

# ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y NUTRIGENÓMICA EN AMÉRICA LATINA



**REDLAMI**  
RED LATINOAMERICANA  
DE NEUROPROTECCIÓN  
Y NUTRIGENÓMICA







Presidencia  
Uruguay



AUCI  
AGENCIA URUGUAYA  
DE COOPERACION  
INTERNACIONAL



FONDO  
URUGUAY  
MEXICO



Relaciones Exteriores

Secretaría de Relaciones Exteriores



AMEXCID  
AGENCIA MEXICANA DE COOPERACION  
INTERNACIONAL PARA EL DESARROLLO



**REDLAM**  
RED LATINOAMERICANA  
DE NEUROPROTECCIÓN  
Y NUTRIGENÓMICA



Ministerio  
de Educación  
y Cultura



IIBCE  
INSTITUTO INTERAMERICANO  
DE BIOQUIMICA Y NUTRICION



UNIVERSIDAD  
DE LA REPUBLICA  
URUGUAY



Tecnológico  
de Monterrey



Universidad  
Autónoma de  
Baja California



UNIVERSIDAD DE CHILE  
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

El presente material ha sido elaborado con la asistencia de los Gobiernos de México y Uruguay. El contenido del mismo es responsabilidad exclusiva del proyecto “Fortalecimiento e intercambio de capacidades para avanzar en la protección de enfermedades neurodegenerativas (cooperación triangular con Chile)” y en ningún caso debe considerarse que refleja los puntos de vista del Gobierno de México, ni del Gobierno de Uruguay, así como tampoco de la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo, ni de la Agencia Uruguaya de Cooperación Internacional

#### **COORDINACIÓN CIENTÍFICA**

Silvia Olivera-Bravo

Carmen Bolatto Pereira

Ana Alejandra Ramírez

Rocío Alejandra Chávez-Santoscoy

Nicolás Tobar

#### **EDITOR LITERARIO**

Leo Lagos

#### **CORRECCIÓN**

Ignacio Silva Calvi

#### **DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN**

Mauricio Cerrí Fassio

#### **ILUSTRACIÓN DE CAPÍTULOS**

#### **Y PORTADA**

Mauricio Cerrí Fassio

\*diseño, entradas IA y edición

Versión digital

**ISBN 978-9974-36-588-9**

Esta publicación se terminó de imprimir en junio de 2025 en los talleres gráficos de la empresa Mastergraf.

# PRÓLOGO

---

Rafael Radi

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto diverso de patologías que afectan al sistema nervioso habitualmente en forma crónica, progresiva e irreversible. Estas enfermedades se asocian habitualmente a la muerte de neuronas y alteraciones en células gliales y otros tipos celulares y pueden acompañarse de procesos inflamatorios de bajo grado que sostienen y agravan el curso evolutivo. La patología neurodegenerativa puede afectar tanto funciones cognitivas superiores como funciones motoras, sensoriales y sensitivas. Muy notablemente se destacan por su incidencia la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson en el ámbito de alteraciones primarias de las funciones cognitivas y motoras, respectivamente. Las causas de estas patologías son múltiples y no siempre bien determinadas, con contribución de factores genéticos y ambientales y asociados al proceso de envejecimiento. En este último sentido, el envejecimiento cerebral, en particular, y del sistema nervioso, en general, representan condiciones que subyacen a trayectorias evolutivas conducentes a enfermedades neurodegenerativas.

Los fenómenos de envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas han aumentado su incidencia e impacto en América Latina siguiendo una tendencia global (1, 2). En un contexto de aumento

sostenido de la expectativa de vida observado a partir del siglo XX, se han hecho más obvios fenómenos de disminución no patológica de la función cerebral que pueden hacerse clínicamente evidentes en el entorno de los 60-70 años, y que determinan condiciones que afectan la calidad de vida, entre otras, el denominado deterioro cognitivo mínimo. Esta última condición puede ser el preámbulo para el desarrollo de una patología neurodegenerativa conectada a la demencia como el Alzheimer. Superpuestos a la carga genética propia y el proceso biológico de envejecimiento cerebral, fenómenos vinculados a la contaminación ambiental y el uso de drogas pueden lesionar el sistema nervioso central y promover patología neurodegenerativa como el Parkinson. Estas consideraciones sirven a título de ejemplos para sustentar por qué es necesario proveer de estrategias preventivas y/o terapéuticas de protección al sistema nervioso (neuroprotección) para que las trayectorias de envejecimiento cerebral sean lo más saludables posible y también para prevenir enlentecer o mitigar el desarrollo de patologías neurodegenerativas.

Uno de los abordajes científicos con mayor énfasis en los últimos años con relación a la neuroprotección ha sido la caracterización del rol de la alimentación en estos procesos.

Se ha avanzado tanto en la constatación de regímenes alimentarios que promueven la salud cerebral, así también como el descubrimiento e identificación de compuestos bioactivos provenientes de los alimentos que pueden jugar un rol muy importante de neuroprotección. Estos abordajes se han extendido al aislamiento, caracterización química y efectos biológicos de otros compuestos provenientes de fuentes naturales que podrían servir como sustancias neuroprotectoras. Se ha hecho claro que hay un enorme número de componentes de la alimentación cuya función biológica eventual no está establecida (3), incluyendo una familia muy diversa de compuestos como los flavonoides de potencial acción neuroprotectora (4).

Los procesos neurodegenerativos habitualmente son multifactoriales, con un conjunto de procesos genéticos, bioquímicos, metabólicos y celulares que contribuyen al desarrollo de la patología. En ese sentido, es muy importante resaltar la relevancia que la regulación de la expresión génica y su impacto en la homeostasis celular en neuronas y células del sistema nervioso puedan brindar en términos de neuroprotección. En los últimos años se ha observado que componentes de la alimentación pueden modular respuestas celulares que tienden a preservar la función neural y a disminuir los fenómenos inflamatorios del sistema nervioso. Este enfoque ha sido posible mediante el desarrollo de la nutrigenómica, disciplina que estudia la influencia de la nutrición y componentes de la alimentación sobre la expresión génica y su impacto sobre el proceso salud-enfermedad.

Dentro de los procesos moleculares y celulares vinculados al envejecimiento cerebral y la neurodegeneración y que deben ser controlados para proveer neuroprotección se incluyen disfunción mitocondrial y pérdida de la proteostasis a nivel neuronal, la activación aberrante del astrocito, la sobreactivación de microglía y la disfunción endotelial, entre otros. El avance del conocimiento con relación a los procesos moleculares que subyacen y marcan los procesos de envejecimiento y degenerativos en células y tejidos humanos ha sido reportado en forma integrada recientemente (5) y propicia la concepción de nuevas estrategias de neuroprotección.

A nivel fisiológico, un aspecto de particular importancia es reconocer que el cerebro consume alrededor del 20% del oxígeno total que ingresa a nuestro organismo, pero representa nada más que el 2% del peso corporal, lo que deja en evidencia la importancia de la bioenergética cerebral. Asimismo, funciones como el acoplamiento neurovascular pueden estar comprometidas en la patología neurodegenerativa tanto a través de la aparición de procesos inflamatorios como del estrés oxidativo. Todo este panorama, a su vez, está influido por el componente genético del individuo y por mediadores que surgen a través del denominado eje intestino-cerebro; en este último punto, la interacción de los alimentos con la microbiota intestinal y la propia pared intestinal modulan procesos inflamatorios a distancia. El tipo de alimentos y de microbiota participan conjuntamente y de forma compleja en estos procesos, influyendo en la fisiología y en las trayectorias evolutivas del sistema nervioso, mucho de lo cual resta por definir y descubrir.

Todos estos elementos introductorios se plantean para hacer notoria la necesidad de realizar investigaciones de rigor y con una mirada interdisciplinaria para avanzar hacia el desarrollo de estrategias racionales, seguras y efectivas de neuroprotección. En particular, la riqueza de América Latina como continente productor de alimentos y la rica biodiversidad de su mundo vegetal dan una oportunidad única para conectar conocimientos químicos y bioquímicos con su traslación e impacto a la salud del sistema nervioso.

Los nuevos paradigmas de entendimiento de los procesos neurodegenerativos y las posibilidades de neuroprotección a través de componentes de la alimentación se acompañan del desarrollo y disponibilidad de modelos experimentales, el acceso a estudios en muestras humanas y ensayos clínicos, la posibilidad de secuenciación génica, el estudio de fenómenos epigenéticos, la irrupción de técnicas analíticas de alto rendimiento como la espectrometría de masa, la neuroimagenología de precisión y el avance de la bioinformática e inteligencia artificial. Estas tecnologías y abordajes pueden implicar la generación de grandes volúmenes de datos, lo que a su vez requerirá capacidad adecuada de procesamiento y análisis para generar nuevo conocimiento integrado a bases de datos y enfoques a nivel internacional. Estos procesos de descubrimiento deben necesariamente acompañarse con la formación de nuevas generaciones de científicos y técnicos mediante el necesario apoyo institucional. De esta forma irán aumentando las oportunidades para interrogar sobre el posible efecto de componentes de la alimentación y su interacción con el microbioma sobre la expresión génica en el tejido nervioso y su

vinculación con fenómenos de neuroprotección. Las investigaciones realizadas en este sentido deben llevarse adelante con los máximos estándares de calidad, transitando desde modelos celulares y preclínicos validados hasta la exploración clínica, siguiendo las normas éticas para la investigación en humanos.

El libro planteado es un esfuerzo muy loable para ir generando redes de colaboración a nivel regional e internacional, propiciando diálogos interdisciplinarios entre institutos y programas nacionales de investigación con una mirada continental, conectando distintas disciplinas de conocimiento con asuntos de gran relevancia para la salud pública. No solamente los problemas de investigación, el enfoque y los estudios aquí presentados tienen un impacto posible para la industria de la alimentación, sino que también pueden trasladarse a la industria farmacéutica a través de desarrollos nutraceuticos que sean transferidos a la nutrición y medicina humanas. La obra está organizada en varias secciones que cubren aspectos que van desde el concepto de salud cerebral, impacto de los alimentos en el proceso salud-enfermedad, el papel de la microbiota, la genómica nutricional y los propios aportes al conocimiento científico del área generado por diferentes grupos de investigación de América Latina. La publicación refleja aportes de varios países de América Latina, tanto de sus universidades como de institutos de investigación, y propicia de una forma estructurada y abierta el desarrollo de una red de conocimiento continental en el área y en diálogo con las redes internacionales de conocimiento.

En suma, destaco el esfuerzo aquí presentado para estimular la investigación científica y su transferencia en un aspecto central de la salud humana como es la promoción del envejecimiento cerebral saludable y la prevención y mitigación de fenómenos neurodegenerativos. Este es un tema principal a considerar en el desarrollo de sociedades con expectativa de vida creciente y que conlleva impactos previsibles en los sistemas de salud, de cuidados y de seguridad social. Vaya mi reconocimiento y aliento a los coordinadores y a los autores de la obra en un tema de importancia biomédica creciente; el desafío científico planteado y su relevancia para nuestras poblaciones abren oportunidades para nuestra región y promueven el desarrollo de capacidades científicas necesarias y propias en conexión con los sistemas de salud.

