

**ESTRATÈGIES PER ENDARRERIR
L'ENVELLIMENT CEREBRAL:
COMBATRE L'ESTRÈS OXIDATIU I LA
NEUROINFLAMACIÓ**

Estratègies per endarrerir l'envelliment cerebral: combatre l'estrès oxidatiu i la neuroinflamació

Susana Esteban Valdés

David Moranta Mesquida

Margalida Rosa Ramis Escudero

Manuel Jiménez García

Antoni Miralles Socias

Silvia Tejada Gavela

Fiorella Sarubbo

Resum

El desenvolupament de la medicina i la tecnologia ha afavorit l'increment de la proporció de població longeva arreu del món. Aquest context demogràfic ha generat la necessitat de comprendre millor la fisiologia de l'envelliment i, en particular, els canvis que s'esdevenen en el cervell, així com la motivació per trobar estratègies encaminades a prevenir, endarrerir i atenuar-ne les conseqüències. Els mecanismes coneguts com a estrès oxidatiu i neuroinflamació cerebral, juntament amb la disminució de la concentració d'antioxidants a causa de l'edat, tenen un paper clau en l'envelliment cerebral. En aquest context, hi ha molts estudis que suggereixen l'administració d'antioxidants com a estratègia per prevenir el declivi cognitiu associat a l'envelliment. Entre els antioxidants presents habitualment en la dieta mediterrània destaquen els polifenols, els quals han cridat l'atenció de la comunitat científica per les propietats que tenen com a antioxidants i antiinflamatoris, gràcies als quals es modulen diversos mecanismes cel·lulars. Per això, tenen un potencial neuroprotector elevat i són candidats dignes per prevenir els símptomes de l'envelliment. Aquesta revisió destaca el paper neuroprotector dels polifenols com una de les estratègies més fàcils d'adoptar per disminuir els efectes de l'envelliment utilitzant la dieta.

Resumen

El desarrollo de la medicina y la tecnología ha favorecido el incremento de la proporción de población longeva a nivel mundial. Este contexto demográfico ha generado la necesidad de comprender mejor la fisiología del envejecimiento y, en particular, los cambios que ocurren a nivel cerebral, así como la motivación para encontrar estrategias encaminadas a prevenir, retrasar y atenuar sus consecuencias. Los mecanismos conocidos como estrés oxidativo y neuroinflamación, junto con la disminución de la concentración de antioxidantes debido a la edad a nivel cerebral, tienen un papel clave en el envejecimiento del cerebro. Dentro de este contexto, son numerosos los estudios que sugieren la administración de antioxidantes como estrategia para prevenir el declive cognitivo asociado al envejecimiento. Entre los antioxidantes presentes habitualmente en la dieta mediterránea destacan los polifenoles, los cuales han llamado la atención de la comunidad científica debido a sus propiedades como antioxidantes y antiinflamatorios, por medio de los cuales modulan diversos mecanismos celulares. Estas características les otorgan un elevado potencial neuroprotector y les convierten en candidatos dignos para prevenir los síntomas del envejecimiento. Esta revisión destaca el papel neuroprotector de los polifenoles como una de las estrategias más fáciles de adoptar para disminuir los efectos del envejecimiento utilizando la dieta.

1. Introducció

El desenvolupament de la medicina i la tecnologia ha afavorit l'increment de la proporció de població longeva arreu del món. La població envelleix a conseqüència de l'augment de l'esperança de vida i la disminució en la taxa de fecunditat. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), en el seu informe «World Population Prospects: The 2012 Revision», el 2050 la proporció de població mundial d'una edat superior a seixanta anys es duplicarà i passarà de l'11 al 22 per cent. Aquest context demogràfic ha generat la necessitat de comprendre millor la fisiologia de l'envelliment i, en particular, els canvis que experimenta el cervell durant l'envelliment, així com trobar estratègies encaminades a prevenir, endarrerir i atenuar-ne les conseqüències.

1.1. Com envelleix el cervell

L'envelliment és un procés fisiològic causat per un conjunt de mecanismes (López-Otín et al., 2013) que incrementen el risc de patir malalties neurodegeneratives. Del conjunt de mecanismes, destaquen fonamentalment l'estrès oxidatiu i la inflamació cerebral (Harman, 1956; Franceschi et al., 2000; Joseph et al., 2009), els quals s'influeixen entre si i afecten l'anatomia, la neuroquímica i la funcionalitat correcta del cervell, la qual cosa crea un estat general que contribueix al deteriorament cognitiu (Glisky, 2007; Esteban et al., 2010a, b; Moranta et al., 2014; Sarubbo et al., 2017a).

