

¿POR QUÉ EL EJERCICIO PROTEGE Y MEJORA LAS FUNCIONES COGNITIVA, SENSORIAL Y MOTRIZ DEL CEREBRO?

WHY EXERCISE PROTECTS AND ENHANCES COGNITIVE, SENSORIAL AND MOTOR BRAIN FUNCTIONS?

La mayor parte de los trabajos experimentales y epidemiológicos se muestran de acuerdo en que la actividad física, además de mejorar la salud, aumenta la longevidad y facilita algunas de las funciones del sistema nervioso central como la memoria y el aprendizaje, tan necesarias en todas las edades para disfrutar de una buena calidad de vida, pero especialmente en las personas mayores.

Hasta hace muy poco tiempo, médicos e investigadores desconocían la causa que originaba las mejorías observadas en las funciones intelectuales producidas por el ejercicio, ya que estaban plenamente convencidos de que el sistema nervioso carecía de plasticidad, es decir, que después del nacimiento las células nerviosas deterioradas por la edad, la enfermedad o las lesiones eran incapaces de ser sustituidas por otras nuevas, lo que significaba la pérdida a perpetuidad de las funciones encomendadas a ellas.

Afortunadamente hoy sabemos, gracias a los científicos, que nuestro organismo produce una serie de moléculas capacitadas para regenerar las neuronas (los factores neurotróficos), además de mantener su función a lo largo del tiempo. Otro hecho de gran relevancia es el haber llegado a conocer que el ejercicio estimula la formación de las mismas (Cotman 2002).

LOS FACTORES NEUROTRÓFICOS

El primero de los factores conocidos fue el factor del crecimiento del nervio (FCN) o NGF

(*nerve growth factor*) de la literatura americana. Posteriormente fueron identificados el factor neurotrófico cerebral (FNC) o BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) y las neurotrofinas NT-3, NT-4, NT-5 y NT-6. Aunque todas las regiones del cerebro se han mostrado capaces de expresar el RNA mitocondrial (mtRNA) del FNC, las mayores cantidades del mismo se hallan en el hipocampo y en la corteza cerebral (Berchtold 2001). El FNC interviene de modo decisivo en la supervivencia de varios tipos de neuronas y especialmente es eficaz en proteger contra la muerte a las sensoriales periféricas, a las motoras centrales y a las dopaminérgicas y colinérgicas de la base del cerebro anterior, cuando se ven afectadas por algún tipo de lesión (Erickson 1996).

LAS FUNCIONES DEL FACTOR NEUROTRÓFICO CEREBRAL O FNC

El FNC ejerce sus efectos neuroprotectores al mejorar la supervivencia de las neuronas del septum, del cuerpo estriado y del hipocampo, tanto in vivo como in vitro, además de proteger al cerebro contra la isquemia (Carro 2001). Una de las funciones mejor conocidas de esta proteína es la de ejercer una gran influencia en la transmisión sináptica de las neuronas del hipocampo adulto, además de proteger a las neuronas glutamatergicas, células nerviosas que relacionan entre sí las regiones cognitiva, sensorial y motriz del cerebro.

J.F. Marcos Becerro

Presidente del Instituto de Longevidad y Salud
Vicepresidente de la FEMEDE

CORRESPONDENCIA:

Dr. J.F. Marcos Becerro. C/ Arturo Soria 262, esc. dcha., 3º C - 28033 - Madrid

Aceptado: 25-04-2003 / Artículo breve nº 1

LA ACCIÓN DEL EJERCICIO EN LA REGULACIÓN DEL FNC

De los estudios realizados por el equipo de Cotman se llega a la conclusión de que el ejercicio regula la función de los genes que codifican el FNC, fundamentalmente en la región del hipocampo, zona que, como ya se sabe desde hace mucho tiempo, interviene en el aprendizaje y la memoria, aspectos que se ven muy afectados en la Enfermedad de Alzheimer.

Según Tong y su equipo (2001), los hechos beneficiosos originados por el ejercicio sobre dichas funciones cerebrales se deben al aumento de la expresión de varios factores neurotróficos entre los que se halla el FNC.

Esto significa que la actividad neuromuscular posee efectos específicos sobre el FNC y que el ejercicio realizado de manera repetitiva mejora la magnitud y la estabilidad de dichas respuestas. Parece ser que la infusión de FNC al cerebro de los ratones normales eleva el número de vesículas sinápticas, lo que facilita la comunicación interneuronal.

Del mismo modo, sabemos por el trabajo de los autores citados que el ejercicio multiplica los genes implicados en la regulación de las sinapsis y que por sí mismo es capaz de incrementar la neurogénesis en los ratones.

Por otra parte, se sospecha que los estrógenos desempeñan una función muy importante en la conservación y en la supervivencia de las neuronas, así como en la formación de nuevas sinapsis, por lo que su disminución puede acarrear alteraciones de mayor o menor cuantía, en alguna de las funciones del cerebro y especialmente en la cognitiva.

Un hecho interesante que relaciona al ovario con el FNC es el descrito por Seifer y sus asociados (2002). Según ellos, dicho factor neurotrófico se produce en las células foliculares del ovario de la rata.