---

#### Referencias

1. Rodríguez Salgado AM, Acosta I, Kim DJ, Zitser J, Sosa AL, Acosta D, Jiménez-Velásquez IZ, Guerra M, Salas A, Valvuerdi A, Llibre-Guerra JC, Jeyachandran C, Contreras RL, Hesse H, Tanner C, Llibre Rodríguez JJ, Prina M, Llibre-Guerra JJ. "Prevalence and impact of neuropsychiatric symptoms in normal aging and neurodegenerative syndromes: A population-based study from Latin America". *Alzheimers Dement.* 19 (12): 5730-5741 (2023).
2. Kim DJ, Isidro-Pérez AL, Doering M, Llibre-Rodríguez JJ, Acosta I, Rodríguez Salgado AM, Pinilla-Monsalve GD, Tanner C, Llibre-Guerra JJ, Prina M. "Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Latin America: A Meta-Analysis". *Mov Disord.* 39 (1): 105-118 (2024).
3. Barabási AL, Menichetti G y Loscalzo J. "The unmapped chemical complexity of our diet". *Nature Food.* 1: 33-37 (2020).
4. Roy KK, Mehta DK y Das R. "Reevaluating Alzheimer's disease treatment: Can phytochemicals bridge the therapeutic Gap?". *Neuroscience.* 575: 1-18 (2025).
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. "Hallmarks of aging: An expanding universe". *Cell.* 186 (2): 243-278 (2023).

# SUMARIO

- 03 PRÓLOGO  
Rafael Radi

## SALUD CEREBRAL Y POLÍTICA

- 12 SALUD CEREBRAL EN AMÉRICA LATINA:  
LA NECESIDAD DE UN SABER REGIONAL  
Silvia Olivera-Bravo
- 16 DEL LABORATORIO A LAS POLÍTICAS:  
CONSTRUYENDO ALIANZAS PARA LA NEUROPROTECCIÓN  
Carlo A. Altamirano Allende

## ALIMENTACIÓN Y SALUD CEREBRAL

- 20 ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:  
UNA VISIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE *UNA SALUD*  
Pablo Zunino
- 23 INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN LAS  
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
Diego Querzè
- 29 DIETA COMO HERRAMIENTA NEUROTERAPÉUTICA  
Violeta Rios-Escalante, María Claudia Espinel-Bermúdez y  
Xóchitl Trujillo
- 33 NUTRICIÓN INTELIGENTE: ALIMENTOS LATINOAMERICANOS CON  
BENEFICIOS NEUROPROTECTORES  
Ana Alejandra Ramírez Rodríguez
- 37 COMPUESTOS BIOACTIVOS: AGENTES NEUROPROTECTORES PARA  
UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE  
Cecilia Chavarría y Adrián Aicardo
- 41 EL IMPACTO DE LOS FLAVONOIDES EN LA NEUROPROTECCIÓN: UN  
ENFOQUE DESDE LAS PLANTAS ENDÉMICAS EN AMÉRICA LATINA  
Aldo Leyva Soto

## MICROBIOTA: EL INVITADO DE ÚLTIMA HORA

- 45 UN VÍNCULO INESPERADO: CUIDAR TU MICROBIOTA INTESTINAL PARA PROTEGER TU MENTE  
Francisca Baroffio y Silvia Olivera-Bravo
- 49 LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU IMPACTO EN LA SALUD: DEL INTESTINO AL CEREBRO  
Gonzalo Jorquera Olave

## NUTRIGENÓMICA

- 54 GENÓMICA NUTRICIONAL  
Beatriz Sánchez Calvo
- 57 LA NUTRIGENÓMICA Y EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES PARA LA SALUD NEURONAL: PREVENCIÓN DEL ALZHEIMER Y EL PARKINSON  
Rocío Alejandra Chávez Santoscoy
- 61 SUSTANCIAS BIOACTIVAS DE LA BIODIVERSIDAD Y NEUROPROTECCIÓN: UN ENFOQUE DESDE LA NUTRIGENÓMICA Y LA SALUD CEREBRAL  
Elizabeth A. F. S. Torres
- 65 USO DE HERRAMIENTAS ÓMICAS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN AMÉRICA LATINA: DE LOS PRODUCTOS NATURALES A LA NEUROPROTECCIÓN  
Rodrigo Pulgar Tejo
- 69 ALIMENTÓNICA: HERRAMIENTA PARA EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES Y SU IMPACTO EN LA SALUD HUMANA  
Marco A. Lazo-Vélez

## CONOCIMIENTO GENERADO EN AMÉRICA LATINA

- 73 ÁCIDOS GRASOS NITRADOS: NUEVOS MARCADORES DE CALIDAD DEL ACEITE DE OLIVA  
Homero Rubbo, Mauricio Mastrogiovanni, Andrés Trostchansky y Beatriz Sánchez-Calvo

- 77 LA PEQUEÑA GRAN ALIADA DE LA NEUROCIENCIA:  
¿POR QUÉ *Drosophila melanogaster* ES UN MODELO CLAVE?  
Carmen Bolatto Pereira y Nicolás Tobar Bächler
- 82 MECANISMOS NEUROPROTECTORES DE PRODUCTOS NATURALES  
EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ENFOQUE EN LA  
SUMOILACIÓN DE PROTEÍNAS  
Letícia Yoshitome Queiroz y Helena Cimarosti
- 86 *Drosophila melanogaster*: ALAS PARA LA INVESTIGACIÓN ALIMENTARIA  
Y NUTRICIONAL VINCULADA A LA NEUROPROTECCIÓN  
Carmen Bolatto Pereira y Nicolás Tobar Bächler
- 91 ENFERMEDAD DE PARKINSON: CUANDO UNA PROTEÍNA MAL  
PLEGADA CAUSA PROBLEMAS EN EL CEREBRO  
Rosa E. Mares Alejandre y Marco A. Ramos-Ibarra
- 93 DE LAS PLANTAS AL CEREBRO: POTENCIAL NEUROPROTECTOR DE LA  
QUERCETINA, EL CANNABIDIOL Y LA *N,N*-DIMETILTRIPTAMINA  
Carolina Echeverry, Mariana Pazos y Giselle Prunell
- 97 EFECTOS Y MECANISMOS NEUROPROTECTORES DEL  
POLIFENOL AGATISFLAVONA PURIFICADO DE LA PLANTA  
BRASILEÑA *Poincianella pyramidalis*  
Silvia Lima Costa
- 102 NUEVOS HORIZONTES PARA UNA ANTIGUA ESPECIA: EL IMPACTO  
TERAPÉUTICO DE LA CURCUMINA EN EL TRATAMIENTO DE  
CHARCOT-MARIE-TOOTH  
Lucía Vázquez Alberdi, Mariana Martínez Barreiro, Carlos Negreira,  
Javier Brum, Juan Pablo Damián, Miguel Calero y Alejandra Kun
- 107 PROYECTO oriGen PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA Y  
EPIDEMIOLOGICA  
José Alberto Ramírez Vega, Rocío Ortiz López,  
Cuitláhuac Ruiz Matus, Rocío Alejandra Chávez Santoscoy,  
Víctor Manuel Treviño Alvarado y Pablo Antonio Kuri Morales





# **SALUD CEREBRAL Y POLÍTICA**

# SALUD CEREBRAL EN AMÉRICA LATINA: LA NECESIDAD DE UN SABER REGIONAL

---

Silvia Olivera-Bravo

## SALUD CEREBRAL

El cerebro controla y regula nuestras percepciones, pensamientos, respuestas, emociones y movimientos, es decir, es parte del sistema que permite que nos comuniquemos y respondamos a nuestro interior y al mundo que nos rodea. Para mantener esas funciones, el cerebro debe estar sano.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud cerebral como “el estado de funcionamiento del cerebro en lo cognitivo, sensorial, socioemocional, conductual y motor, que permite a una persona alcanzar su máximo potencial a lo largo de la vida, independientemente de la presencia o ausencia de trastornos”. Por tanto, la salud cerebral puede concebirse como el funcionamiento óptimo del cerebro en todos sus aspectos, lo que permite mantener las capacidades funcionales y cognitivas, el bienestar emocional y la resiliencia a lo largo de la vida. Este concepto tiene una visión integradora del ser humano y permite entender que

la salud cerebral contiene/abarca la salud mental (“un estado de bienestar mental que permite a las personas afrontar las tensiones de la vida, desarrollar sus capacidades, aprender y trabajar bien, y contribuir a su comunidad”, según la OMS) y podría conceptualizarse como la salud mental y la salud cognitiva a lo largo de la vida.

La salud cerebral es uno de los objetivos sanitarios mundiales de primera prioridad, el cual resulta cada vez más difícil de alcanzar debido al crecimiento de las enfermedades mentales y las asociadas a la edad avanzada (enfermedades neurodegenerativas).

## ENFERMEDAD CEREBRAL

Las enfermedades mentales afectan el pensamiento, los sentimientos, el estado de ánimo o el comportamiento. Estas enfermedades son influenciadas por múltiples factores biológicos, ambientales y psicosociales entre los que se incluyen factores genéticos,

---

Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Uruguay

---

Agradecimientos: Fondo México-Uruguay, CASS, FAICE, PEDECIBA (UDELAR-MEC), IIBCE (MEC)

condiciones de vida, oportunidades educativas y laborales, identidad de género, identidad racial, interacción social y violencia colectiva. La depresión, el estrés y la ansiedad son las más comunes.

Alrededor del 50% de los casos de enfermedad mental parecen comenzar durante la niñez y la adolescencia. Aproximadamente 4% de la población mundial padece depresión, la que es 50% más frecuente en mujeres y afecta a más del 10% de las embarazadas y de las puérperas recientes. Probablemente la depresión está relacionada con los más de 700.000 suicidios que se registran a escala global cada año, fundamentalmente los suicidios entre los 15 y los 29 años (aunque la tasa de suicidios es mayor entre hombres que en mujeres, la correlación positiva entre depresión y suicidio solo se ha demostrado en mujeres). Por su parte, el aumento de la soledad, los prejuicios sobre el envejecimiento, la falta de conocimientos y la presencia de trastornos físicos y/o cognitivos son factores determinantes en la depresión de adultos mayores.

Aproximadamente el 3,9% de la población mundial ha sufrido trastorno de estrés postraumático en algún momento de su vida. Las mujeres y las personas expuestas a violencia sexual o colectiva (pandillas, conflictos armados, guerras) son las más afectadas. El estrés postraumático coexiste con la mayor probabilidad de fracaso escolar, embarazo adolescente o desempleo.

Por su parte, las enfermedades neurodegenerativas, producidas por la muerte de neuronas en regiones específicas del cerebro, se asocian con la edad avanzada. El grupo de personas de 65 años o más es

cada vez más numeroso a nivel mundial, habiendo superado ya al de los menores de 5 años y proyectándose que para 2050 estará formado por uno de cada seis habitantes del planeta. Este escenario demográfico ha llevado a que, en un tiempo muy corto, se espere que de cada 1.000 personas sexagenarias 80 probablemente sufran enfermedad de Alzheimer, entre 10 y 20 padezcan Parkinson, y entre una y dos esclerosis lateral amiotrófica. Estas enfermedades son progresivas, heterogéneas, multifactoriales y enormemente discapacitantes. Al momento son incurables.

#### **AMÉRICA LATINA EN NÚMEROS**

Los datos analizados de la región antes de la pandemia revelaron que alrededor del 34% de las enfermedades están relacionadas con salud mental, habiéndose duplicado en pocas décadas. La depresión y la ansiedad son las enfermedades más comunes. Los números desglosados por país son escasos y la prevalencia a los 12 meses antes de la pandemia fue de 7% en Guatemala, 19% en México y 30% en Brasil; en niños y adolescentes era de 16% en Puerto Rico, 38% en Chile y 39% en México. Según la Organización Panamericana de la Salud, la influencia negativa de la pandemia de covid-19 en la salud mental superó el promedio global (aproximadamente 45%), afectando a todas las edades y aumentando el porcentaje de necesidades de atención insatisfechas.