Alguns autors consideren que l'envelliment del cervell comença al voltant dels quaranta anys, quan ja s'hi produeixen modificacions morfològiques (Burke i Barnes, 2006) i funcionals. Les modificacions morfològiques més evidents són la pèrdua de pes del cervell i la reducció del volum cerebral, l'increment de l'espai de les circumvolucions i dels ventricles, així com alteracions vasculars. Les neurones també perden grandària. Encara que totes aquestes alteracions es poden considerar com a modificacions normals (habituals) en un cervell envellit, poden anar acompanyades de canvis en els processos de memòria (Hedden i Gabrieli, 2004), però que no impliquen necessàriament una patologia neurològica subjacent o indicis d'una demència incipient. De fet, a mesura que els individus envelleixen, molts aspectes del processament de la informació tornen menys eficients, com la velocitat de processament, la memòria de treball, la funció inhibidora o la memòria a llarg termini; mentre que altres aspectes de la funció cognitiva, com la memòria implícita i l'emmagatzematge de coneixements, són relativament resistents a modificacions durant aquest envelliment (Park i Reuter-Lorenz, 2009). Cal afegir que la memòria és la capacitat encarregada de registrar la informació, fixar-la i recuperar-la més endavant, valent-se de la percepció, l'atenció o la concentració. De vegades, problemes de percepció sensorial, de manca d'atenció i/o concentració fan que sembli que la memòria falli, però no necessàriament indica preludi de demència o afectació cognitiva (Sarter i Paolone, 2011).

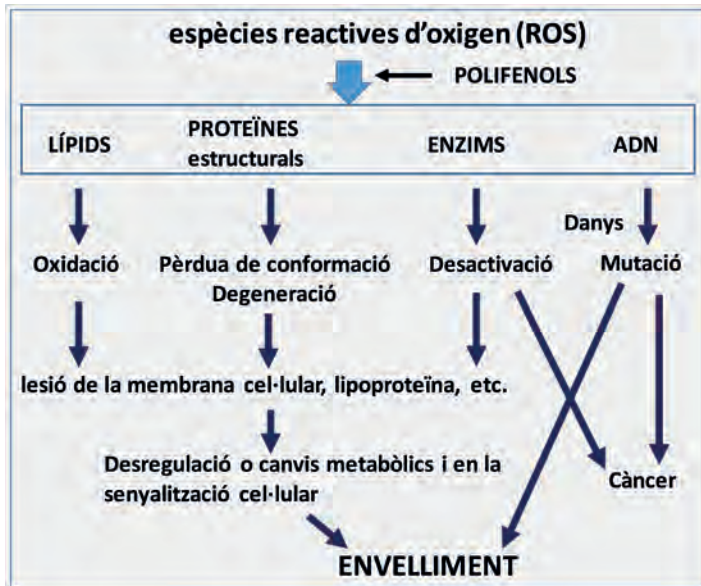
1.2. Causes principals de l'envelliment cerebral

S'han postulat més de 300 teories sobre l'envelliment (Medvedev, 1990). Encara que no es coneixen bé tots els mecanismes moleculars implicats en el procés d'envelliment, s'han assenyalat com a causes fonamentals l'estrès oxidatiu i un increment dels senyals proinflamatoris al cervell.

1.2.1. Estrès oxidatiu

La teoria de l'estrès oxidatiu o dels radicals lliures de l'envelliment la va establir Harman el 1956. Està relacionada amb el procés de respiració cel·lular, l'ús d'oxigen i la seva oxidació incompleta, que condueix a la formació d'espècies reactives d'oxigen (ROS) (Reiter et al., 2001). Aquestes ROS poden provocar alteracions en proteïnes, lípids i en l'àcid desoxiribonucleic (ADN), en un procés conegut com a estrès oxidatiu, el qual és considerat un dels causants del procés d'envelliment i que, fins i tot, pot causar la mort cel·lular (Alexeyev et al., 2004; figura 1). Si bé existeixen mecanismes de defensa contra aquest dany oxidatiu, basat principalment en enzims antioxidants especialitzats, la teoria de l'estrès oxidatiu proposa que l'envelliment és el resultat de l'augment de l'estrès oxidatiu sense els nivells adequats de defenses antioxidants (Harman, 1956), les quals també disminueixen a causa de l'estrès oxidatiu (Sohal et al., 1990a, b; Mariani et al., 2005).

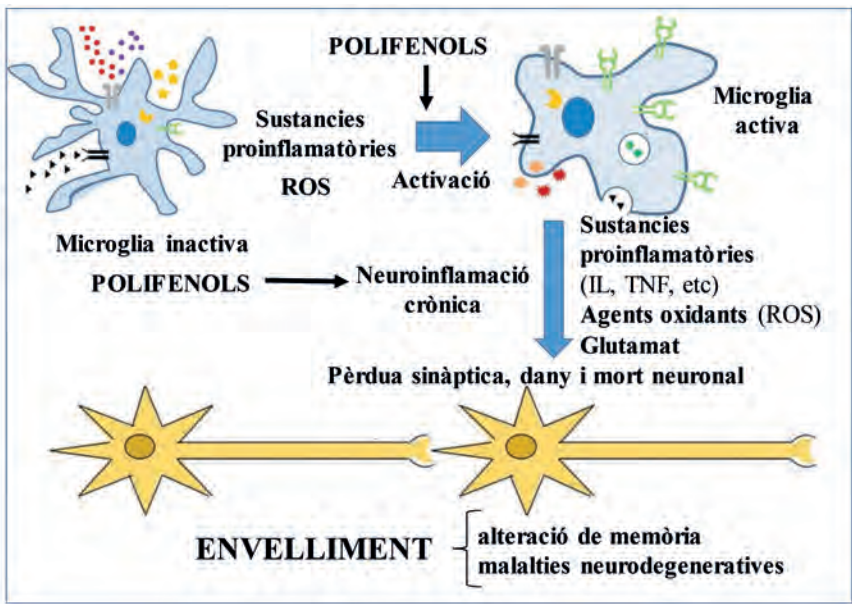
Figura 1 | *Dany oxidatiu per espècies reactives d'oxigen. Paper antioxidant dels polifenols*



