les hace retrasar la aparición de sintomatología neurodegenerativa, estrés o envejecimiento más allá de donde predicen los cambios morfológicos o neurales. Durante años, se ha considerado a esta reserva cognitiva como algo adquirido y debido al estilo de vida del sujeto que la presenta. Y parte de dicho estilo de vida es el ejercicio físico y un medio ambiente enriquecido, en comparación con los su-

jetos de vida sedentaria y con una estimulación sensorial baja. Si bien es cierto que esto es algo de lo que hoy pocos ya discuten respecto al ser humano, poco sabemos aún acerca de los mecanismos celulares y moleculares por los cuales este proceso tiene lugar.

Para estudiar los mecanismos celulares y moleculares por los que este proceso ocurre, los investigadores hemos tenido que recurrir a modelos animales que estudien tanto la reserva cognitiva como su inducción por ejercicio físico o enriquecimiento ambiental. En concreto, uno de los mecanismos celulares que median la reserva cognitiva se conoce como reserva neurogénica (Kempermann, 2008), y es uno de los procesos neurobiológicos más importantes descubiertos en las últimas décadas: la formación de nuevas neuronas o **neurogénesis en el cerebro del individuo adulto**. La importancia del estudio de la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto, se debe a que durante más de 100 años los neurobiólogos han creído que en la edad adulta no se formaban nuevas neuronas, y por lo tanto no existía capacidad alguna de regeneración (ver más adelante).

La reserva cognitiva está íntimamente relacionada con el concepto de **plasticidad neural**. Definimos plasticidad neural como todos los cambios adaptativos

*Científico Titular
Instituto Cajal – CSIC
Madrid, España.

Existen unas pocas zonas del cerebro adulto en donde se producen de manera natural nuevas neuronas durante toda la vida

de que es capaz el cerebro en respuesta al medio ambiente en constante cambio (Burke and Barnes, 2006). Dichos cambios son parte natural del mecanismo por el que la selección natural ha determinado la supervivencia de aquellos individuos capaces de enfrentarse a cambios más o menos drásticos en su entorno. La razón última es que, puesto que el tejido neural y el cerebro son estructuras altamente complejas y energéticamente muy costosas, ha resultado evolutivamente beneficioso disponer de la capacidad de ajustar los recursos neurales a las necesidades de procesamiento de información que el medio ambiente supone para el individuo. La batería de cambios neurales que englobamos en el concepto de plasticidad neural abarcan desde la plasticidad sináptica (número y fortaleza de las sinapsis), pasando por la plasticidad celular (cambios en el volumen del núcleo, del soma, de la arborización dendrítica [número y ramificación de las dendritas]), el número de células (que puede ajustarse en forma de reemplazo celular), hasta la reorganización de la vasculatura y las propiedades de la barrera hematoencefálica, por mencionar sólo las principales. La neurogénesis adulta que hemos mencionado está incluida dentro del reemplazo celular que controla el número de células de un área cerebral determinada.

Sin embargo, esta forma de pensar es relativamente reciente. Desde hace más de un siglo el pensamiento estaba condicionado por los descubrimientos de nuestro ilustre premio Nobel Don Ramon y Cajal, que a finales del siglo XIX ya descubrió que una vez que el desarrollo del cerebro ha terminado, no se

forman nuevas neuronas en el cerebro del individuo adulto, de manera que la degeneración producida por el envejecimiento natural, o por lesiones, es imposible de revertir. Aunque nuestro Premio Nobel ha tenido y tiene hoy gran vigencia, y acertó en la inmensa mayoría de sus estudios, sabemos hoy que Ramón y Cajal no pudo observar que existen unas pocas zonas del cerebro adulto en donde se producen de manera natural nuevas neuronas durante toda la vida. Este descubrimiento, a partir de la década de 1960, ha sido fundamental en cómo percibimos el funcionamiento del cerebro en su madurez (Kempermann, 2011), debido a que si bien la mayor parte del cerebro no tiene capacidad regenerativa, las zonas que sí lo tienen son muy importantes. Concretamente, se trata por una parte, del hipocampo (sede cerebral del aprendizaje y la memoria de información espacial, así como de la determinación del estado de humor del individuo en la forma de parámetros relacionados con la ansiedad y la depresión), y de otra parte, del bulbo olfatorio, a donde van a parar nuevas neuronas generadas en el borde de los ventrículos laterales que están en el centro del cerebro (y que participa, como su nombre indica, en tareas olfatorias). Sabemos hoy que las nuevas neuronas formadas en el hipocampo tienen que ver con aprendizaje y memoria, así como las neuronas que van a parar al bulbo olfatorio están relacionadas con la olfacción, y por tanto ambos grupos de neuronas son fundamentales para las funciones de estas regiones del cerebro. Así por ejemplo, en los últimos 10 años, se han acumulado evidencias científicas de que disminuyendo la formación de nuevas neuro-

nas tanto en el bulbo olfatorio como el hipocampo, se ve alterada la olfacción, o el aprendizaje y la memoria del hipocampo. También influye en el estado de ansiedad y depresión del sujeto.

La formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto

El cerebro adulto retiene, pues, dos regiones neurogénicas durante toda la vida: el giro dentado del hipocampo, y los ventrículos laterales; no obstante, esto es válido para los mamíferos excepto el hombre, ya que en el ser humano solo existe, más allá de los primeros meses de vida tras el nacimiento, la región neurogénica del giro dentado del hipocampo (Manganas et al., 2007; Sanai et al., 2011). En el giro dentado hipocampal existe un nicho neurogénico (entornos privilegiados donde residen células madre precursoras, que se dividen y cuyas células hijas dan lugar a su vez a una progenie de neuronas indiferenciadas que maduran y se integran en el circuito adulto maduro), que se conoce como zona subgranular (Kempermann, 2011). Los ventrículos laterales tienen estos nichos neurogénicos en lo que se conoce como capa subventricular. Las neuronas en diferenciación del giro dentado migran distancias muy cortas y se establecen como neuronas maduras muy cerca de su lugar de nacimiento. Las neuronas inmaduras nacidas en el ventrículo lateral migran una larga distancia a través de la "corriente migratoria rostral" hasta alcanzar los bulbos olfatorios. Conocemos hoy día una gran cantidad de información de estas células madre, de los progenitores intermedios y de las neuronas inmaduras en diferenciación en ambos ca-

sos, aunque también se desconoce una elevada proporción de aspectos de su regulación celular y molecular. Así por ejemplo, tenemos abundantes datos acerca de los genes que dirigen su destino celular, su migración, su diferenciación, su maduración y su conectividad. Sabemos acerca de la expresión de receptores de membrana y de los canales iónicos que participan en su fisiología, así como de los factores que condicionan su supervivencia o muerte, entre los más importantes de los cuales se encuentran la correcta formación de sinapsis y la accesibilidad a factores tróficos paracrinos o endocrinos. Esta dependencia de la correcta conectividad en circuito de las nuevas neuronas para su supervivencia, es muy relevante, por cuanto está íntimamente relacionada con la mayor o menor actividad del circuito neural al que la nueva neurona está destinada a integrarse, como veremos posteriormente.

Pero el conocimiento más relevante para el propósito de este trabajo es aquel que se refiere al papel que estas nuevas neuronas llevan a cabo en el cerebro adulto (Kempermann, 2011). Los experimentos que han contribuido a estas demostraciones, se basan en métodos en los cuales se aumenta o disminuye la neurogénesis en el hipocampo adulto, bien por métodos directos o indirectos. Un resumen breve de cuáles son estos experimentos y los diferentes métodos de los que hoy disponemos para aumentar o disminuir la neurogénesis nos demostrará cómo estas manipulaciones conducen inequívocamente a alterar la conducta del animal, lo que nos demuestra que la conducta del animal de experimentación tiene un correlato mor-

fológico con los cambios que están sucediendo en sus circuitos neurales.

Así por ejemplo, por citar brevemente sólo algunos, diremos que los experimentos realizados con irradiación con rayos X de zonas muy pequeñas del cerebro de un roedor de laboratorio, muestran que la irradiación capaz de eliminar de manera restringida la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto en el hipocampo conduce a un mayor estado de ansiedad en los animales, y lo que es igualmente importante, impide la natural acción de fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos (Santarelli et al., 2003).

El mensaje no puede ser más impactante: No sólo necesitamos la formación de nuevas neuronas en el hipocampo adulto para el desarrollo de nuestras funciones normales de aprendizaje, así como para determinar nuestro estado de humor normal, sino que además la formación de estas nuevas neuronas está mediando los efectos de los fármacos antidepresivos o ansiolíticos. Además del valor informativo y de la relevancia académica para la investigación básica de estos descubrimientos, estos hallazgos son importantísimos por cuanto nos brindan la oportunidad de encontrar dianas farmacológicas para la investigación sobre nuevos fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos que garanticen un efecto más limpio, es decir más directo y sin efectos secundarios, sobre el estado de ánimo de los sujetos y de los pacientes. Añadiremos que una pieza fundamental de estos estudios ha sido la puesta a punto durante las últimas décadas, de tests conductuales muy específicos destinados y diseñados

a medida para animales de laboratorio, ya que conceptos complejos como “ansiedad” y “depresión” han de ser modelizados previamente para poder analizarlos en un roedor. En concreto, los experimentos que acabamos de mencionar se han llevado a cabo en un test conocido como “test de alimentación suprimida por novedad”.

Otros experimentos, como los realizados en nuestro grupo de trabajo en el Laboratorio de Neurogénesis del Individuo Adulto en el Instituto Cajal del CSIC, han puesto de manifiesto que el conjunto de neuronas inmaduras formadas en el hipocampo adulto forman un conjunto heterogéneo de neuronas en diferenciación de diferentes edades y grados de maduración, de las cuales algunos estadios diferenciativos están en estrecha relación con ciertas tareas, mientras que otros estadios lo están con tareas completamente distintas. En una palabra, parece existir una especialización de las nuevas neuronas en diferentes tareas hipocampo-dependientes en función de su grado de madurez (y por lo tanto, de la edad de estas neuronas). Específicamente, hemos realizado estos estudios basándonos en tests conocidos como “test de laberinto acuático”, “laberinto elevado en cruz”, y “test de natación forzada”, por citar solo unos pocos (Glasper et al., 2010; Llorens-Martin et al., 2010a, 2011; Llorens-Martin et al., 2010b; Trejo et al., 2007).