La demencia está subdiagnosticada en América Latina, y los escasos reportes muestran que es más frecuente en mujeres, en residentes rurales y en personas sin educación formal. El ciberacoso cobra cada vez mayor importancia en los casos reportados de enfermedad mental.

En cuanto a enfermedades neurodegenerativas, las estadísticas muestran una región con mayor porcentaje de habitantes de 60 años o más, y al mismo tiempo con menos nacimientos. En 2050, la prevalencia de demencia en mayores de 65 años pasará de 7,1% a 11,5%, la demencia asociada a Alzheimer se cuadruplicará, y las enfermedades neurodegenerativas principales pasarán de afectar de 4,4 a 13,4 millones de pacientes en la región.

### **AMÉRICA LATINA:**

#### **DIAGNÓSTICO Y PROPUESTA**

En términos comparativos, el 60% de las personas que viven con demencia provienen de países de ingresos bajos y medios del Sur global (fundamentalmente África y América Latina). Se espera que esta población aumente al 71% en 2050. Sin embargo, el 99% de lo que se investiga y conoce sobre salud cerebral proviene de Estados Unidos o Europa. Desafortunadamente, estos conocimientos no son de aplicación universal debido a diferencias significativas en los antecedentes genéticos y en los fenotipos cerebrales, en los factores de riesgo o influencias ambientales, en las comorbilidades, la situación nutricional y los hábitos.

Por tanto, América Latina necesita desarrollar conocimiento regional para sus habitantes, entre otras razones, porque las otras regiones estarán ocupadas en sus propios pacientes. Para hacerlo debe contemplar estos factores:

- Es una de las regiones económicamente más dispares del mundo.
- Hay enorme diversidad genética, cultural y religiosa.

- La violencia colectiva, el machismo y el aislamiento de poblaciones indígenas o rurales son factores que fomentan las enfermedades mentales.
- Existen barreras lingüísticas y culturales, pobreza y vulnerabilidad socioeconómica.
- Hay estigmas sociales y culturales referentes a salud mental.
- La infraestructura es escasa y el conocimiento no está centralizado.
- Hay falta de recursos médicos especializados, conscientes de las diferencias culturales, con formación dispar o limitada.
- La atención primaria es deficiente o limitada en algunos casos.
- Los procedimientos diagnósticos son inadecuados e insuficientes.

Una propuesta que sea eficaz en el medio y largo plazo debe contemplar:

- Que los gobiernos tomen conciencia del problema de salud cerebral y de sus efectos sociosanitarios.
- Realizar una hoja de ruta integral basada en la equidad, la inclusión y la innovación y que garantice financiación sostenible para investigación y atención primaria.
- Diseñar estrategias para caracterizar y atender a las poblaciones en entornos con recursos limitados, atendiendo las distintas diversidades.
- Capacitar los sistemas de salud y sociales.
- Aumentar el gasto en salud cerebral para explorar enfoques innovadores y desarrollar tratamientos más personalizados.

Por su parte, la ciencia también tiene un papel a cumplir. Para ello, la comunidad de investigadoras e investigadores de América Latina deberá:

- Fomentar la colaboración regional e internacional para lograr nuevos conocimientos sobre salud cerebral, conocer nuevos marcadores y su comportamiento en los diversos entornos.
- Propulsar el desarrollo concertado de infraestructura y de métodos de investigación culturalmente sensibles para describir el escenario epidemiológico de las enfermedades mentales y neurodegenerativas para orientar políticas de prevención y tratamiento.
- Incluir análisis por sexo para comprender mejor cómo difiere la progresión de la enfermedad, la medicación y la cognición en hombres y mujeres.

- Conocer el potencial neuroprotector de toda su biodiversidad en forma concertada para lograr terapias complementarias y múltiples que atiendan distintos mecanismos patológicos comunes a algunas enfermedades cerebrales.
- Desarrollar capacidades para preservar la biodiversidad y poder desarrollar bio-terapias neuroprotectoras adecuadas a las necesidades regionales y asequibles desde lo económico.

En resumen, la salud cerebral es un objetivo sanitario regional por el que América Latina deberá trabajar mancomunada y sostenidamente. Una América Latina más igualitaria, inclusiva y próspera solo será posible si logra moderar las tasas de crecimiento previstas para estas enfermedades.



Figura 1. Salud cerebral: concepto y variables. El círculo mayor muestra que la salud cerebral incluye la salud mental y la cognitiva, y que la salud mental no es solo la ausencia de enfermedad sino también el bienestar personal en todas sus dimensiones. Ambos círculos se muestran en verde porque es el color elegido para la salud cerebral y mental. Los factores y condiciones que afectan la salud cerebral se encuentran en el platillo de la izquierda (debajo de la flecha roja), y el de la derecha (debajo de la flecha verde) muestra las acciones necesarias para promover la salud cerebral y moderar las tasas de enfermedad esperables para la región.

# DEL LABORATORIO A LAS POLÍTICAS: CONSTRUYENDO ALIANZAS PARA LA NEUROPROTECCIÓN

---

Carlo A. Altamirano Allende

Los casos de enfermedades neurodegenerativas están creciendo a un ritmo alarmante, impactando no solo a quienes las padecen, sino a los sistemas de salud en todo el mundo. Son como un enemigo silencioso que avanza con el envejecimiento de la población y que, en muchos casos, deja pocas opciones de tratamiento efectivo. Desafortunadamente, estrategias convencionales han sido poco efectivas para responder a esta crisis: necesitamos una transformación en la manera en que definimos una agenda de investigación científica, la financiamos, coordinamos la cooperación científica y vinculamos el conocimiento con la acción política.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha advertido que las enfermedades neurológicas son la principal causa de discapacidad en el mundo, afectando a más del 40% de la población. Sin embargo, el nivel de inversión en este campo sigue siendo inferior al de otras áreas de la medicina, en particular en América Latina. Por ello, dadas las limitaciones, se necesita generar

estrategias que prioricen el desarrollo de terapias innovadoras, desde biomarcadores avanzados hasta tratamientos basados en la nutrigenómica, que no solo ralenticen la progresión de estas enfermedades, sino que también permitan prevenirlas antes de que se manifiesten.

La colaboración internacional y la diplomacia científica son herramientas poderosas para acelerar el progreso en esta lucha. Cuando los países trabajan juntos, se comparten conocimientos, se optimizan los recursos y se abren nuevas puertas para el desarrollo de terapias innovadoras. Redes de investigación colaborativa han demostrado que el trabajo conjunto entre instituciones y actores de diferentes regiones puede hacer la diferencia en la velocidad con la que no solo se descubren nuevas estrategias terapéuticas, sino con la que se accede a tecnologías de vanguardia y se potencia el impacto de cada descubrimiento.

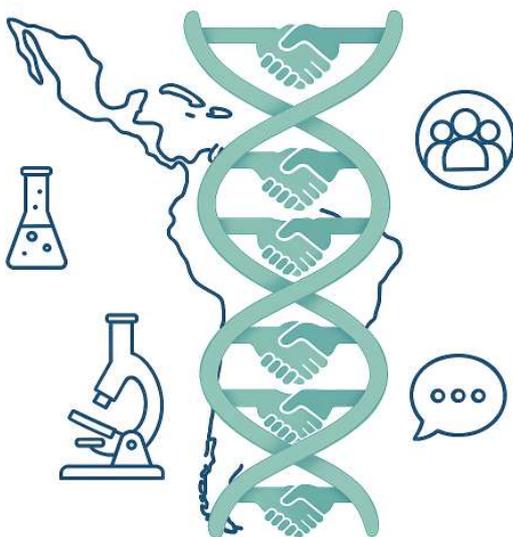
La diplomacia científica, en el contexto de la salud pública global, es el uso del conocimiento y la cooperación científica como un instrumento de política exterior para abordar desafíos comunes. Su importancia radica en su capacidad de tender puentes entre países, promoviendo el intercambio de información, la formación de redes de colaboración y la creación de políticas basadas en evidencia. En un mundo donde las enfermedades no reconocen fronteras, la diplomacia científica se vuelve un pilar fundamental para el desarrollo de estrategias coordinadas que permitan enfrentar amenazas sanitarias con soluciones efectivas y equitativas. Asimismo, la diplomacia científica busca facilitar la implementación de iniciativas multilaterales, disminuir barreras para el acceso a innovaciones y fomentar la equidad en la distribución de los beneficios del progreso científico.

En esta ecuación, el sector privado tiene un rol fundamental. Las empresas biotecnológicas y farmacéuticas son actores clave en el desarrollo y escalamiento de tratamientos innovadores. La clave está en diseñar, por un lado, los incentivos necesarios para impulsar inversiones en desarrollo tecnológico en materia de neuroprotección, pero, por el otro, en definir las reglas y regulaciones necesarias para garantizar un acceso equitativo que maximice el beneficio social de estas innovaciones al menor costo posible. Es decir, es necesario pensar en modelos de sinergias y colaboración público-privada que aceleren la traslación de los descubrimientos desde el laboratorio hasta el paciente bajo marcos regulatorios que fomenten estas sinergias sin comprometer el acceso equitativo a los tratamientos.

Sin embargo, no alcanza con que los gobiernos y las empresas colaboren. La comunidad científica debe tomar un rol más activo en la formulación de políticas públicas. Es imprescindible que los investigadores participen en espacios de decisión y comuniquen sus hallazgos de manera clara y accesible para que estos realmente impacten en la formulación de estrategias de largo alcance. Existen iniciativas como el Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders 2022-2031 de la OMS que han demostrado que un enfoque coordinado y multidisciplinario puede marcar la diferencia. Esta iniciativa ha permitido que múltiples países desarrollen estrategias conjuntas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de trastornos neurológicos, mejorando el acceso a terapias y fortaleciendo los sistemas de salud pública. Además, ha impulsado la capacitación de profesionales médicos, la inversión en infraestructura de neurociencias y la creación de redes internacionales de investigación que han facilitado la detección temprana y el manejo eficaz de estas enfermedades. Gracias a esta estrategia, se han promovido políticas nacionales alineadas con un enfoque integral, reduciendo desigualdades en el acceso a tratamientos y acelerando la implementación de nuevas tecnologías en entornos clínicos.

Sin embargo, la experiencia nos ha demostrado un hecho contundente: mientras la comunidad científica no participe activamente en el diseño de políticas, las decisiones seguirán tomándose sin el respaldo de la evidencia más reciente y efectiva.

Finalmente, debemos pensar en la investigación en neuroprotección como una estrategia de desarrollo regional. América Latina tiene un potencial inmenso para convertirse en un líder en el uso de productos naturales con aplicaciones neuroprotectoras. La biodiversidad de la región es una fuente valiosa de compuestos bioactivos que podrían convertirse en la base de nuevos tratamientos. Sin embargo, para que esto ocurra, es fundamental que los organismos nacionales de financiamiento público de investigación científica y desarrollo tecnológico enfoquen sus esfuerzos en establecer redes y consorcios de investigación interdisciplinarios que trabajen en la bioprospección de estos compuestos y en la validación de su potencial terapéutico, con incentivos que fomenten la vinculación entre la academia y la industria. De esta manera, se puede lograr que el trabajo realizado dentro de los laboratorios latinoamericanos se convierta en soluciones concretas para la salud de las poblaciones que representan.