1.2.2. Neuroinflamació

Durant l'envelliment també es produeix una alteració del sistema immune, que dona lloc a un increment crònic de baix nivell de l'estat inflamatori del cervell. La neuroinflamació consisteix en un estat reactiu del component immune en el sistema nerviós, provocat per efectors cel·lulars i efectors moleculars. En el cervell, a més de les neurones, trobam les cèl·lules de la neuròglia, entre les quals la micròglia té la funció de defensa enfront de l'agressió de patògens i d'altres factors exògens, promovent la reparació del teixit i facilitant l'homeòstasi al voltant de les neurones. No obstant això, l'activació descontrolada de la micròglia dona lloc a l'alliberació de factors proinflamatoris, com són les citocines (interleuquines, factor de necrosi tumoral (TNF- α)), les ROS i el glutamat (Gibbons i Dragunow, 2006; Takeuchi et al., 2006; Wang et al., 2006). Si aquesta situació es manté de manera crònica, pot provocar una pèrdua sinàptica, dany neuronal i, fins i tot, l'apoptosi de neurones, entre altres conseqüències (figura 2).

Figura 2 | *Neuroinflamació. Activació de la neuròglia.*
Paper antiinflamatori dels polifenols



L'estudi de la relació entre envelliment i neuroinflamació ha assolit rellevància els últims anys a causa de l'evidència de la seva vinculació amb l'alteració de processos de memòria en l'envelliment i en altres estats patològics del sistema nerviós, com

són algunes malalties neurodegeneratives (Rao et al., 2012; MacEwan, 2002). Hi ha estudis recents que vinculen la neuroinflamació amb diversos tipus de demència frontotemporal, la qual cosa suggereix que la neuroinflamació podria ser un factor més important del que es creia en el desenvolupament de la demència (Bevan-Jones et al., 2020).

2. Què podem fer per combatre l'efecte de l'envelliment sobre la nostra capacitat cognitiva?

El cervell s'ha construït al llarg d'un procés evolutiu, durant el qual s'han anat afegint circuits neuronals, i depèn molt dels estils de vida que desenvolupi l'individu (Mattson i Arumugam, 2018). Això vol dir que el cervell és una estructura plàstica que canvia al llarg de la vida com a resultat de la interacció amb el medi. Per tant, els individus poden prendre part activa en aquest procés adoptant certes mesures per envellir d'una manera més saludable (Murphy i Dias, 2014). Hi ha estructures del cervell altament sensibles al medi ambient i estil de vida, com, per exemple, l'hipocamp, que és una regió àmpliament coneguda per regular l'aprenentatge, la memòria i l'estat d'ànim (Mustroph et al., 2012; Bechara et al., 2013).

Entre les estratègies que podem adoptar fàcilment per intentar endarrerir l'envelliment cerebral, trobam les següents:

2.1. Estratègies per combatre l'estrès oxidatiu i la neuroinflamació. Administració de polifenols

El grup de Neurofisiologia de la Universitat dels Illes Balears (UIB) ha treballat àmpliament en l'estudi d'aquesta estratègia. Tal com hem comentat anteriorment, l'envelliment cerebral s'associa a un desequilibri progressiu entre les defenses antioxidants i les concentracions intracel·lulars de ROS (Reiter, 1998). A més, el declivi cognitiu que acompanya l'envelliment es correlaciona amb una disminució de la concentració d'antioxidants al cervell (Berr et al., 2000). En relació amb això, es va observar que hi ha certes molècules amb capacitat antioxidant que podrien protegir de l'envelliment (Reiter, 1998; Ramis et al. 2015a).

Hi ha nombrosos estudis que suggereixen que l'administració d'antioxidants com la vitamina E (Ramis et al. 2016), els àcids grassos omega-3 (Freitas et al., 2017) i altres molècules presents en fruites i verdures, com són els polifenols (Sarubbo et al., 2015, 2018a, 2019; Ramis et al., 2020), poden prevenir el declivi cognitiu i disminuir, per tant, el risc de patir malalties neurodegeneratives, gràcies a les seves propietats antioxidants i antiinflamatòries (Joseph et al., 2009; Ramis et al. 2015b, Sarubbo et al., 2017a, 2018b).