Es muy importante concluir esta sección, poniendo de manifiesto el elevado número de estudios que ponen de manifiesto la relación de estas nuevas neuronas con las enfermedades neuro-

La irradiación capaz de eliminar de manera restringida la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto en el hipocampo conduce a un mayor estado de ansiedad en los animales

degenerativas. Así, por ejemplo, existen líneas mutantes de ratones transgénicos que sirven de modelo, por citar sólo un ejemplo, de la enfermedad de Alzheimer. Estos ratones tienen placas de β -amiloide en sus cerebros y desarrollan deterioros cognitivos muy similares a los de los pacientes humanos. Los hallazgos que nos interesan aquí, han puesto de manifiesto que la neurogénesis en estos animales está alterada, formándose bien menos neuronas que en un animal control, bien unas nuevas neuronas incapaces de llevar a cabo la función como las nuevas neuronas de animales sanos. Como será muy relevante a la hora de comprender la información que analizaremos detenidamente más adelante, avanzaremos ahora que las evidencias demuestran que los ratones que hacen ejercicio regularmente, o viven en un medio ambiente permanentemente enriquecido, muestran una menor presencia de placas de β -amiloide (Carro et al., 2002; Lazarov et al., 2005), menor reacción glial a las placas de β -amiloide ya formadas (Carro et al., 2006), y árboles dendríticos de las nuevas neuronas cuyo deterioro ha mejorado significativamente (Llorens-Martin et al., 2013). Además, contamos con las evidencias procedentes de experimentos que utilizan animales modificados genéticamente y que pueden ser generados en el laboratorio, y que de manera genética, sin necesidad de manipulación experimental alguna, tienen menor número de neuronas nuevas en el adulto. Estos animales despliegan una menor capacidad de aprendizaje y memoria en las tareas hipocampo-dependientes (Dupret et al., 2008; Imayoshi et al., 2008; Zhang et al., 2008).

Otros experimentos han demostrado que aumentando la neurogénesis se consigue el efecto contrario, un aumento de la capacidad de aprendizaje y memoria, así como un aumento del estado de ánimo (Kempermann, 2011; Llorens-Martin et al., 2007). Si bien algunos de estos estudios muestran que en condiciones normales el aumento de la formación de nuevas neuronas no necesariamente conduce directamente a una mejora sustancial neta de las capacidades cognitivas, muchos demuestran que sí se produce una mayor defensa contra el desarrollo de patologías relacionadas con el envejecimiento, el estrés, o las enfermedades neurodegenerativas. Ésa mayor defensa es lo que hemos definido como reserva cognitiva. Y en la parte que dicha reserva cognitiva, determinada por nuestro estilo de vida, es mediada por la formación de nuevas neuronas, es cuando lo denominamos reserva neurogénica.

Como hemos dicho, los sistemas por los cuales los investigadores han desarrollado métodos para aumentar la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto, son muy variados. Citaremos a continuación de manera específica aquellas investigaciones en las que métodos totalmente naturales han sido utilizados para demostrar cómo nuestro estilo de vida condiciona la formación de nuevas neuronas en el cerebro. Estos dos métodos son el ejercicio físico y la actividad cognitiva, sobre los que trataremos en la próxima sección.

Los sistemas por los cuales los investigadores han desarrollado métodos para aumentar la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto, son muy variados

Regulación de la formación de nuevas neuronas

Concretamente, sabemos hoy que potenciando la formación de nuevas neuronas en el hipocampo adulto, los roedores de laboratorio son capaces de aprender más y más deprisa. Se puede producir un aumento de la neurogénesis mediante ejercicio forzado o voluntario (van Praag et al., 1999). Ambos tienen ventajas e inconvenientes para la experimentación. El ejercicio voluntario es deseable por cuanto no fuerza al animal a hacer esfuerzo alguno, pero obliga a tener a los animales aislados (lo que ya supone un estrés de por sí) o bien a tenerlos agrupados con una diferente accesibilidad a la noria donde se realiza el entrenamiento (por lo que no todos los animales accederán a ella durante el mismo tiempo y por tanto, no realizarán el ejercicio por igual). El ejercicio forzado es experimentalmente más uniforme para todos los animales, y la desventaja debida a la obligación del entrenamiento puede compensarse mediante regímenes de entrenamiento diseñados para no generar estrés en los animales.

La formación de neuronas nuevas en los animales ejercitados, se ve aumentada con respecto a un animal sedentario, haciendo que el animal ejercitado en una cinta de entrenamiento tenga un estado de ansiedad y depresión menor que un animal sedentario. Del mismo modo, la disminución de neurogénesis, por ejemplo en un animal estresado, conduce inevitablemente a un mayor estado de depresión o ansiedad, así como a una menor capacidad de aprendizaje y memorización de información de tipo espacial.

El otro método natural para incrementar la neurogénesis hipocampal adulta es el enriquecimiento ambiental (Brown et al., 2003). Consiste en mantener a los animales en unas condiciones distintas de las habituales, reuniendo aspectos como un tamaño de la jaula mayor, convivencia con un mayor número de congéneres, juguetes de muy diversas clases, tamaños, brillos y texturas. El enriquecimiento ambiental es aún más potente como estímulo proneurogénico, procognitivo, antidepresivo y ansiolítico que el ejercicio físico, ya que conlleva tanto una mayor actividad cognitiva como física, puesto que los animales se desplazan y mueven mayores distancias en la jaula de mayor tamaño, para explorar todos los objetos de su interior. Este paradigma del enriquecimiento ambiental tiene además una poderosa razón biológica para ser estudiado. Existen razones biológicas para una relación entre la actividad física y cognitiva y los recursos neurales. En la naturaleza, actividad física y cognitiva van de la mano puesto que los animales se desplazan una distancia espacial variable en función de sus necesidades vitales. Así, en función de la disponibilidad de alimento, refugio, pareja reproductiva, o incluso la disponibilidad de presas y/o depredadores, el animal tendrá que desplazarse una distancia variable en búsqueda de presa o refugio. En consonancia con ello, una distancia variable en búsqueda de presa está en relación directa con la información espacial que su cerebro tiene que procesar. A mayor distancia recorrida, mayor información específica espacial, y viceversa. De este modo, para procesar esa mayor cantidad de información espacial, el cerebro del animal activo requerirá mayores recursos neurales. De este modo, existe una relación directa entre lo