“Alianzas para la neuroprotección en América Latina”. Imagen generada por IA Copilot.

Este tipo de investigación en neuroprotección es considerada de frontera, interdisciplinaria y de largo alcance. Un enfoque tradicional que estudia la enfermedad desde una sola perspectiva no es suficiente; es necesario adoptar aproximaciones innovadoras que combinen biología molecular, neurociencias, inteligencia artificial, medicina personalizada y nutrición, con abordajes desde las ciencias sociales. Los grandes retos en la salud neurológica requieren soluciones que vean la problemática desde una visión integral y multidimensional, considerando factores genéticos, ambientales, metabólicos y sociales. La creación de ecosistemas de investigación colaborativa permitirá generar conocimiento transformador y aplicable a nivel regional, evitando los enfoques fragmentados que han limitado el avance en esta área hasta ahora.

El futuro de la neuroprotección depende de nuestra capacidad para innovar, para colaborar y para transformar la investigación en acciones concretas. La ciencia es una herramienta de cambio, pero solo si se utiliza con visión y compromiso. En el cruce entre la ciencia, la política y la cooperación internacional se encuentra la clave para enfrentar uno de los mayores retos de salud pública del siglo XXI.



# ALIMENTACIÓN Y SALUD CEREBRAL

# ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: UNA VISIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE UNA SALUD

---

Pablo Zunino

El enfoque Una Salud se basa en una perspectiva sistémica, integradora y transdisciplinaria, cuyo principal objetivo es optimizar los resultados en la gestión de la salud humana, animal y ambiental. Esta manera de entender las estrategias en la promoción de la salud se basa en el reconocimiento de que la salud de los seres humanos, los animales domésticos y silvestres y el ambiente no son compartimentos aislados, sino que están estrechamente vinculados en forma interdependiente.

En las últimas décadas, este enfoque ha tenido una gran expansión a nivel conceptual en ámbitos académicos, profesionales y de gestión y ha sido tomado formalmente como marco de acción por parte de las principales organizaciones transnacionales de la salud global, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, ex OIE) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Luego de la pandemia de COVID-19, esta última organización se

integró formalmente a la asociación tripartita OMS, FAO, OMSA (“A Tripartite Concept Note”, 2010), lo que dio lugar a una alianza interinstitucional cuatripartita en 2022.

Si bien la necesidad de analizar los problemas y desafíos de la salud mundial bajo esta perspectiva surgió como una respuesta ante los desafíos sanitarios asociados al cambio global en los tempranos 2000, la consolidación de este enfoque es el resultado de un proceso histórico que se puede remontar, por ejemplo, a unos cuatro siglos antes de nuestra era, cuando ya Hipócrates proponía una interdependencia entre las condiciones del ambiente, el clima, la salud y la prevalencia de enfermedades.

Entre las numerosas contribuciones que devinieron en la concepción actual del enfoque Una Salud se puede citar a Calvin Schwabe (1927-2006), considerado un pionero de la epidemiología veterinaria. Con su prédica cuestionó la compartimentación en la investigación científica en salud, planteando la idea de Una Medicina, en la que



Sin embargo, el enfoque de una salud está comenzando a abordar otros problemas que desafían significativamente la salud planetaria y que requieren un tratamiento sistémico y transdisciplinario.

Actualmente el planeta está atravesando una pandemia “silenciosa” atribuida a enfermedades no transmisibles (ENT), es decir, aquellas que no se contagian, que hoy configuran la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo, abarcando más de 40 millones de muertes anuales, alrededor de un 74% del total. Se caracterizan por su naturaleza no contagiosa, múltiples factores de riesgo, largos períodos de latencia, evolución temporal prolongada, deterioro o discapacidad funcional asociados y escasa probabilidad de cura. Estas ENT incluyen enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes, obesidad y enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

#### **NUTRICIÓN, ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y FACTORES DE RIESGO**

La nutrición representa una estrategia fundamental para prevenir el deterioro neuronal y cognitivo. Es asumido que, en términos generales, una dieta balanceada, rica en componentes como polifenoles y sin exceso de calorías favorece la integridad y función neuronal, mientras que altos contenidos de azúcares y grasas predisponen a la neuroinflamación en los sistemas nerviosos central y periférico. Por otra parte, es importante poner atención en la provisión de niveles de alimentación suficientes ya que los déficits nutricionales tienen un efecto perjudicial en la patogénesis, evolución y mortalidad asociadas a las enfermedades neurodegenerativas.

La amplia variedad de factores de riesgo asociados a estos trastornos se vinculan en general a un modo de vida occidental e industrializado que incluye dietas poco saludables, basadas en alimentos procesados con alto contenido de grasa y azúcar y suplementados artificialmente con edulcorantes, emulsionantes o conservantes, contaminantes ambientales, sobreuso de desinfectantes, antisépticos y antibióticos, hiperurbanización, estrés, sedentarismo, aumento de partos por cesáreas y alimentación neonatal en base a fórmulas, entre otros. Todos estos factores tienen en común sus efectos deletéreos en la adquisición de una microbiota rica y diversa y su interacción con el organismo.

En las últimas décadas se ha reconocido el papel relevante del microbioma humano en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. En estos años se ha generado un considerable volumen de conocimientos que fundamentan la existencia de un eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro, regulado por una compleja red de señalización, aún no del todo dilucidada. Numerosas funciones han sido asignadas a estas comunidades microbianas, incluyendo la prevención de la aparición de ENT como las enfermedades neurodegenerativas y trastornos vinculados a la salud mental.

#### **CONCLUSIONES**

El enfoque una salud puede proveer las bases adecuadas para el impulso de la investigación transdisciplinaria en alimentación y enfermedades neurodegenerativas. Además, puede constituir una plataforma para el diseño de políticas basadas en evidencia que generen un impacto significativo en la salud tanto a nivel local como global.

---

# INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

---

Diego Querzé

Las enfermedades neurodegenerativas han emergido como un desafío de salud pública de proporciones crecientes, caracterizadas por su elevada prevalencia y el profundo impacto que ejercen a múltiples niveles. Más allá de la esfera individual, donde alteran la autonomía y la calidad de vida, su influencia se extiende al núcleo familiar, imponiendo una carga significativa a los cuidadores y modificando dinámicas relacionales. En el ámbito social estas enfermedades pueden conducir al aislamiento y la estigmatización, mientras que, en el plano laboral, estas afecciones disminuyen la eficiencia y el rendimiento, lo que conlleva un importante costo socioeconómico.

Un aspecto crítico de muchas enfermedades neurológicas es su propensión por comprometer la conciencia y los mecanismos de deglución. La disfagia, o dificultad para tragar, es una complicación frecuente que demanda una atención especializada para prevenir la malnutrición y la neumonía

por aspiración. En consecuencia, el soporte nutricional se convierte en un pilar fundamental del cuidado, tanto en entornos hospitalarios como en el domicilio del paciente, requiriendo un enfoque multidisciplinario que involucre a neurólogos, nutricionistas, terapeutas y otros profesionales de la salud.

Ante este panorama, es imperativo fortalecer la investigación en neurociencias para comprender mejor los mecanismos subyacentes de estas enfermedades y desarrollar terapias más eficaces. Asimismo, es crucial mejorar el acceso a servicios de atención neurológica integral que abarquen desde el diagnóstico temprano hasta la rehabilitación y el apoyo a largo plazo. La concientización pública y la lucha contra el estigma son también componentes esenciales para garantizar la inclusión y el bienestar de las personas afectadas por enfermedades neurodegenerativas.

### **PRINCIPALES NUTRIENTES EN LA FUNCIÓN CEREBRAL**

El cerebro, órgano de complejidad suprema, depende de un suministro constante y preciso de nutrientes para su óptimo desarrollo y funcionamiento a lo largo de la vida. Aunque la totalidad de los nutrientes desempeña un papel vital, ciertos elementos adquieren una relevancia crucial durante las etapas fetal y neonatal, así como en el transcurso del desarrollo infantil.

Las carencias nutricionales en las fases iniciales del desarrollo cerebral pueden tener consecuencias irreversibles, afectando la proliferación neuronal y la formación de conexiones sinápticas. Por otro lado, las deficiencias en etapas posteriores pueden comprometer la diferenciación celular y la mielinización, procesos esenciales para la transmisión eficiente de los impulsos nerviosos.

Para garantizar la salud cerebral, es fundamental mantener un estado nutricional adecuado, caracterizado por:

- Equilibrio calórico: evitar tanto la restricción como el exceso de calorías, ya que ambos extremos pueden tener efectos perjudiciales en el desarrollo y la función cerebral.
- Incorporación de aminoácidos esenciales: las neuronas se comunican mediante neurotransmisores. Asegurar un aporte suficiente de aminoácidos esenciales es provechoso porque son los precursores de los neurotransmisores.
- Vitaminas y minerales: ya que estos micronutrientes desempeñan un papel crucial en la neurogénesis, su consumo permite mantener las funciones metabólicas cerebrales.

### **ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y ESTADO NUTRICIONAL**

Las enfermedades neurodegenerativas ejercen un impacto significativo en el estado nutricional, variando según la naturaleza de la enfermedad y el estado nutricional previo del paciente.

En las enfermedades neurológicas agudas, como los eventos vasculares cerebrales isquémicos o hemorrágicos, los traumatismos craneoencefálicos, las lesiones medulares y los tumores cerebrales, el organismo experimenta un estado de hipermetabolismo e hipermetabolismo energético de intensidad variable. Incluso en individuos con un estado nutricional previo óptimo, estas condiciones pueden desencadenar alteraciones metabólicas severas.

El aumento en las concentraciones de hormonas catabólicas y contrarreguladoras (como glucagón, insulina, cortisol, epinefrina y norepinefrina), junto con la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF), contribuye a la disfunción del metabolismo de la glucosa y a la pérdida de masa muscular. Además, los periodos de ayuno prolongado, a menudo necesarios para procedimientos diagnósticos o terapéuticos, exacerbaban el riesgo de desnutrición.

La patogenia de la disfagia es multifactorial y puede afectar hasta al 50% de estos pacientes. La consiguiente neumonía por aspiración aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad.

En las enfermedades neurológicas crónicas, la desnutrición puede afectar hasta al 40% de los pacientes, impulsada por factores como la edad avanzada, la disminución



Un estado nutricional que garantice la salud cerebral se caracteriza por alcanzar un equilibrio calórico, incorporar aminoácidos esenciales, vitaminas y minerales. Imagen generada por IA Copilot.

del nivel de conciencia y la cronicidad de la enfermedad en sí. La pérdida de peso compromete la capacidad funcional y la autonomía en las actividades de la vida diaria. Otros factores contribuyentes incluyen el aumento del gasto energético, la disminución de la ingesta de alimentos (debido a anorexia, náuseas, vómitos, retraso en el vaciamiento gástrico), la inmovilidad y la polifarmacia. La deshidratación, frecuente en estos pacientes, agrava la constipación y puede desencadenar desequilibrios electrolíticos.

La desnutrición, en cualquier contexto, influye negativamente en el pronóstico, aumentando el riesgo de complicaciones, deteriorando la calidad de vida, dificultando

la rehabilitación y, en última instancia, incrementando la mortalidad. La malnutrición afecta negativamente la fuerza muscular y la inmunidad, provocando la evolución de la enfermedad.