Des de final de segle passat, els polifenols han atret l'atenció de molts científics per les seves propietats com a antioxidants, antiinflamatoris i la seva capacitat de modular diversos mecanismes cel·lulars, característiques que els atorguen un elevat potencial neuroprotector i els converteixen en candidats dignes per prevenir els símptomes de l'envelliment (Pandey i Rizv, 2009). Polifenols com el resveratrol, la silimarina, quercetina, naringenina, catequina, entre d'altres, són compostos naturals presents en les plantes i aliments comunament consumits en la dieta mediterrània, com el raïm, les fruites vermelles o els cítrics, entre molts altres aliments (Scalbert et al., 2005; Spencer et al., 2008). Aquests compostos tenen la capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica i accedir al cervell, gràcies a la seva naturalesa liofílica (Abbott et al., 2010).

En aquest sentit, la pregunta clau és: els polifenols poden prevenir o endarrerir el deteriorament de la memòria, de la capacitat d'aprendre o de la coordinació motora, característics del procés d'envelliment cerebral? La resposta és afirmativa: els polifenols exerceixen nombroses propietats beneficioses que milloren la salut humana (Manach et al., 2005). Hi ha estudis del grup de Neurofisiologia de la UIB que han demostrat que polifenols com el resveratrol, la silimarina, la quercetina, la naringenina i la catequina preserven la cognició en rates velles, en milloren la memòria a curt termini, el treball espacial i la memòria episòdica, l'aprenentatge i la coordinació motora després de tractaments crònics de trenta dies amb aquests polifenols en dosis de 20 mg/kg per dia (Sarubbo et al., 2015, 2018a, b; Ramis et al., 2020).

Els polifenols tenen propietats antioxidant (Halliwell et al., 1997; Khurana et al., 2013) i antiinflamatòria (Rahman et al., 2006; Elumalai i Lakshmi, 2016), inclosa la inhibició d'enzims proinflamatoris i diverses vies de senyalització (vegeu les figures 1 i 2) (Sarubbo et al., 2018b). D'aquesta manera, ajuden a mantenir la massa cerebral (Smoliga et al., 2011), la integritat mitocondrial i a activar diverses vies implicades en la supervivència cel·lular (Moriya et al., 2011; Narita et al., 2011; Kim et al., 2004; Stangl et al., 2007; Yoon i Baek, 2005). En general, aquestes propietats semblen ser els punts clau dels efectes positius dels polifenols enfront de l'envelliment cerebral, la demència (Sarubbo et al., 2017 b) i en malalties neurodegeneratives, i han estat demostrats en models animals d'aquestes malalties i en humans, com la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson o la depressió (Sarubbo et al., 2017a).

Per tant, una alimentació adequada que contingui antioxidants, vitamines, minerals i carbohidrats (com la dieta mediterrània) no sols optimitzarà el rendiment mental, sinó que reduirà el risc de patir algun tipus de deteriorament cognitiu, ja que actuen com a neuroprotectors ajudant a combatre l'estrès oxidatiu i la neuroinflamació. No obstant això, queden per conèixer alguns punts conflictius en el seu ús terapèutic, com és la seva biodisponibilitat exacta, així com el disseny específic dels tractaments amb polifenols en humans.

2.2. Altres estratègies relacionades amb l'estil de vida saludable: practicar exercici físic moderat i qualitat del son

Tan l'exercici físic com l'entrenament cerebral afavoreixen i multipliquen les connexions entre neurones. És conegut que l'activitat física, social i emocional té un paper molt important en la salut del cervell i en la prevenció de moltes malalties neurodegeneratives, entre les quals l'Alzheimer (Khalsa, 2015; Guure et al., 2017) i Parkinson (Rafferty et al., 2017).

L'activitat física també pot revertir o atenuar la progressió de l'envelliment cerebral, ja que practicar-ne està associat a canvis vasculars, estructurals i moleculars que han demostrat que protegeixen enfront de l'envelliment cerebral, inclosa la reducció de la resistència a la insulina, la reducció de la inflamació i de l'estrès oxidatiu, factors contribueixen a la protecció cognitiva (Freitas et al., 2017). Practicar exercici físic de manera regular i moderada manté el cos en forma, prevé l'aparició de malalties que afecten el cervell (ex.: malalties coronàries), ajuda a la circulació sanguínia, al funcionament dels ronyons, destoxica, millora la capacitat respiratòria i oxigena també el cervell. Alguns estudis indiquen que la pràctica regular d'exercici millora a mitjà i llarg termini la consolidació de la memòria (Saadati et al., 2010). Per contra, la inactivitat física és un factor de risc important per a la demència (Yan et al., 2020). Aquestes millores associades a l'exercici físic han estat atribuïdes a augments en la plasticitat sinàptica en estructures com l'hipocamp (Wagner et al., 2017) i altres àrees cerebrals relacionades amb l'aprenentatge i la memòria (Duzel et al., 2016).