La formación de neuronas nuevas en los animales ejercitados, se ve aumentada con respecto a un animal sedentario

que el animal se mueve y la información que el animal ha de procesar con su cerebro, y esto a su vez, en relación directa

con una mayor o menor demanda de recursos neurales encargados de procesar dicha información (figura 1).

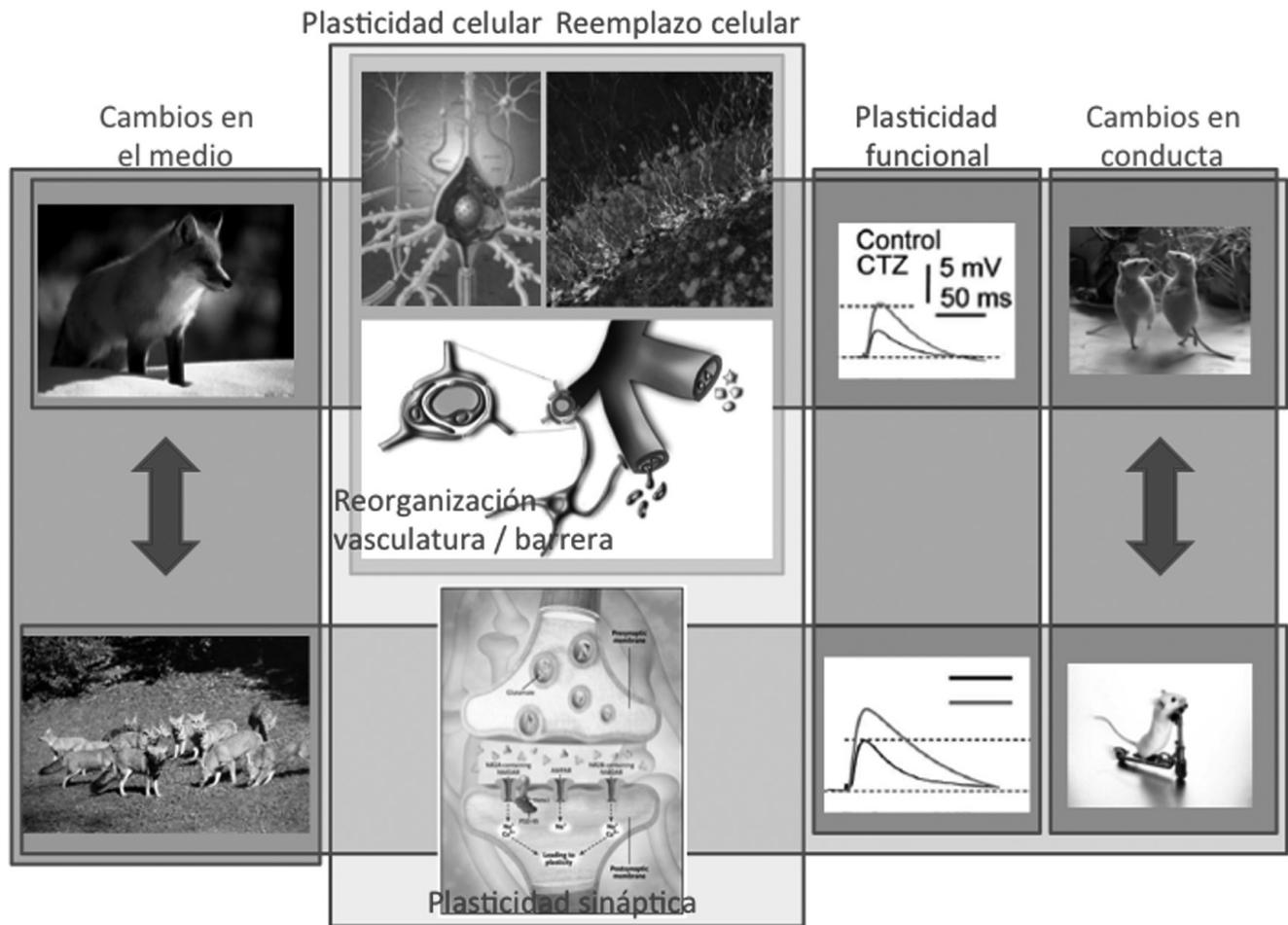


Figura 1. Relevancia biológica de la relación entre la actividad física, la plasticidad neural y la conducta. Los organismos vivos responden a las condiciones de su entorno para adaptar su conducta a sus necesidades de alimentación, búsqueda de refugio, pareja reproductora, etc... Los cambios en el medio condicionan cambios en el sustrato morfológico de sus cerebros, en forma de lo que conocemos como plasticidad neural: la capacidad del cerebro para cambiar en adaptación al medio o a ciertas condiciones intrínsecas. Estos cambios abarcan: la plasticidad sináptica (número y fortaleza de las sinapsis), la plasticidad celular (cambios en el volumen del núcleo, del soma, de la arborización dendrítica (número y ramificación de las dendritas)), el número de células (que puede ajustarse en forma de reemplazo celular), y la reorganización de la vasculatura y las propiedades de la barrera hematoencefálica. Todos estos cambios conducen directamente a modificaciones en la forma en que las neuronas y la glía funcionan, lo que puede cuantificarse directamente mediante registros electrofisiológicos, que reflejan la plasticidad funcional del cerebro. Esas modificaciones del funcionamiento de los circuitos neurales conducen, en última instancia, a modificar la conducta de los organismos. En el ejemplo ilustrado, la conducta de los roedores se modifica en función de su percepción del riesgo ambiental de presencia de depredadores en su entorno. A mayor número de depredadores, mayor actividad de evitación y escape habrán de manifestar de manera continuada, y mayores recursos neurales deberán ser puestos a disposición de dichas conductas.

Dichos recursos neurales son, entre otros, nuevas neuronas. Es importante reseñar aquí, que no sólo nuevas neuronas son las encargadas de mediar las variaciones en la cantidad de información procesada. Las neuronas que ya existen en el cerebro también tienen una capacidad para variar sus potencialidades a la hora de procesar diferentes cantidades de información (Glasper et al., 2010). Esta capacidad de cambio del cerebro adulto se conoce desde hace mucho tiempo y recibe el nombre de plasticidad neural. La plasticidad neuronal, conocida como la capacidad de cambio en el procesamiento de información de las neuronas, está fundamentada en cambios en la arborización dendrítica, en la densidad de espinas dendríticas, en la fortaleza de la transmisión sináptica, en la expresión génica en el núcleo de las neuronas, y otros muchos parámetros relacionados con la plasticidad, que ya hemos mencionado previamente.

Aun cuando la capacidad plástica del cerebro, mediada por todos estos posibles cambios, es enorme, en los últimos años las evidencias científicas han demostrado que la capacidad de cambio en determinadas áreas del cerebro es incluso aún mayor debido a la formación de nuevas neuronas. El mensaje es extraordinario: no sólo las neuronas que existen desde el nacimiento pueden cambiar su capacidad de procesar información, mediante el aumento de sus dendritas, sinapsis, capacidad de transmisión, etc..., sino que además ciertas regiones cerebrales en concreto, pueden disponer de más neuronas, formadas estrictamente en demanda a un mayor procesamiento de mayor cantidad de información. Así mientras en las