Por lo tanto, los pacientes con enfermedades neurológicas se consideran de alto riesgo nutricional, lo que subraya la importancia de implementar un cribado de malnutrición sistemático, tal como recomiendan las principales sociedades científicas.

### **FACTORES NUTRICIONALES RELACIONADOS CON LA MALNUTRICIÓN**

Los factores que están relacionados con la malnutrición en los pacientes neurológicos son:

- Ingesta inadecuada
- Disfagia
- Hiporexia
- Alteración del tracto gastrointestinal
- Sialorrea
- Variaciones en el gasto energético
- Alteración de conciencia
- Dificultad en la autoalimentación
- Dificultad en la masticación
- Depresión
- Dificultad en la preparación de los alimentos
- Dificultad en el acceso a alimentos
- Estreñimiento
- Deterioro cognitivo
- Afectación de la musculatura
- Tratamiento farmacológico (polifarmacia)

Las recomendaciones nutricionales para personas con afecciones neurológicas deben ser altamente individualizadas, adaptándose a su situación funcional, al grado de dependencia y a la evolución dinámica de la enfermedad. La variabilidad en las necesidades nutricionales es considerable, ya que algunas enfermedades, como el Parkinson, se caracterizan por movimientos musculares involuntarios que pueden incrementar el gasto energético hasta 2.000 kcal/día. Similarmente, la agitación presente en demencias como el Alzheimer también eleva los requerimientos calóricos. En contraste, pacientes con movilidad reducida pueden requerir una restricción calórica para prevenir el sobrepeso y la obesidad.

Además de las consideraciones energéticas, es crucial tener en cuenta los efectos secundarios de la medicación. Ciertos anti-depresivos y antiepilépticos pueden inducir aumento de peso, lo que exige un monitoreo nutricional constante y ajustes en la dieta. La interacción entre la medicación y el estado nutricional puede ser compleja, y un enfoque multidisciplinario que incluya neurólogos, nutricionistas y otros profesionales de la salud es fundamental para optimizar el manejo nutricional y farmacológico.

### **EVALUACIÓN NUTRICIONAL**

La evaluación nutricional debe ser al inicio de la enfermedad y constituye un componente esencial de la valoración clínica integral en pacientes con enfermedades neurológicas, no solo por su elevada prevalencia de malnutrición, sino porque la desnutrición puede aumentar el riesgo de complicaciones. Esta evaluación debe ser exhaustiva y abarcar diversos aspectos, incluyendo:

- Historial de cambios de peso: registrar las fluctuaciones de peso recientes y a largo plazo. Ante la presencia de descenso de peso en los últimos meses, investigar los motivos de la baja en la ingesta.
- Cribado de malnutrición: utilizar herramientas de cribado validadas para identificar a los pacientes en riesgo de desnutrición.
- Historia dietética detallada: recopilar información sobre los hábitos alimentarios, las preferencias, las intolerancias y las restricciones dietéticas. Capacidad funcional y autonomía. Despistaje de disfagia, por medio de cuestionarios validados.

- Consideraciones psicosociales: explorar los gustos alimentarios, las creencias culturales y religiosas, y los factores socioeconómicos que puedan influir en la ingesta de alimentos.
- Evaluación antropométrica: medir el peso, la talla, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura.
- Análisis bioquímicos: solicitar pruebas de laboratorio específicas para evaluar el estado nutricional del paciente.

La evaluación nutricional debe realizarse al inicio de la enfermedad y repetirse periódicamente, adaptando la frecuencia del seguimiento y monitoreo a las necesidades individuales del paciente y a la evolución de la enfermedad.

#### **RECOMENDACIONES NUTRICIONALES**

Las recomendaciones nutricionales para pacientes neurológicos deben ser personalizadas, considerando el estado nutricional preexistente, la patología neurológica específica, las comorbilidades asociadas y factores individuales como la edad, el género, el nivel socioeconómico y las preferencias culturales.

La planificación de un tratamiento nutricional tiene como principal objetivo evitar la aparición de la desnutrición y disminuir el riesgo de complicaciones en la evolución de la enfermedad.

La nutrición oral se prioriza en pacientes con capacidad funcional preservada para masticar, deglutir y manejar diversas texturas de alimentos y líquidos de manera segura. Sin embargo, la disfagia, una complicación frecuente en enfermedades neurológicas, exige una evaluación exhaustiva al

inicio de la enfermedad y de forma continua según sea necesario. La disfagia puede afectar la deglución de sólidos, líquidos o ambos, comprometiendo el estado nutricional.

La implementación de suplementos nutricionales orales puede ser beneficiosa para cubrir las necesidades nutricionales y mejorar el estado nutricional. La selección de estos debe basarse en la evaluación individualizada del paciente y en la presencia de disfagia. Cuando la nutrición oral, incluso con suplementación nutricional oral, resulta insuficiente o la deglución se vuelve insegura, se recomienda la nutrición enteral para asegurar un aporte adecuado de energía y nutrientes.

En términos de composición, las fórmulas de nutrición enteral para pacientes neurológicos no difieren significativamente de las utilizadas en la población general de la misma edad y sexo. La elección de la fórmula debe basarse en las necesidades nutricionales individuales, las comorbilidades y la tolerancia del paciente. Se debe priorizar la selección de fórmulas completas y equilibradas, a menos que existan contraindicaciones específicas.

En conclusión, las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío significativo para la salud pública, con un impacto profundo en múltiples niveles: individual, familiar, social y laboral. La complejidad de estas enfermedades se manifiesta en la alta prevalencia de alteraciones en la conciencia y la deglución, lo que a menudo requiere soporte nutricional especializado.

El estado nutricional juega un papel crucial en la evolución de las enfermedades neurodegenerativas, tanto agudas como crónicas. Las deficiencias nutricionales, especialmente en las etapas tempranas del desarrollo cerebral, pueden tener consecuencias irreversibles. Por lo tanto, es fundamental garantizar un aporte adecuado y equilibrado de nutrientes, incluyendo grasas saludables, aminoácidos esenciales, vitaminas y minerales.

En el momento del diagnóstico es importante la intervención nutricional, aun sin problemas nutricionales evidentes; es conveniente que el paciente y su familia reciban consejos y educación nutricional para evitar riesgos de malnutrición.

La evaluación nutricional integral y el seguimiento continuo son esenciales en el manejo de pacientes neurológicos; un acompañamiento multidisciplinario que incluya neurólogos, nutricionistas, terapeutas y otros profesionales de la salud es fundamental para optimizar el manejo nutricional y farmacológico y para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

---

# DIETA COMO HERRAMIENTA NEUROTERAPÉUTICA

---

Violeta Rios-Escalante <sup>(1,2)</sup>  
María Claudia Espinel-Bermúdez <sup>(3)</sup>  
Xóchitl Trujillo <sup>(4)</sup>

Actualmente, en el continente americano más de diez millones de personas viven con demencia y, según la Organización Panamericana de la Salud, se espera que la cifra siga aumentando. La demencia, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, es un término que abarca distintas enfermedades, las cuales afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad de realizar actividades cotidianas. Sin embargo, no todas las personas cursan los mismos síntomas y, con frecuencia, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas. Además, es importante destacar que, hasta la fecha, no existe un tratamiento curativo.

Por este motivo, la demencia es considerada un problema de salud pública, y encontrar tratamientos que contribuyan a prevenir su aparición o disminuir la velocidad de su progresión se ha convertido en un tema prioritario a nivel mundial. Los resultados de las investigaciones científicas han

identificado distintos factores que pueden ayudar a las personas a disminuir el riesgo de presentar demencia; entre ellos se destaca el ejercicio físico, no fumar, controlar la presión arterial y los niveles de glucosa (azúcar) en sangre, dormir bien, mantener redes de apoyo y una alimentación saludable.

En particular, para cuidar la salud del cerebro y protegerlo de posibles daños, se han identificado distintos nutrientes que podrían jugar un papel importante en la salud. Entre estos se encuentran los antioxidantes, las vitaminas del complejo B, la vitamina D, el aceite Omega 3 y minerales como el zinc y el selenio, entre otros. Estos nutrientes pueden adquirirse por medio de una alimentación saludable que incluya todos los grupos de alimentos como las verduras, las leguminosas/legumbres, las frutas, los cereales y semillas, así como pescados grasos y vino tinto

---

<sup>(1)</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de Atemajac, Campus Guadalajara, México

<sup>(2)</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara, México

<sup>(3)</sup> Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

<sup>(4)</sup> Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Colima, México

con moderación. En la figura 1 se presenta estos alimentos con el grado de beneficio que ofrece a la salud del cerebro, destacando los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y de mejora vascular y neuronal; el símbolo (✓) indica el grado de efecto protector presente en cada grupo de alimentos que se consumen.

Estudios científicos han demostrado que ciertos tipos de dietas tienen un impacto significativo en el cuidado del cerebro. Entre ellas se destacan la dieta MIND y la dieta mediterránea, que, debido a sus altos contenidos de nutrientes esenciales, grasas saludables y antioxidantes, ayudan a reducir el riesgo de cursar con demencia. Sumado a esto, ambas dietas promueven el consumo de fibra, que es protectora para la salud intesti-

nal, debido a que favorece el crecimiento de la microbiota intestinal (antes flora intestinal) con aquellas bacterias “buenas” que ayudan a mantener un intestino sano, y se evita que sustancias dañinas puedan pasar al torrente sanguíneo, llegar al cerebro y ocasionar un daño en este órgano.

La dieta MIND, por su traducción del inglés “intervención mediterránea-Dash para el retraso neurodegenerativo”, es un patrón alimentario que puede prevenir enfermedades que afectan al cerebro. Actualmente, con sólida evidencia científica, la dieta MIND ha demostrado que puede contribuir a retrasar la fase previa de la demencia, que es el deterioro cognitivo, y también podría reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como son el Alzheimer y el Parkinson.

	 CUIDADO DE ARTERIAS, VENAS Y CAPILARES	 ANTIINFLAMATORIO	 ANTIOXIDANTE	 PROTECCIÓN NEURONAS
Cereales, granos integrales	✓	✓	✓	✓
Verduras	✓	✓	✓	
Frutas	✓	✓	✓	
Pescados grasos	✓	✓	✓	✓
Legumbres Leguminosas	✓	✓	✓	✓
Semillas	✓	✓	✓	✓
Vino tinto		✓	✓	

Figura 1. Alimentos y sus posibles beneficios protectores. Adaptado de Duplantier *et al.* (2021).

En esta dieta MIND se busca mejorar la salud del cerebro al fomentar el consumo de cereales integrales, verduras (en especial de hoja verde), nueces, leguminosas/legumbres (frijoles, habas, garbanzos, lentejas), frutos rojos, conocidos también como bayas, berries o frutillas (frambuesa, arándanos, zarzamora, fresa), pescado, aves de corral y aceite de oliva; mientras que se limita el consumo de carnes rojas, alimentos fritos, pasteles y grasas sólidas como la margarina y la mantequilla.

Por otro lado, la dieta mediterránea es un patrón alimentario que nació en el siglo XX. No fue creada con fines de mejorar la salud mental, sino que surgió de la combinación de alimentos disponibles en la región mediterránea. Sin embargo, esta dieta se ha asociado a mejores puntuaciones en pruebas de memoria, atención, cálculo y orientación, entre otras, así como un menor riesgo de presentar deterioro cognitivo en personas mayores.