L'exercici i l'alimentació són aspectes complementaris de la regulació de l'equilibri energètic que han influït en l'evolució del cervell modern durant milers d'anys (Gómez-Pinilla i Tyagi, 2013). Algunes observacions posen de manifest un benefici de l'activitat física sobre la salut del cervell quan també se segueix una dieta saludable, com la mediterrània (Freitas et al., 2017; Jackson et al., 2016).

Per altra banda, davant la relació entre el son i el funcionament cognitiu en adults, una pregunta en el camp de l'envelliment cognitiu és si els canvis que es produeixen amb l'edat en la fisiologia del son afecten processos cognitius, com ara la consolidació de la memòria. La revisió de nombrosos estudis porta a suggerir que mantenir una bona qualitat del son, almenys en l'edat adulta i en la mitjana edat, promou un millor funcionament cognitiu i serveix per protegir contra la deterioració cognitiva relacionada amb l'edat (Scullin i Bliwise, 2015). La qualitat del son té un impacte en la salut física, mental i emocional. L'estat d'ànim en el moment de codificació de la memòria influeix en les característiques emocionals de la memòria i en la seva persistència. Es va observar en joves l'existència d'una influència diferenciada entre els diferents tipus d'ansietat i les queixes de memòria no vinculades al rendiment cognitiu real (Pellicer-Porcar et al., 2014).

Referències bibliogràfiques

Abbott, N., Patabendige, A., Dolman, D., Yusof, S. i Begley, D. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13-25.

Alexeyev, M., Ledoux, S. i Wilson, G. (2004). Mitochondrial DNA and aging. *Clinical Science*, 107(4), 355-364.

Bechara, R.G. i Kelly, A.M. (2013). Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats. *Behavioural Brain Research*, 245, 96-100.

Berr, C., Balansard, B., Arnaud, J., Roussel, AM i Alpérovitch, A. (2000). Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillessement Artériel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(10), 1285-1291.

Bevan-Jones, WR, Cope, TE, Jones, PS, Kaalund, SS, Passamonti, L. i Allinson, K. (et al.) (2020). Neuroinflammation and protein aggregation co-localize across the frontotemporal dementia spectrum. *Brain*, 143, 1010-1026.

Burke, S. i Barnes, C. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(1), 30-40.

Duzel, E., van Praag, H. i Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, 139(3), 662-673.

Elumalai, P. i Lakshmi, S. (2016). Role of quercetin benefits in neurodegeneration. *Advances in Neurobiology*, 12, 229-245.

Esteban, S., Garau, C., Aparicio, S., Moranta, D., Barceló, P., Fiol, MA i Rial, RV (2010a). Chronic melatonin treatment and its precursor L-tryptophan improve the monoaminergic neurotransmission and related behavior in the aged rat brain. *Journal of Pineal Research*, 48, 170-177.

Esteban, S., Garau, C., Aparicio, S., Moranta, D., Barceló, P., Ramis, M., Tresguerres, JAF i Rial, RV (2010b). Improving effects of long-term growth hormone treatment on monoaminergic neurotransmission and related behavioral tests in aged rats. *Rejuvenation Research*, 13(6), 707-716.

- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., de Luca, M. i Ottaviani, E. (et al.) (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 244-254.
- Freitas, HR, Ferreira, GDC, Trevenzoli, IH, Oliveira, KJ i de Melo, RA (2017). Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients*, 9(11), 1263.
- Gibbons, H. i Dragunow, M. (2006). Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide. *Brain Research*, 1084(1), 1-15.
- Glisky, EL (2007). Changes in cognitive function in human aging. *A Brain Aging: Models, Methods and Mechanisms*. Cap. 1. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.
- Gomez-Pinilla, F. i Tyagi, E. (2013). Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16(6), 726-733.
- Guure, CB, Ibrahim, NA, Adam, MB i Said, SM (2017). Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *BioMed Research International*, 9016924.
- Halliwel, B., Zentella, A., Gómez, E. i Kershenobich, D. (1997). Antioxidants and human disease: A general introduction. *Nutrition Reviews*, 55(1), S44-9.
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298-300.
- Hedden, T. i Gabrieli, J. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2), 87-96.
- Jackson, PA, Pialoux, V., Corbett, D., Drogos, L., Erickson, KI, Eskes, GA i Poulin, MJ (2016). Promoting brain health through exercise and diet in older adults: A physiological perspective. *The Journal of Physiology*, 594, 4485-4498.
- Joseph, J., Cole, G., Head, E. i Ingram, D. (2009). Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(41), 12795-12801.
- Khalsa, DS (2015). Stress, meditation, and Alzheimer's disease prevention: Where the evidence stands. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), 1-12

Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M. i Tai, T. (2013). Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients*, 5(10), 3779-3827.

Kim, HP, Son, KH, Chang, HW i Kang, SS (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of Pharmacological Sciences*, 96(3), 229-245.