regiones que no tienen neurogénesis, el individuo que vive en un entorno enriquecido y hace ejercicio físico, dispone de recursos neurales para procesar esa información en forma de cambios en las neuronas que ya tiene, en aquellas áreas cerebrales que disponen de neurogénesis adulta, además tiene la posibilidad de tener más neuronas para procesar dicha información. Se ha dado en llamar a esta capacidad como metaplasticidad (García-Segura, 2009).

En concreto lo que estas áreas cerebrales hacen es algo muy parecido a lo que tiene lugar durante el desarrollo embrionario y postnatal: se forma un número mayor de neuronas de las que en condiciones normales se necesitan. A continuación, y durante el proceso de maduración y diferenciación de las neuronas recién nacidas, el número de las que sobreviven y finalmente se mantienen en el cerebro se ajusta en función de la demanda para estas neuronas, que es una relación directa con la demanda de procesamiento de información, como hemos descrito anteriormente. A mayor información que ser procesada, mayor número de neuronas inmaduras sobreviven, continuando su diferenciación, y llegando a adultas.

Comprender este proceso es muy importante por sus consecuencias prácticas en cuanto al estilo de vida y la estimulación sensorial. Aquí existen dos procesos que tienen lugar en paralelo: el primero de ellos es la proliferación de las células madre que residen en las zonas que tienen neurogénesis, y de cuya división depende la formación de neuronas inmaduras en un número mayor al que se necesita. El segundo proceso es el control de la supervivencia de las

Las evidencias científicas han demostrado que la capacidad de cambio en determinadas áreas del cerebro es incluso aún mayor debido a la formación de nuevas neuronas

neuronas recién nacidas, puesto que a mayor supervivencia mayor número de neuronas existirán en el sistema y mayor capacidad de procesamiento de información tendrá nuestro cerebro. Estos dos procesos, proliferación y supervivencia se regulan de manera independiente aunque relacionada, siendo mediados por moléculas distintas, por factores extrínsecos distintos, y por mecanismos diferentes (Kempermann, 2011). Así por ejemplo mientras que algunas hormonas y factores de crecimiento controlan la proliferación y la división de las células madre en estas regiones, otros factores regulan la supervivencia de las neuronas una vez que han proliferado. Esto es muy importante porque quiere decir que podemos influir con nuestro estilo de vida en que se dividan más nuestras células madre, pero además también podemos conseguir que las que se forman de manera natural no se mueran y permanezcan en el circuito neural, activas. El mecanismo es aparentemente sencillo: los factores que controlan la proliferación de las células madre precursoras de las nuevas neuronas, parecen liberarse en nuestro cerebro como consecuencia de nuestra actividad física. En cambio los factores que regulan la supervivencia de las neuronas inmaduras una vez nacidas, parecen liberarse en nuestro cerebro como consecuencia de nuestra actividad cognitiva.