La dieta mediterránea también recomienda el consumo de cereales integrales, legumbres/leguminosas, frutas y verduras, así como un bajo consumo de carbohidratos (pasteles, panes dulces, etc.). En comparación con la dieta MIND, la dieta mediterránea fomenta el consumo de vino, pero de manera moderada, no se enfoca en un tipo o color específico de frutas y verduras, e incluye el consumo de lácteos y semillas de calabaza, sésamo, girasol, etc.

Los principales beneficios de estas dietas MIND y mediterránea, como se mencionó anteriormente, se deben al alto aporte de grasas saludables, donde se destaca el

papel del Omega 3, un tipo de grasa que el cuerpo no puede producir y necesita obtener de fuentes alimentarias como el salmón, sardinas, aceitunas, nueces, etc. El consumo de Omega 3 podría ayudar a enlentecer el curso de la demencia en personas mayores, ya que ayuda a la formación de nuevas y mejores conexiones entre las neuronas (células del cerebro). Sumado a lo anterior, la suplementación con este nutriente puede contribuir a disminuir los procesos inflamatorios, los cuales generan un grado de estrés en las células y comprometen el adecuado funcionamiento del cuerpo.

Los flavonoides (sustancias químicas que otorgan el color y olor característico a las frutas y verduras) también contribuyen a la salud del cerebro debido a su efecto antioxidante que protege a las células humanas del daño causado por el estrés, la inadecuada alimentación, la contaminación, el tabaco, el alcohol, etc. No obstante, la evidencia científica sobre los flavonoides se ha centrado principalmente en su suplementación en dosis elevadas, demostrando que pueden mejorar el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno al cerebro, optimizando su funcionamiento. Además, su consumo favorece la generación de nuevas conexiones neuronales, lo que contribuye a mejorar la capacidad de aprendizaje y la mejora de la memoria.

En conclusión, tanto la dieta MIND como la dieta mediterránea han demostrado ser eficaces para mejorar la salud cerebral. Sus beneficios en la prevención y el retraso de la demencia y enfermedades neurodegenerativas podrían potenciarse aún más si se combinan con ejercicio físico y actividades de estimulación cognitiva. Asimismo, resaltamos la necesidad de evaluar el estado

cognitivo de las personas para detectar en etapas tempranas posibles cambios en la memoria, la atención y otras funciones mentales. Por último, es importante mencionar que cualquier cambio en la alimentación y el estilo de vida debe realizarse bajo la supervisión de un profesional de la salud, para así garantizar su adecuada implementación y maximizar sus beneficios.

En la figura 2 se presenta una comparación esquemática de la dieta MIND y de la dieta mediterránea, así como los distintos grupos de alimentos con la porción sugerida para consumir al día o a la semana.

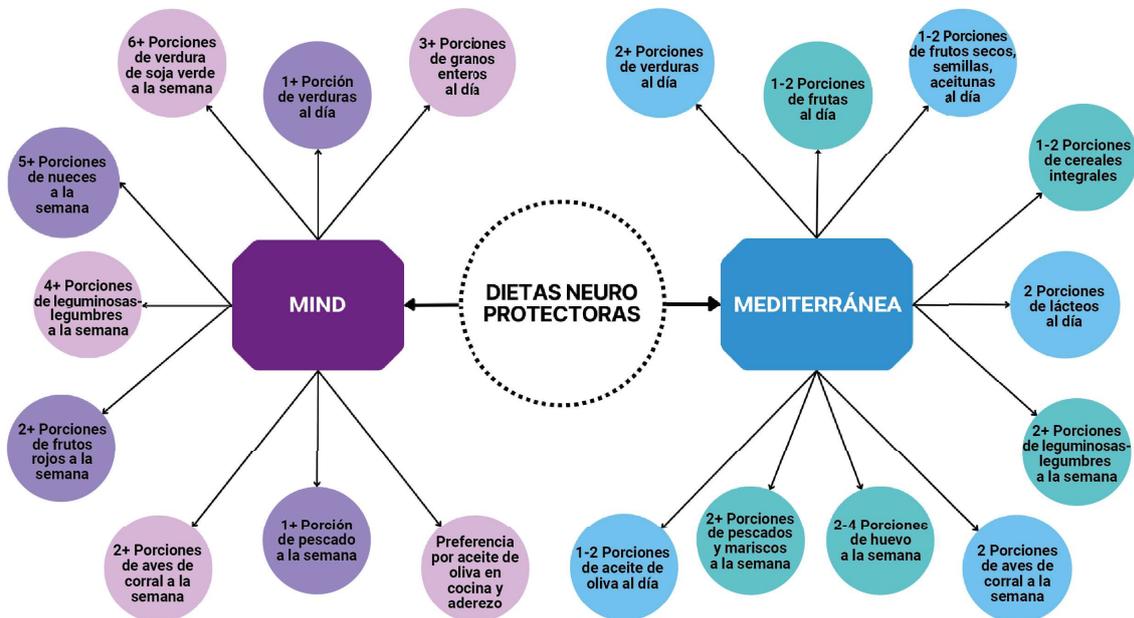


Figura 2. Comparación dieta MIND y dieta mediterránea, adaptada de Duplantier. *et al.* (2021) y The Nutrition Source.

# NUTRICIÓN INTELIGENTE: ALIMENTOS LATINOAMERICANOS CON BENEFICIOS NEUROPROTECTORES

Ana Alejandra Ramírez Rodríguez

El cerebro es el órgano encargado de coordinar las funciones del cuerpo, y para realizar estas tareas correctamente necesita energía y nutrientes, llegando a utilizar el 20% de las calorías que consumimos al día. Más del 50% de su composición es grasa saludable como los omega-3, y su principal fuente de energía es la glucosa.

Para comunicarse con otros órganos, el cerebro utiliza sustancias químicas llamadas neurotransmisores, que transmiten señales y regulan funciones como el estado de ánimo, la memoria y el aprendizaje. También genera desechos metabólicos que, si no se eliminan adecuadamente, pueden acumularse y dañar las neuronas; para ello tenemos los antioxidantes, que ayudan a proteger las neuronas y prevenir daños asociados al envejecimiento, por lo que una alimentación saludable juega un papel clave en la salud cerebral.

## DIETAS SALUDABLES PARA EL CEREBRO

Las investigaciones han demostrado que algunos patrones dietéticos mejoran la memoria y la concentración, previenen el deterioro cognitivo y el envejecimiento cerebral. Además, favorecen el desarrollo de la materia gris en el cerebro, una estructura clave para la inteligencia. Algunas de las dietas más efectivas son:

**Dieta Mediterránea:** considerada una de las dietas más saludables del mundo y tradicional en regiones del mar Mediterráneo, se basa en el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, nueces, aceite de oliva y pescado.

**Dieta DASH** (por las siglas en inglés de “enfoces alimentarios para detener la hipertensión”): enfocada en reducir la presión arterial y, con ello, disminuir el riesgo de accidentes cerebrovasculares, está basada en el consumo de vegetales, frutas, granos integrales, nueces, pescado y limita el consumo de sal.

**Dieta MIND** (por las siglas en inglés de “intervención mediterránea-DASH para retrasar la degeneración cerebral”): una combinación de la dieta mediterránea y DASH, que protege el cerebro. Se basa en el consumo de verduras de hoja verde, vegetales, nueces, cereales integrales, bayas, aceite de oliva, frutos secos y pescado. Se ha estudiado para prevenir el riesgo del deterioro cognitivo y enfermedades como el Alzheimer.

Todas estas dietas tienen en común un alto consumo de vegetales y en disminuir el consumo de alimentos ultraprocesados, carnes rojas y bebidas azucaradas.

### ALIMENTOS EN AMÉRICA LATINA CON BENEFICIOS PARA LA SALUD CEREBRAL

América Latina cuenta con una gran biodiversidad de alimentos naturales con propiedades beneficiosas para el cerebro. Estos alimentos son ricos en antioxidantes, ácidos grasos esenciales y compuestos bioactivos, nutrientes clave que ayudan a proteger las neuronas. Algunos de los alimentos endémicos de la región que se han estudiado por su impacto potencial en la salud cerebral son:

**Chía (*Salvia hispánica*):** es una semilla originaria de Mesoamérica, utilizada por la cultura mexicana y precolombinas. Actualmente, se cultiva en México, Guatemala,



Figura 1. Alimentos neuroprotectores. Ricos en nutrientes como antioxidantes, ácidos grasos omega-3, vitaminas del complejo B y polifenoles; todos ellos asociados con una mejor función cognitiva.

Ecuador, Nicaragua y Argentina. Es una excelente fuente de omega-3, antioxidantes, fibra, proteínas y minerales como calcio, potasio, magnesio y fósforo. Su alto contenido en ácidos grasos saludables favorece la comunicación neuronal, reduce la inflamación y protege contra el envejecimiento cerebral. También contiene vitaminas B1, B2, niacina y vitamina E. Estudios científicos han demostrado que su consumo mejora la memoria, la concentración y el estado de ánimo, además de contribuir a la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

**Cacao** (*Theobroma cacao*): es originario de Mesoamérica, considerado sagrado por la civilización maya y mexica. Se cultiva en varios países desde México hasta Brasil y ha sido reconocido por su impacto positivo en el estado de ánimo y la función cognitiva. Es rico en antioxidantes que pueden proteger las neuronas del daño oxidativo y mejoran el flujo sanguíneo cerebral. Investigaciones han demostrado que contribuye a prevenir la neuroinflamación, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo, protegiendo así las funciones cerebrales.

**Bayas** (maqui y açai). El maqui (*Aristotelia chilensis*) es una planta nativa de Chile y Argentina. Es una de las frutas con mayor concentración de antioxidantes, y estudios en animales han demostrado que su consumo previene el deterioro cognitivo y reduce el estrés oxidativo en áreas del cerebro clave para la memoria y el razonamiento. El açai (*Euterpe oleracea*) es una fruta originaria de la región del Amazonas, donde ha sido consumida tradicionalmente en Brasil y Perú. Es conocida por su alto contenido

de antioxidantes, ácidos grasos saludables y compuestos bioactivos. Investigaciones sugieren que el açai podría desempeñar un papel clave en la protección neuronal por su capacidad para reducir el estrés oxidativo y la inflamación cerebral, dos factores que contribuyen al envejecimiento y deterioro de las funciones cognitivas.

**Seudocereales** (quinoa y amaranto): son semillas con un alto contenido de proteínas y nutrientes esenciales. La quinoa (*Chenopodium quinoa*) es originaria de los Andes y ha sido cultivada por los incas, aymaras y quechuas. Se produce en Perú, Bolivia, Ecuador, Colombia y Chile. Contiene más proteína que otros alimentos de origen vegetal, además de nutrientes como omega-3, minerales (calcio, magnesio, zinc) y vitaminas del complejo B, que mejoran la función cognitiva. Además, contiene antioxidantes (flavonoides y polifenoles) que ayudan a reducir la inflamación y el daño oxidativo en las células. El amaranto (*Amaranthus spp.*), cultivado por mexicas, mayas e incas, es originario de Mesoamérica y actualmente se produce en México, Guatemala, Perú, Bolivia y Argentina. Es considerado un alimento rico en aminoácidos esenciales, minerales (calcio, hierro, magnesio, zinc), vitamina C y antioxidantes. Según expertos, el consumo de amaranto podría desempeñar un papel clave en la reducción de la inflamación relacionada con enfermedades neurodegenerativas.