López-Otín C., Blasco, MA, Partridge, L. i Serrano, M. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

MacEwan, D. (2002). TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cellular Signalling*, 14(6), 477-92.

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A. i Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 230S-242S.

Mariani, E., Polidori, M., Cherubini, A. i Mecocci, P. (2005). Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 827(1), 65-75.

Mattson, MP i Arumugam, TV (2018). Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metabolism*, 27(6), 1176-1199.

Medvedev, Z. (1990). An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 65(3), 375-398.

Moranta, D., Barceló, P., Aparicio, S., Garau, C., Sarubbo, F., Ramis, M., Nicolau, C. i Esteban, S. (2014). Intake of melatonin increases tryptophan hydroxylase type 1 activity in aged rats: Preliminary study. *Experimental Gerontology*, 49, 1-4.

Moriya, J., Chen, R., Yamakawa, J., Sasaki, K., Ishigaki, Y. i Takahashi, T. (2011). Resveratrol improves hippocampal atrophy in chronic fatigue mice by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(3), 354-359.

Murphy, T., Dias, GP i Thuret, S. (2014). Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: Mind the gap. *Neural Plasticity*, 2014(2), 563160.

Mustroph, ML, Chen, S., Desai, SC, Cay, EB, DeYoung, EK i Rhodes, JS (2012). Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocam-

pal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. *Neuroscience*, 219, 62-71.

Narita, K., Hisamoto, M., Okuda, T. i Takeda, S. (2011). Differential neuroprotective activity of two different grape seed extracts. *PLoS One*, 6(1), e14575.

Pandey, K. i Rizv, S. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270-278.

Park, DC i Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173-196.

Pellicer-Porcar, O., Mirete-Fructuoso, M., Molina-Rodríguez, S. i Soto-Amaya, J. (2014). Quejas subjetivas de memoria en adultos jóvenes: influencia del estado emocional. *Revista de Neurología*, 59, 543-550.

Rafferty, MR, Schmidt, PN, Luo, ST, Li, K., Marras, C., Davis, TL, Guttman, M., Cubillos, F. i Simuni, T. (2017). Regular exercise, quality of life, and mobility in Parkinson's disease: A longitudinal analysis of National Parkinson Foundation quality improvement initiative data. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, 193-202.

Rahman, I., Biswas, SK i Kirkham, PA (2006). Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical Pharmacology*, 72(11), 1439-1452.

Ramis, MR, Esteban, S., Miralles, A., Tan, DX i Reiter, RJ (2015a). Protective effects of melatonin and mitochondria-targeted antioxidants against oxidative stress: A review. *Current Medicinal Chemistry*, 22(22), 2690-2711.

Ramis, MR, Esteban, S., Miralles, A., Tan, DX i Reiter, RJ (2015b). Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mechanisms of Ageing and Development*, 146, 28-41.

Ramis, MR, Sarubbo, F., Tejada, S., Jiménez, M., Esteban, S., Miralles, A. i Moranta, D. (2020). Chronic polyphenon-60 or catechin treatments increase brain monoamines synthesis and hippocampal SIRT1 levels improving cognition in aged rats. *Nutrients*, 12(2), 326.

Ramis, MR, Sarubbo, F., Terrasa, JL, Moranta, D., Aparicio, S., Miralles, A. i Esteban, S. (2016). Chronic α -tocopherol increases central monoamines synthesis and improves cognitive and motor abilities in old rats. *Rejuvenation Research*, 19(2), 159-171.

Rao, J., Kellom, M., Kim, H., Rapoport, S. i Reese, E. (2012). Neuroinflammation and synaptic loss. *Neurochemical Research*, 37, 903-910.

Reiter, R. (1998). Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Progress in Neurobiology*, 56(3), 359-384.

Reiter, R., Acuña-Castroviejo, D., Tan, D. i Burkhardt, S. (2001). Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939, 200-215.

Saadati, H., Babri, S., Ahmadiasl, N. i Mashhadi, M. (2010). Effects of exercise on memory consolidation and retrieval of passive avoidance learning in young male rats. *Asian Journal of Sports Medicine*, 1(3), 137-142.

Sarter, M. i Paolone, G. (2011). Deficits in attentional control: Cholinergic mechanisms and circuitry-based treatment approaches. *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 825-835.

Sarubbo, F., Miralles, A., Moranta, D. i Esteban, S. (2017b). Dietary polyphenols as promising molecules to prevent dementia. Openaccess e-books (ed.). *Dementia: Advances and Treatment*, 1-29.

Sarubbo, F., Esteban, S., Miralles, A. i Moranta, D. (2018b). Effects of resveratrol and other polyphenols on Sirt1: Relevance to brain function during aging. *Current Neuropharmacology*, 16(2), 126-136.

Sarubbo, F., Moranta, D., Asensio, V., Miralles, A. i Esteban, S. (2017a). Effects of resveratrol and other polyphenols on the most common brain age-related diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 24(38), 4245-4266.