Esto parece confirmarlo el trabajo de Solum y su equipo (2002). Según ellos, la gonadectomía

realizada en las ratas al séptimo día del nacimiento reduce de forma notable los niveles de mRNA del FNC, pero una vez iniciado el tratamiento con los estrógenos (benzoato de estradiol), dichos niveles alcanzan valores similares a los observados en los animales intactos. En las ratas hembras la actividad física aumenta los niveles de mRNA del FNC y de la propia proteína, pero dicho aumento se reduce notablemente en ausencia de la hormona femenina.

Trasladando estos resultados a las personas, entra dentro de lo posible que la interacción de los estrógenos con la actividad física y el aumento del FNC en el hipocampo desempeñen una función relevante en el mantenimiento de la salud cerebral, de la plasticidad neuronal y del bienestar general, especialmente en las mujeres (Berchtold 2001).

Otro hecho de gran interés descubierto hace poco tiempo es la relación existente entre el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), el FNC y el ejercicio (Carro 2000 y 2001).

La administración por vía parenteral de IGF-1 a las ratas, además de estimular la función de las neuronas incrementa el número de ellas, por lo que deducen que el acopio de este factor de crecimiento en las células nerviosas desempeña una importante función en la neurogénesis (Trejo 2001).

La acumulación en las neuronas del cerebro del IGF-1 consecutiva a la actividad física o el aportado por inyección induce la expresión del factor neurotrófico cerebral en el hipocampo.

EJERCICIO, FNC Y DEPRESIÓN

Las alteraciones del eje hipotálamo hipófisis adrenales, junto a ciertas modificaciones en la función del hipocampo y otras regiones del cerebro como la amígdala y algunos núcleos hipotalámicos, parecen estar involucradas en la depresión, a través de la acción de diversas hormonas y neurotrofinas que intervienen en la regulación del apetito, del sueño, de los niveles de energía y de los ritmos circadianos, todos

ellos alterados en los pacientes deprimidos (Nestler 2002).

Es un hecho bien conocido por pacientes y médicos que quienes sufren depresión mejoran considerablemente con la práctica de la actividad física, aunque hasta hace muy poco tiempo se desconocía el mecanismo a través del cual se producía dicha mejoría. Hoy sabemos que la sensación de bienestar originada por el ejercicio se debe al aumento de los niveles del mRNA del FNC en el hipocampo.

Los efectos producidos sobre el BDNF por la acción conjunta del ejercicio y los fármacos antidepressivos pueden ser debidos a la actividad de ambos factores, a través de su convergencia a nivel celular (Russo-Neustadt 1999).

EL EJERCICIO Y LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN COGNITIVA DEL ENVEJECIMIENTO

El FNC desempeña una importante función en el aprendizaje, en el desarrollo de la memoria normal y en las deficiencias de la memoria ligadas a la edad (Croll 1998).

Aunque no son excesivos los trabajos publicados sobre la acción del ejercicio en las personas mayores afectadas por alteraciones del área del conocimiento, algunos de ellos muestran que la actividad física disminuye la incidencia de las alteraciones cognitivas que afectan a este colectivo y en especial las que sufren las mujeres (Laurin 2001). Que el FNC tiene que ver con los problemas que afectan a las neuronas cerebrales se evidencia fácilmente en los animales. Las ratas Zitter a medida que envejecen sufren una degradación progresiva en las neuronas y se ven afectadas por la encefalopatía espongiiforme (degeneración de las células nerviosas). En ellas, la expresión del gen FNC en el cerebro, cerebelo y tallo cerebral se halla disminuida (Muto 1999).

Dada su intervención en los mecanismos relacionados con la memoria y el aprendizaje, en un futuro no excesivamente lejano el FNC podrá ser utilizado en la prevención y el tratamiento de las lesiones cerebrales y en las enfermedades degenerativas del SN tales como la E. de Alzheimer, la E. de Parkinson, el corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. Mientras tanto, tendremos que conformarnos con la práctica del ejercicio.

B I B L I O G R A F I A

- Berchold NC, Kesslak JP, Pike CJ, et al.** Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001;14:1992-2002.
- Berkemeier LR, Ozcelik T, Francke U, Rosenthal A.** Human chromosome 19 contains the neurotrophin-5 gene locus and three related genes that may encode novel acidic neurotrophins. *Somat Cell Moll Genet* 1992;18:233-45.
- Carro E, Nuñez A, Busiguina S, Torres-Aleman I.** Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000;20:2926-33.
- Carro E, Trejo JL, Busiguina F, Torres-Aleman I.** Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001;21:5678-84.
- Cotman CW, Engesser-Cesar C.** Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev* 2002;30:75-9.
- Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ.** Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res* 1998;812:200-8.
- Erickson JT, Conover JC, Borday V, et al.** Mice lacking brain-derived neurotrophic factor exhibit visceral sensory neuron losses distinct from mice lacking NT4 and display a severe developmental deficit in control of breathing. *J Neurosci* 1996;16:5361-71.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al.** Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
- Muto Y, Hayashi T, Higashi Y, et al.** Age-related decrease in brain-derived neurotrophic factor gene expression in the

- brain of the zitter rat with genetic spongiform encephalopathy. *Neurosci Lett* 1999;271:69-72.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al.** Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
- Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW.** Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:679-82.
- Seifer DB, Feng B, Shelden RM, et al.** Brain-derived neurotrophic factor: a novel human ovarian follicular protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:655-9.
- Solum DT, Handa RJ.** Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus. *J Neurosci* 2002;22:2650-9.
- Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW.** Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001;8:1046-56.
- Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I.** Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001;21:1628-34.