**Maracuyá** (*Passiflora edulis*): es una fruta originaria de Sudamérica, especialmente de las regiones tropicales de Brasil, Paraguay y Argentina. Es una fuente natural de vitaminas y minerales esenciales, incluyendo vitamina C, A, B2 y B3, calcio, magnesio,

fósforo, potasio y hierro. Además, aporta antioxidantes y fibra dietética, favoreciendo una alimentación equilibrada y saludable. Estudios han demostrado que el consumo de jugo de maracuyá en personas sanas puede mejorar la capacidad de concentración y aumentar el enfoque mental. En estudios con animales, se ha observado que el maracuyá reduce la ansiedad y mejora la memoria y el aprendizaje, favoreciendo el rendimiento cognitivo.

Esta gran biodiversidad de alimentos de América Latina son fuentes de nutrientes esenciales para ayudar a las funciones cognitivas y la prevención del deterioro neurológico. Mientras los estudios científicos continúan explorando los efectos de diversas dietas y alimentos en las funciones cerebrales, incluir alimentos nutritivos ayuda a mantener la salud y a envejecer de forma saludable.



Figura 2. Alimentos tradicionales de América Latina con potencial neuroprotector. Se ilustran diversos alimentos nativos o ampliamente consumidos en América Latina que destacan por su contenido en compuestos bioactivos, los cuales han sido asociados con efectos beneficiosos sobre la salud cerebral

# COMPUESTOS BIOACTIVOS: AGENTES NEUROPROTECTORES PARA UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Cecilia Chavarría<sup>(1)</sup> y Adrián Aicardo<sup>(2)</sup>

Desde el punto de vista biológico, el envejecimiento está asociado a la acumulación de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte. El proceso de envejecimiento no necesariamente sigue una trayectoria lineal, es un proceso dinámico, y en cierto grado podemos intervenir sobre él adoptando cambios en nuestro estilo de vida. Pero ¿cómo podemos hacer para vivir más y mejor? ¿Es posible?

En el documental *Vivir 100 años: los secretos de las zonas azules* (disponible en la plataforma Netflix), basado en los libros del escritor Dan Buettner, se indican zonas del mundo asociadas a poblaciones más longevas. A esas regiones se las conoce como zonas azules, del inglés “blue zones”. Tomando

como base el documental, es interesante analizar cuáles son aquellas conductas que se reconocen allí y se vinculan con envejecimiento saludable y, por tanto, con menor incidencia de patologías asociadas a la edad, tales como deterioro cognitivo y demencia.

## IMPORTANCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se ha identificado como un factor que podría contribuir al envejecimiento saludable. Numerosos estudios longitudinales han vinculado la actividad física regular a una disminución del riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. Incluso la realización de algunas actividades de la vida cotidiana, ya sea trasladarse caminando, limpiar la casa o cultivar la tierra, también podrían considerarse potenciales factores protectores. De hecho, las poblaciones longevas de las zonas azules

<sup>(1)</sup> Departamento de Bioquímica y Centro de Investigaciones Biomédicas (CEINBIO), Facultad de Medicina, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

<sup>(2)</sup> Departamento de Nutrición Clínica, Escuela de Nutrición, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

realizan actividades de jardinería, cultivos agrícolas y actividades al aire libre. Algunos de los efectos beneficiosos de la actividad física se han vinculado a protección frente al deterioro de funciones vasculares y metabólicas (como hipertensión arterial, diabetes mellitus, trastornos del colesterol). A su vez, se han demostrado otros efectos que van desde inducir un aumento del volumen del cerebro hasta promover la síntesis de algunos factores neurotróficos.

### **IMPORTANCIA DE LA VIDA SOCIAL**

La existencia de redes sociales de apoyo fue otro de los factores protectores que se identificaron en las zonas azules. El mantenimiento de vínculos afectivos que brinden soporte emocional y material contribuye al envejecimiento saludable. Se ha planteado incluso que la interacción social podría utilizarse para prevenir la demencia y enfermedades neurodegenerativas. Las relaciones sociales implican el uso de varias áreas del cerebro, tales como el lenguaje, la memoria, las funciones ejecutivas, la capacidad de planificación o la empatía, y esto implica que vincularse con otros individuos sería una forma eficaz de estimulación cognitiva.

### **IMPORTANCIA DE LA DIETA**

Otro de los factores relevantes identificados en esta población como promotores de la extensión de la expectativa de vida (total de años vividos) y de salud (años vividos con buena salud) es la dieta, y en este punto nos interesa profundizar.

La frase “que tu medicina sea tu alimento, y el alimento tu medicina” ha sido atribuida a Hipócrates y destaca el rol de la alimentación en el mantenimiento de un

estado saludable. Los alimentos que consumimos habitualmente nos proveen de una importante cantidad de nutrientes esenciales (carbohidratos, grasas, proteínas, entre otros). No obstante, también nos proveen de un grupo de compuestos minoritarios que han sido asociados a una gran diversidad de efectos promotores de la salud.

Estos últimos no aportan energía ni se integran a las estructuras que forman nuestras células. En cambio, actúan como señales capaces de modular la actividad de ciertas funciones de nuestro cuerpo. A este tipo de moléculas se las denomina compuestos bioactivos y han sido propuestos numerosos mecanismos que intentan explicar sus acciones biológicas. Por ejemplo, la inhibición de mecanismos desencadenantes de inflamación es uno de los propuestos para diferentes grupos de bioactivos. Dentro de los grupos de bioactivos podemos encontrar: ácidos fenólicos, polifenoles, ciertos ácidos grasos y polisacáridos, entre otros. Lógicamente, ningún alimento en particular nos provee de todos los tipos de compuestos bioactivos, por tanto, mantener una dieta diversa es la forma de obtener los potenciales beneficios de estos componentes.

Revisando la frase de Hipócrates, es posible pensar que quizás haya sido la versión original de otras frases más frecuentemente utilizadas en nuestro lenguaje popular. “La zanahoria es buena para la vista” o “el ajo es bueno para el corazón”. Muchas variantes de estas frases han sido utilizadas por diferentes poblaciones para transferir el conocimiento tácito acumulado sobre el vínculo entre alimentación y salud. La evidencia generada a lo largo de décadas sobre la composición y

efectos biológicos de nuestros alimentos nos ha permitido identificar ciertas moléculas capaces de explicar las afirmaciones de estas frases populares. No obstante, la investigación en alimentos utilizando avanzadas técnicas de análisis ha develado un universo de componentes más diverso de lo que pensábamos. Esto ha llevado a que muchos investigadores dirijan sus esfuerzos a identificar nuevas moléculas con potenciales efectos sobre la salud humana y, en particular, que protejan del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

#### **APORTANDO DESDE EL PAYS**

Con este objetivo, desde el Programa en Alimentos y Salud Humana (PAyS) del Centro de Investigaciones Biomédicas de la

Facultad de Medicina de la Universidad de la República ([ceinbio.edu.uy/pays](http://ceinbio.edu.uy/pays)), desarrollamos líneas de investigación para estudiar los efectos sobre la salud de bioactivos presentes en alimentos y subproductos de la industria alimentaria.

Por ejemplo, identificamos al orujo de uva Tannat, un subproducto de la industria vitivinícola, como una potencial fuente de bioactivos de interés biomédico. Previamente, investigaciones nacionales de otros grupos académicos han publicado datos relevantes sobre la composición y potenciales usos de este subproducto. Actualmente, las líneas de investigación llevadas adelante por el PAYS, en colaboración con investigadores de diferentes áreas del conocimiento,



Figura generada bajo licencia gratuita de Microsoft Designer.

se enfocan en la evaluación de los efectos de bioactivos provenientes del orujo de uva Tannat, en dos áreas de relevancia para la población nacional: modulación del metabolismo de carbohidratos y neuroprotección.

Con relación a sus efectos metabólicos, nuestras líneas se enfocan en la evaluación de la capacidad del orujo de modular la concentración de glucosa en la sangre, efecto que podría ser de interés para la prevención o el tratamiento de patologías como la diabetes mellitus. Por otro lado, nuestros esfuerzos también se centran en la búsqueda de compuestos neuroprotectores que potencien mecanismos protectores del sistema nervioso central tales como la mejora de la función vascular encefálica, de la función bioenergética, del eje intestino-cerebro, y que repriman fenómenos inflamatorios a nivel del tejido nervioso (neuroinflamación). La modulación de este tipo de procesos resulta fundamental para la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

En conjunto, esperamos que nuestros esfuerzos den lugar a un mayor conocimiento sobre la bioactividad de compuestos presentes en nuestros alimentos y su transmisión a la población. Si tenemos éxito, quizás dentro de algunos años seamos testigos de la incorporación al lenguaje popular de nuevas frases, basadas en evidencia, sobre los beneficios para la salud de los alimentos y, tal vez, de la incorporación de una nueva zona azul en el mapa.

---

# EL IMPACTO DE LOS FLAVONOIDES EN LA NEUROPROTECCIÓN: UN ENFOQUE DESDE LAS PLANTAS ENDÉMICAS EN AMÉRICA LATINA

---

Aldo Leyva Soto

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis múltiple, afectan el sistema nervioso central, provocando pérdida progresiva de funciones cognitivas, motoras y emocionales. Estas enfermedades son una creciente preocupación de salud pública, especialmente en América Latina, donde el envejecimiento poblacional las hace más prevalentes. En respuesta, la neuroprotección, que busca prevenir o retardar el daño cerebral, ha ganado relevancia. Los productos naturales, como los flavonoides, compuestos presentes en plantas, ofrecen un enfoque prometedor en el tratamiento y prevención de estas enfermedades.

América Latina, rica en biodiversidad y con un valioso conocimiento ancestral, está posicionándose como un referente para desarrollar soluciones naturales en neurociencias, combinando saberes tradicionales y avances científicos. Este capítulo explora el impacto de los flavonoides en la neuro-

protección y cómo las plantas endémicas de América Latina podrían ser clave en este campo.

## EL PAPEL DE LOS FLAVONOIDES EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Los flavonoides son compuestos naturales que se encuentran en alimentos como frutas, verduras, té, cacao y vino tinto. Estos no solo dan colores brillantes a las frutas y flores, sino que también tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que son muy beneficiosas para la salud del cerebro.

Los flavonoides ayudan a proteger el cerebro gracias a su actividad antioxidante. Esto significa que combaten el estrés oxidativo, un proceso que ocurre cuando se acumulan demasiados radicales libres, unas moléculas dañinas que pueden afectar las células. En enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson, el estrés oxidativo provoca un desequilibrio porque daña las neuronas

y afecta su funcionamiento. En el Alzheimer, este daño contribuye a la acumulación de placas dañinas en el cerebro, mientras que en el Parkinson afecta la producción de dopamina, una sustancia clave para el control del movimiento. Al actuar como antioxidantes, los flavonoides neutralizan los radicales libres, ayudando a reducir el daño celular y protegiendo la salud del cerebro.

Por su parte, las propiedades antiinflamatorias de los flavonoides ayudan a reducir la inflamación en el cerebro, lo cual es clave para evitar el daño neuronal. Además, mejoran la plasticidad sináptica, un proceso importante para el aprendizaje y la memoria, y podrían ayudar a que las células cerebrales obtengan más energía, lo que reduce el riesgo de daño celular.

#### **LAS PLANTAS ENDÉMICAS DE AMÉRICA LATINA RICAS EN FLAVONOIDES Y POLIFENOLES**

América Latina es una región muy rica en biodiversidad. Las comunidades indígenas han usado las plantas locales durante siglos para tratar diversas enfermedades, incluidas las que afectan al sistema nervioso. Muchas de estas plantas contienen flavonoides y polifenoles, que podrían ser clave para desarrollar nuevos tratamientos naturales para las enfermedades neurodegenerativas.