Sarubbo, F., Ramis, M., Aparicio, S., Ruiz, L., Esteban, S., Miralles, A. i Moranta, D. (2015). Improving effect of long-term resveratrol treatment on central monoamines synthesis and cognition in aged rats. *Age*, 37(3), 9777.

Sarubbo, F., Ramis, MR, Kienzer, C., Aparicio, S., Esteban, S., Miralles, A. i Moranta, D. (2018a). Chronic silymarin, quercetin and naringenin treatments increase monoamines synthesis and hippocampal SIRT1 levels improving cognition in aged rats. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13, 24-38.

Sarubbo, F., Tejada, S., Esteban, S., Jiménez, M. i Moranta, D. (2019). Aging: oxidative stress and dietary antioxidants, 2 edition. A *Resveratrol, SIRT1, oxidative stress and brain aging*. Cap. 43, Preedy & Patel.

Scalbert, A., Johnson, I. i Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 215S-75.

Scullin, MK i Bliwise, DL (2015). Sleep, cognition and normal aging: Integrating a half-century of multidisciplinary research. *Perspectives on Psychological Science*, 10(1), 97-137.

Smoliga, J., Baur, J. i Hausenblas, H. (2011). Resveratrol and health: A comprehensive review of human clinical trials. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(8), 1129-1141.

Sohal, R., Arnold, L. i Orr, W. (1990a). Effect of age on superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, inorganic peroxides, TBA-reactive material, GSH/GSSG, NADPH/NADP⁺ and NADH/NAD⁺ in *Drosophila melanogaster*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 56(3), 223-235.

Sohal, R., Arnold, L. i Sohal, B. (1990b). Age-related changes in antioxidant enzymes and prooxidant generation in tissues of the rat with special reference to parameters in two insect species. *Free Radical Biology and Medicine*, 9(6), 495-500.

Spencer, J., Abd, EL, Mohsen, M., Minihane, A. i Mathers, J. (2008). Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *British Journal Nutrition*, 99(1), 12-22.

Stangl, V., Dreger, H., Stangl, K. i Lorenz, M. (2007). Molecular targets of tea polyphenols in the cardiovascular system. *Cardiovasc Research*, 73(2), 348-58.

Takeuchi, H., Jin, S., Wang, J., Zhang, G., Kawanokuchi, J., Kuno, R. i Suzumura, A. (2006). Tumor necrosis factor- α induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *Journal of Biological Chemistry*, 281(30), 21362-21368.

Wagner, G., Herbsleb, M., de la Cruz, F., Schumann, A., Köhler, S., Puta, C., Gabriel, HW, Reichenbach, JR i Bär, KJ (2017). Changes in fMRI activation in anterior hippocampus and motor cortex during memory retrieval after an intense exercise intervention. *Biological Psychology*, 124, 65-78.

Wang, J., Wen, L., Huang, Y., Chen, Y. i Ku, M. (2006). Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Current Pharmaceutical Design*, 12, 3521-3533.

Yan, S., Fu, W., Wang, C., Mao, J., Liu, B., Li, Zou. i Lv, C. (2020). Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry, 10*, 112.

Yoon, J. i Baek, S. (2005). Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Medical Journal, 46*(5), 585-596.

Autors

SUSANA ESTEBAN VALDÉS

Madrid (1960). Llicenciada en Biologia (1983) per la Universitat de Granada i doctora (1987) en Ciències (secció de Biologia) per la Universitat de les Illes Balears. Des de 2011 és catedràtica d'universitat de l'àrea de coneixement de Fisiologia, del Departament de Biologia de la UIB. És investigadora principal del grup de recerca en Neurofisiologia, del Departament de Biologia, i col·laboradora del grup de recerca en Neurofarmacologia (UIB-IUNICS-IdISBa). Ha participat en diverses línies d'investigació en neurofisiologia. Al 2002 va emprendre diversos treballs d'investigació en l'àmbit de l'envelliment cerebral com a investigadora principal d'un projecte del Ministeri d'Educació i Cultura. En aquest camp, ha dirigit tres tesis doctorals (una amb pròxima data de defensa) i set treballs de fi de màster, a més de diversos treballs de fi de grau. És coautora de tres capítols de llibre i de devers disset articles científics internacionals d'àmplia difusió en l'àmbit de l'envelliment i de les estratègies neuroprotectores dirigides a prevenir els dèficits cognitius que l'acompanyen.

DAVID MORANTA MESQUIDA

Palma (1977). Llicenciat en Biologia, llicenciat en Bioquímica i doctor en Biologia per la Universitat de les Illes Balears. Actualment, és professor contractat doctor interí del Departament de Biologia de la Universitat de les Illes Balears, associat a l'àrea de Fisiologia d'aquest departament. Els darrers anys, ha participat en la investigació realitzada pel grup de Neurofisiologia de la Universitat de les Illes Balears, relacionada amb l'anàlisi dels mecanismes moleculars responsables de les propietats neuroprotectores de diverses teràpies que han demostrat que endarrereixen l'envelliment cerebral, centrant-se principalment en el paper de l'estrès oxidatiu i els processos neuroinflamatoris.