Ejercicio, medio enriquecido y neurogénesis

Aunque queda mucho camino por recorrer para comprender el mecanismo específico en el que estos hechos tiene lugar, existe cierto consenso en la comunidad científica acerca de cómo sucede la formación de nuevas neuronas en una zona tan restringida del cerebro.

La razón es que el ejercicio físico es una conducta que produce cambios en el cerebro a nivel global, específicamente la liberación de ciertos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento, que actuando sobre receptores específicos de los precursores neurales y de las células madre, las hacen dividirse a mayor velocidad.

Por su parte, una mayor actividad cognitiva conduce a una mayor actividad de aquellos circuitos neurales que específicamente procesan la información que se está manejando por el cerebro. Esto quiere decir que sólo aquellos circuitos neurales que llevan dicha información específica, dispondrán puntualmente de las neuronas que se necesiten para procesar esa información. De esta segunda forma, no se estimula proliferación adicional, sino que se estimula sinápticamente a aquellas neuronas inmaduras que están creciendo, es decir, que son capaces de hacer sinapsis con las vías neurales que procesan la nueva información (Pérez-Domper & Gradari et al., 2013 –in press–).

Aun cuando el mensaje *mens sana in corpore sano* es conocido desde hace mucho tiempo, hoy sabemos uno más de los mecanismos que permiten esta mayor adaptabilidad de nuestro cerebro al entorno: la neurogénesis adulta. Además sabemos que el enriquecimiento ambiental y la novedad constante nos permiten una mayor capacidad para procesar información. Esta mayor capacidad de procesamiento de información no es baladí, puesto que no se trata sólo de un mero aumento de las capacidades neurales, sino que supone una mayor capacidad para en-

Sabemos que el enriquecimiento ambiental y la novedad constante nos permiten una mayor capacidad para procesar información

frentarnos a información nueva, y a que se minimice el impacto que informaciones potencialmente estresantes pueden tener para nuestro cerebro. Esta mayor capacidad de enfrentarnos a información relevante para nosotros, es la que nos permite responder al entorno protegidos contra una eventual situación estresante. Esta protección contra eventos estresantes conduce directamente a establecer nuestro nivel de resistencia contra la depresión y contra la ansiedad. En este sentido estamos asumiendo que la depresión y la ansiedad están directamente relacionadas con la capacidad del cerebro para afrontar y enfrentarse a información nueva potencialmente estresante. Una mayor actividad física y una mayor actividad cognitiva, como hemos visto, determinan un aumento del número de neuronas, y por lo tanto un aumento en el número de recursos neurales para procesar información, no sólo de información vital básica, sino también todo tipo de información, incluyendo información potencialmente estresante. Esta es la razón por la cual el ejercicio físico y el enriquecimiento ambiental, mediados por un aumento en el número de nuevas neuronas hipocampales, conducirían a tener efectos antidepressivos y ansiolíticos. Por supuesto, no descartamos que el ejercicio físico y enriquecimiento ambiental tengan efectos pleiotrópicos múltiples en otras áreas del cerebro, y en otros mecanismos conducentes a efectos netamente antidepressivos y ansiolíticos. Qué duda cabe que tanto el ejercicio físico como el enriquecimiento, son actividades muy potentes capaces de generar una multitud de efectos en el cerebro.

El ejercicio físico y el enriquecimiento ambiental, mediados por un aumento en el número de nuevas neuronas hipocampales, conducirían a tener efectos antidepressivos y ansiolíticos

Características de los mecanismos regulatorios relevantes para la reserva cognitiva

Pero tan importante como es comprender los efectos beneficiosos del ejercicio para nuestro cerebro, debido a los mecanismos celulares y moleculares que estamos definiendo, es comprender estos mecanismos de cara a saber qué tipo de ejercicio, y qué tipo de enriquecimiento ambiental determinan los efectos beneficiosos. Así por ejemplo, un ejercicio muy intenso no sólo induce la liberación de factores que conducen al aumento de nuevas neuronas, sino que también produce cierto estrés (Wagner et al., 2011), lo que incluye la liberación en sangre de hormonas glucocorticoides. Estas hormonas glucocorticoides actúan sobre las neuronas hipocampales, y sobre las nuevas neuronas recién nacidas en dos posibles modos: a baja concentración uniéndose a los receptores llamados mineralocorticoides, ejerciendo una acción trófica positiva sobre ellas, o cuando se encuentran a alta concentración (como es el caso del estrés, incluido el estrés producido por un ejercicio muy intenso) uniéndose a los receptores llamados glucocorticoides, ejerciendo una acción deletérea que elimina estas neuronas. Por lo tanto, el estrés, sea cual sea su origen es perjudicial para el cerebro, y una de las razones para ello es porque elimina neuronas hipocampales y nuevas neuronas nacidas en dicha área cerebral (McEwen, 1994). Estas hormonas glucocorticoides en sangre penetran en el cerebro a través de la barrera hematoencefálica, y median los efectos deletéreos del estrés sobre nuestro cerebro. Entre estos efectos de-

letéreos, se encuentran de manera muy relevante la muerte de las nuevas neuronas formadas en el hipocampo. En pocas palabras, esto quiere decir que un ejercicio intenso no sólo no va a producir nuevas neuronas en nuestro hipocampo, sino que probablemente va a producir la muerte directa de una pequeña proporción de las neuronas que ya tenemos. Del mismo modo el enriquecimiento ambiental, en cuanto que información novedosa que es, también puede producir cierto estrés, que del mismo modo puede afectar a algunas neuronas.