MARGALIDA ROSA RAMIS ESCUDERO

Binissalem (1987). Llicenciada en Biologia (2010) per la Universitat de les Illes Balears. Duu a terme la seva investigació amb el grup de Neurofisiologia de la Universitat de les Illes Balears, relacionada amb l'estudi dels mecanismes implicats en diverses teràpies dirigides a la prevenció de l'envelliment cerebral i que han demostrat que endarrereixen el deteriorament cognitiu. Ha dut a terme aquesta investigació mitjançant una beca predoctoral de formació del professorat del Ministeri d'Educació. Pròximament,

defensarà la tesi doctoral. Ha assistit a diversos congressos internacionals i és autora de devers onze publicacions científiques internacionals d'àmplia difusió en l'àmbit de l'envelliment cerebral i les estratègies neuroprotectores per prevenir els dèficits cognitius que l'acompanyen.

MANUEL JIMÉNEZ GARCÍA

Palma (1994). Llicenciat en Biologia (2017) per la Universitat de les Illes Balears i màster en Neurociències (2019) per la Universitat de les Illes Balears. Duu a terme la seva investigació amb el grup de Neurofisiologia de la Universitat de les Illes Balears, relacionada amb l'anàlisi dels mecanismes moleculars responsables de les propietats neuroprotectores de diverses teràpies que han demostrat que endarrereixen l'envelliment cerebral, centrant-se principalment en el paper dels processos neuroinflamatoris i de l'estrès oxidatiu. És coautor d'algunes publicacions científiques internacionals en l'àmbit de l'envelliment cerebral i de les estratègies neuroprotectores per prevenir els dèficits cognitius que l'acompanyen. Recentment, ha estat beneficiari d'una beca del Fòrum per a la Investigació de la Cervesa per continuar la seva activitat investigadora.

ANTONI MIRALLES SOCIAS

Palma (1957). Llicenciat en Ciències (secció de Química) i doctor en Ciències (secció de Biologia) per la Universitat de les Illes Balears. Actualment, és catedràtic d'universitat de l'àrea de coneixement de Biologia Cel·lular al Departament de Biologia de la UIB. És investigador del grup de recerca de Neurofisiologia del Departament de Biologia i col·laborador del grup de recerca de Neurofarmacologia (UIB-IUNICS-IdISBa). Ha participat en diverses línies d'investigació en l'àmbit de la neurobiologia. Durant el període 1990-2004, va participar en la caracterització farmacològica i molecular dels receptors d'imidazolines i l'estudi dels mecanismes de modulació farmacològica i fisiopatològica de neuroreceptors i proteïnes de senyalització per a antidepressius i opiacis. En el període 2004-2017, la relació de les proteïnes apoptòtiques, en particular, la via de senyalització del receptor Fas/FADD, les accions antiapoptòtiques mediatitzades per la forma fosforilada de FADD, en relació amb els mecanismes d'acció d'opiacis i d'altres drogues d'abús, han centrat part del seu interès. A més, els últims vuit anys ha col·laborat, com a membre el grup de Neurofisiologia de la UIB, en l'estudi de diverses estratègies neuroprotectores de l'envelliment cerebral en models animals.

SILVIA TEJADA GAVELA

Palma (1978). Biòloga i bioquímica des de l'any 2001 (Universitat de les Illes Balears) i doctora (2010) en Ciències Mèdiques Bàsiques, amb menció europea. Actualment, és professora contractada doctora de l'àrea de Fisiologia del Departament de Biologia de la UIB. És coautora de nombroses publicacions científiques internacionals en l'àmbit de les neurociències. Durant els darrers anys, ha participat en la investigació realitzada pel grup de Neurofisiologia de la Universitat de les Illes Balears relacionada amb l'anàlisi dels mecanismes moleculars responsables de les propietats neuroprotectores de diverses teràpies que han demostrat que endarrereixen l'envelliment cerebral, centrant-se principalment en el paper de l'estrès oxidatiu.

FIORELLA SARUBBO

Itàlia (1988). Llicenciada en Biologia i doctora en Neurociències per la Universitat de les Illes Balears. Actualment, és la responsable de la Unitat de Recerca de l'Hospital Universitari Son Llàtzer i membre de la comissió de recerca del mateix hospital. Ha fet la tesi doctoral amb el grup de Neurofisiologia sobre els mecanismes moleculars i neuroquímics implicats en l'envelliment cerebral i la seva correlació amb la deterioració de les capacitats cognitives, així com en l'estudi d'estratègies neuroprotectores basades en l'ús de molècules naturals, com els polifenols, per prevenir l'envelliment cerebral. Va obtenir una beca postdoctoral de la International Brain Organization per dur a terme un estudi sobre la neurogènesi adulta a l'Institut de Patologia General la Facultat de Medicina de la Universitat Catòlica del Sagrat Cor (Roma).