Si ponemos ambos mensajes juntos, comprenderemos por qué las evidencias científicas apuntan que no es tanto la necesidad de un ejercicio intenso, o de un enriquecimiento permanente para nuestra mente, lo que se necesita para tener unas funciones cerebrales óptimas. En realidad lo que estas evidencias científicas nos dicen es que lo malo es el sedentarismo físico y la falta de actividad mental activa. Un ejercicio moderado y un enriquecimiento ambiental no estresante, sí conducen a una mente más sana porque, entre otras muchas cosas, conducen a tener un mayor número de neuronas nuevas en nuestro hipocampo.

Será determinante aquí conocer qué aporta la ciencia actual sobre lo que supone para un roedor de laboratorio una actividad física moderada o un enriquecimiento moderado. En cuanto a la actividad física, será importante saber que sólo 40 minutos de ejercicio forzado, a una velocidad moderada, es capaz de generar efectos pro-neurogénicos (formación de nuevas neuronas), que van

asociados con efectos pro-cognitivos (aumento de las capacidades de aprendizaje y memoria), efectos antidepresivos y ansiolíticos (Llorens-Martin et al., 2009). Por el contrario, si en el mismo aparato de entrenamiento, los mismos animales corren a la misma velocidad, pero en lugar de 40 minutos corren durante una hora seguida, se induce concomitantemente un aumento de los niveles de hormonas glucocorticoides (hormonas del estrés), en la sangre de los roedores (Hwang et al., 2011). Y esto anula inmediatamente todo posible efecto procognitivo, antidepresivo, y ansiolítico del ejercicio.

No pretendemos decir aquí cuánto entrenamiento ha de tener cada individuo, puesto que eso es preceptivo del médico o fisioterapeuta. El mensaje aquí es que sabemos que el sedentarismo puede ser tener efectos deletéreos, y ahora sabemos además que impide la formación normal de nuevas neuronas hipocampales.

En cuanto al enriquecimiento ambiental, digamos por citar sólo un ejemplo, que todos los estudios de enriquecimiento ambiental que los científicos han utilizado para reportar los efectos beneficiosos sobre la conducta, la memoria y el estado de depresión y ansiedad en roedores de laboratorio, se han llevado a cabo en hembras. La razón es tan simple como que los machos en jaulas de enriquecimiento, incrementan su actividad basal hasta el punto de que aumentan la incidencia de sus encuentros y peleas por la jerarquía social dentro de la jaula. Obviamente esto determina que salvo el animal dominante de cada jaula, todos los demás ven incre-

mentado el estrés debido al aumento del número de peleas y encuentros de lucha por la jerarquía social dentro de la jaula contra el macho dominante. Peleas que pierden, naturalmente. Esta información en absoluto quiere decir que sólo las hembras puedan ser beneficiarias de un ambiente enriquecido. Fijémonos en que estamos hablando de roedores de laboratorio en un ambiente restringido inescapable y en donde de manera antinatural tenemos confinados un número determinado de machos. En la naturaleza ésto no sucede así, sin la menor duda. Lo que sí es importante, repetimos, es que las nuevas neuronas son sensibles a multitud de estímulos, no solo los beneficiosos sino también cualquier tipo de estrés o de comportamiento agresivo. En cada caso, por tanto, habrá que evaluar si la conducta es realmente beneficiosa o perjudicial. La consigna en todo caso es que si el ejercicio o el medio ambiente son intensos y/o estresantes, la actividad conducirá a una pérdida de nuevas neuronas, mientras que el mismo ejercicio, si es moderado, y el medio ambiente enriquecido, producen un incremento de la producción de nuevas neuronas, así como la mayor supervivencia de aquellas ya nacidas que están diferenciándose.

Conclusión

Una estilo de vida no sedentario y con una actividad cognitiva enriquecida y no estresante, son factores conocidos desde hace largo tiempo como beneficiosos para la salud mental y física. Las últimas evidencias científicas han aportado conocimiento acerca de uno de los mecanismos celulares y moleculares

que median dichos efectos: la formación de nuevas neuronas en el hipocampo adulto, o neurogénesis adulta. Esta neurogénesis es la cúspide de toda la batería de cambios de los que el cerebro es capaz en respuesta al medio ambiente, y que conocemos como plasticidad neural. Dicho contingente de nuevas neuronas es incluso capaz de enmarcar el rango de cambios de los que los circuitos neurales son capaces a niveles muy superiores, capacidad que ha dado en denominarse metaplasticidad. La implicación de estas nuevas neuronas en procesos cognitivos y del estado de ánimo y humor del sujeto, tanto en condiciones normales como en condiciones que potencian su formación (como el ejercicio y el enriquecimiento ambiental), en comparación con las condiciones en que se disminuye su número (el estrés), está hoy ya demostrada. Más importante aún, su participación en el efecto protector del ejercicio y el enriquecimiento, para mitigar y/o retrasar la sintomatología del envejecimiento patológico y las enfermedades neurodegenerativas, ha sido puesta de manifiesto en los últimos años. Esta capacidad protectora, conocida como reserva cognitiva, tiene en la neurogénesis adulta uno de sus mecanismos más extraordinarios, recibiendo el nombre de reserva neurogénica. No menos importante es poner de manifiesto que un ejercicio muy intenso o un medio ambiente alterado o estresante son tan contraproducentes como para generar un estrés capaz de alterar la neurogénesis adulta. Todas estas evidencias convierten a la neurogénesis hipocampal adulta en una de las dianas clave más prometedoras para el desarrollo de terapias y fármacos.

La implicación de estas nuevas neuronas en procesos cognitivos y del estado de ánimo y humor del sujeto

Bibliografía citada

- Brown, J., Cooper-Kuhn, C.M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F.H., Kuhn, H.G., 2003. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *The European journal of neuroscience* 17, 2042-2046.
- Burke, S.N., Barnes, C.A., 2006. Neural plasticity in the ageing brain. *Nature reviews. Neuroscience* 7, 30-40.
- Carro, E., Trejo, J.L., Gerber, A., Loetscher, H., Torrado, J., Metzger, F., Torres-Aleman, I., 2006. Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiology of aging* 27, 1250-1257.
- Carro, E., Trejo, J.L., Gomez-Isla, T., LeRoith, D., Torres-Aleman, I., 2002. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nature medicine* 8, 1390-1397.
- Dupret, D., Revest, J.M., Koehl, M., Ichas, F., De Giorgi, F., Costet, P., Abrous, D.N., Piazza, P.V., 2008. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS one* 3, e1959.
- García-Segura, L.M., 2009. *Hormones and Brain Plasticity*. Oxford University Press, Oxford.
- Glasper, E.R., Llorens-Martin, M.V., Leuner, B., Gould, E., Trejo, J.L., 2010. Blockade of insulin-like growth factor-I has complex effects on structural plasticity in the hippocampus. *Hippocampus* 20, 706-712.
- Hwang, I.K., Yi, S.S., Yoo, K.Y., Park, O.K., Yan, B., Song, W., Won, M.H., Yoon, Y.S., Seong, J.K., 2011. Effect of treadmill exercise on blood glucose, serum corticosterone levels and glucocorticoid receptor immunoreactivity in the hippocampus in chronic diabetic rats. *Neurochemical research* 36, 281-287.
- Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S., Kageyama, R., 2008. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature neuroscience* 11, 1153-1161.
- Kempermann, G., 2008. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends in neurosciences* 31, 163-169.
- Kempermann, G., 2011. *Adult Neurogenesis 2*. Oxford University Press, Oxford.
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.P., Hairston, I.S., Korade-Mirnic, Z., Lee, V.M., Hersh, L.B., Sapolsky, R.M., Mirnic, K., Sisodia, S.S., 2005. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120, 701-713.
- Llorens-Martin, M., Fuster-Matanzo, A., Teixeira, C.M., Jurado-Arjona, J., Ulloa, F., Defelipe, J., Rabano, A., Hernandez, F., Soriano, E., Avila, J., 2013. GSK-3beta overexpression causes reversible alterations on postsynaptic densities and dendritic morphology of hippocampal granule neurons in vivo. *Molecular psychiatry*.
- Llorens-Martin, M., Tejeda, G.S., Trejo, J.L., 2010a. Differential regulation of the variations induced by environmental richness in adult neurogenesis as a function of time: a dual birthdating analysis. *PLoS one* 5, e12188.
- Llorens-Martin, M., Tejeda, G.S., Trejo, J.L., 2011. Antidepressant and proneurogenic influence of environmental enrichment in mice: protective effects vs recovery. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36, 2460-2468.
- Llorens-Martin, M., Torres-Aleman, I., Trejo, J.L., 2009. Mechanisms mediating brain plasticity: IGF1 and adult hippocampal neurogenesis. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 15, 134-148.
- Llorens-Martin, M., Torres-Aleman, I., Trejo, J.L., 2010b. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Molecular and cellular neurosciences* 44, 109-117.
- Llorens-Martin, M.V., Rueda, N., Martinez-Cue, C., Torres-Aleman, I., Florez, J., Trejo, J.L., 2007. Both increases in immature dentate neuron number and decreases of immobility time in the forced swim test occurred in parallel after environmental enrichment of mice. *Neuroscience* 147, 631-638.
- Manganas, L.N., Zhang, X., Li, Y., Hazel, R.D., Smith, S.D., Wagshul, M.E., Henn, F., Benveniste, H., Djuric, P.M., Enikolopov, G., Maletic-Savatic, M., 2007. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 318, 980-985.
- McEwen, B.S., 1994. Corticosteroids and hippocampal plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 746, 134-142; discussion 142-134, 178-139.

- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R.A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M.S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.M., Rowitch, D.H., Alvarez-Buylla, A., 2011. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 478, 382-386.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R., 2003. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301, 805-809.
- Stern, Y., 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet neurology* 11, 1006-1012.
- Trejo, J.L., Piriz, J., Llorens-Martin, M.V., Fernandez, A.M., Bolos, M., LeRoith, D., Nunez, A., Torres-Aleman, I., 2007. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Molecular psychiatry* 12, 1118-1128.
- Van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F.H., 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience* 2, 266-270.
- Wagner, K.H., Reichhold, S., Neubauer, O., 2011. Impact of endurance and ultraendurance exercise on DNA damage. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1229, 115-123.
- Zhang, C.L., Zou, Y., He, W., Gage, F.H., Evans, R.M., 2008. A role for adult TLX-positive neural stem cells in learning and behaviour. *Nature* 451, 1004-1007.