Por ejemplo, el guaraná es conocido por su alto contenido de cafeína y flavonoides, y ayuda a aumentar la energía y mejorar la concentración y la memoria. Se investiga su potencial para prevenir el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento. Por su parte, el cacao es rico en flavonoles como la epicatequina, favorece la circulación cerebral y la memoria, además de mejorar la

salud vascular, fundamental para una buena función cerebral. La achicoria contiene antioxidantes que pueden proteger el cerebro del estrés oxidativo y también se usa tradicionalmente para mejorar la digestión y la salud cerebral. El tepezcohuite, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, se ha estudiado por su capacidad para proteger el sistema nervioso y promover la regeneración celular, siendo valioso para la neuroprotección.

Estas plantas no solo tienen un valor medicinal histórico, sino que también son una gran fuente para la investigación científica. A medida que avanzan los estudios, podrían ser clave para prevenir enfermedades neurodegenerativas.

#### **LA NUTRIGENÓMICA COMO PUENTE ENTRE LA NUTRICIÓN Y LA NEUROPROTECCIÓN**

La nutrigenómica es un campo emergente que estudia cómo los nutrientes, como los flavonoides, afectan la expresión de los genes y, por lo tanto, nuestra salud.

En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, la nutrigenómica puede ofrecer una nueva visión sobre cómo los compuestos bioactivos de los alimentos influyen en la función cerebral a nivel molecular. Diversas investigaciones están mostrando que los flavonoides pueden interactuar con los genes responsables de la inflamación, protección antioxidante y reparación celular, modificando la expresión genética de forma beneficiosa. Esto podría reducir el riesgo de enfermedades como el Alzheimer y Parkinson, mejorando la capacidad del cerebro para defenderse del daño celular y promover la reparación.

### LA IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN Y LA INTEGRACIÓN DE LA MEDICINA TRADICIONAL Y MODERNA

Aunque América Latina tiene una larga tradición de usar plantas medicinales, la investigación sobre sus efectos aún es limitada. Combinando el conocimiento ancestral con los avances científicos en biología molecular y neurociencias, se pueden abrir nuevas posibilidades para tratar enfermedades neurodegenerativas.

Crear productos a partir de plantas locales, uniendo saberes tradicionales con la ciencia, podría llevar a nuevos tratamientos para proteger el cerebro y evitar el deterioro cognitivo. La colaboración entre investigadores, comunidades locales y profesionales de la salud es fundamental para aprovechar al máximo estos recursos naturales.

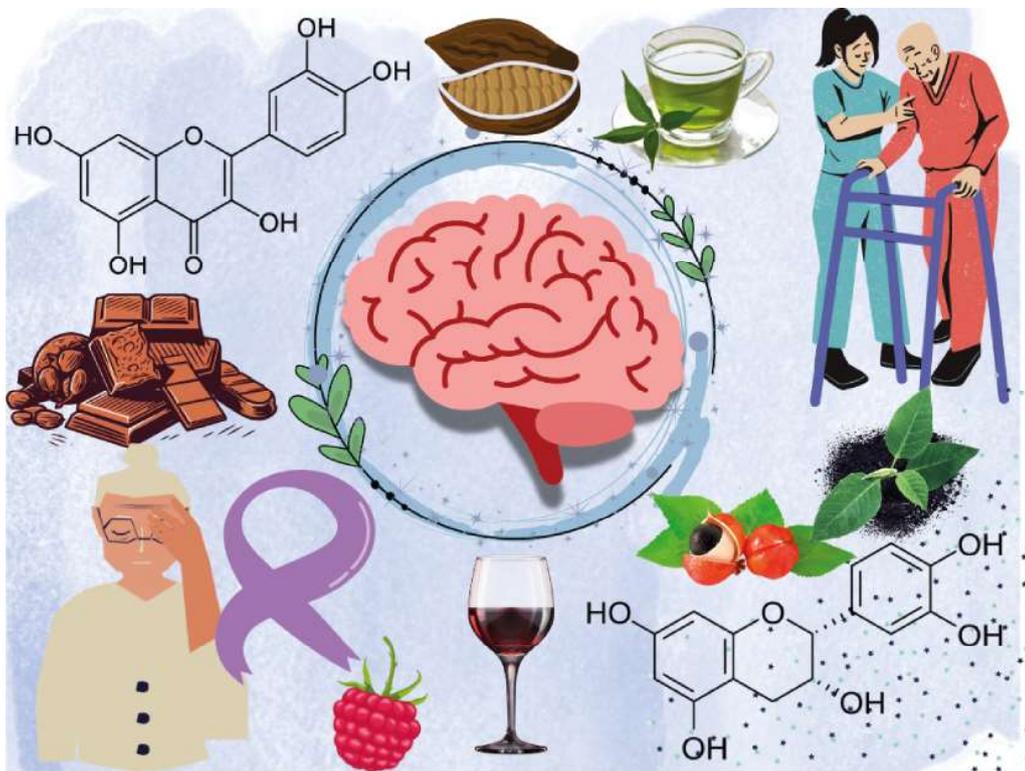
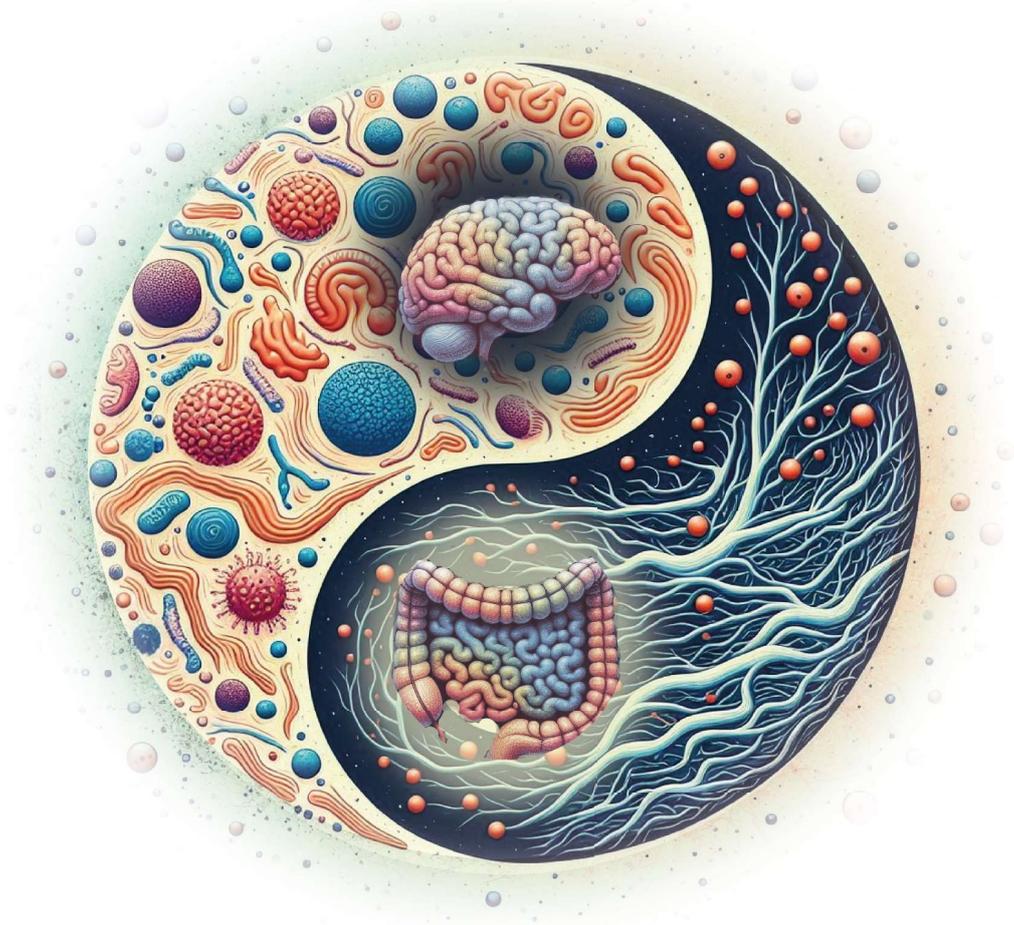


Figura 1. Flavonoides y salud cerebral. La imagen ilustra cómo ciertos compuestos naturales presentes en alimentos como el cacao, el té verde, las frambuesas y plantas nativas de América Latina como el guaraná, pueden contribuir a la protección del cerebro, destacando su posible papel en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y en ayudar a un envejecimiento saludable.



**MICROBIOTA:  
EL INVITADO  
DE ÚLTIMA HORA**

# UN VÍNCULO INESPERADO: CUIDAR TU MICROBIOTA INTESTINAL PARA PROTEGER TU MENTE

---

Francisca Baroffio y Silvia Olivera-Bravo

¿Sabías que lo que comés puede influir en tu cerebro más de lo que imaginás? El sistema nervioso, más específicamente el cerebro, es el centro de mando de nuestro cuerpo, el responsable de coordinar todas nuestras funciones y acciones. Como cualquier motor, el cerebro necesita un buen combustible, y en nuestro caso ese combustible es la alimentación.

Nuestro cerebro consume aproximadamente la quinta parte de la energía que generamos luego de alimentarnos, por eso, lo que comemos tiene un impacto directo en su funcionamiento. Si nuestro cerebro funciona bien, estamos en condiciones de desarrollar el máximo de nuestro potencial. Sin embargo, cuando el cerebro no funciona bien, diferentes partes de nuestro cuerpo pueden comenzar a fallar, y si los hábitos alimenticios son malos, contribuyen a que

esas fallas puedan volverse crónicas o empeorar progresivamente. Además, nuestra alimentación afecta la diversidad y equilibrio de nuestra microbiota intestinal. Y si bien es algo que a menudo pasa desapercibido y que la ciencia ha comenzado a explorar en tiempos recientes, la microbiota intestinal es otro factor que incide en la salud cerebral.

## UN MUNDO MICROSCÓPICO EN NUESTROS INTESTINOS

La microbiota intestinal, es decir, el mundo microscópico que habita nuestro intestino, está formado por millones de microorganismos (bacterias, hongos, virus, protozoarios, entre otros) que desempeñan funciones clave en nuestra salud. La microbiota intestinal cambia constantemente a lo largo de la vida, varía de una persona a otra y es altamente influenciada por la comida.

---

Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Uruguay

---

Agradecimientos: Fondo México-Uruguay, CASS, FAICE, PEDECIBA (UDELAR-MEC), IIBCE (MEC)

Cuando la microbiota está equilibrada y es diversa, todo marcha bien. No obstante, la alimentación inadecuada, el estrés o la falta de actividad física pueden alterar esta armonía, haciendo que algunos microorganismos comiencen a predominar sobre otros, rompiendo el equilibrio entre los distintos microorganismos que habitan el intestino. Es así que, si hay un desbalance en la microbiota, incluso las “bacterias buenas” pueden volverse problemáticas y repercutir negativamente en la salud general.

La microbiota intestinal no solo participa en la digestión de los alimentos, sino que también mantiene una comunicación constante con el cerebro. En otras palabras, el intestino y el cerebro son dos amigos inseparables que están siempre en contacto, intercambiando mensajes sobre cómo te sentís, qué nutrientes necesitás y cómo funciona tu sistema de defensa. Los científicos llaman a esta comunicación *eje intestino-cerebro*.

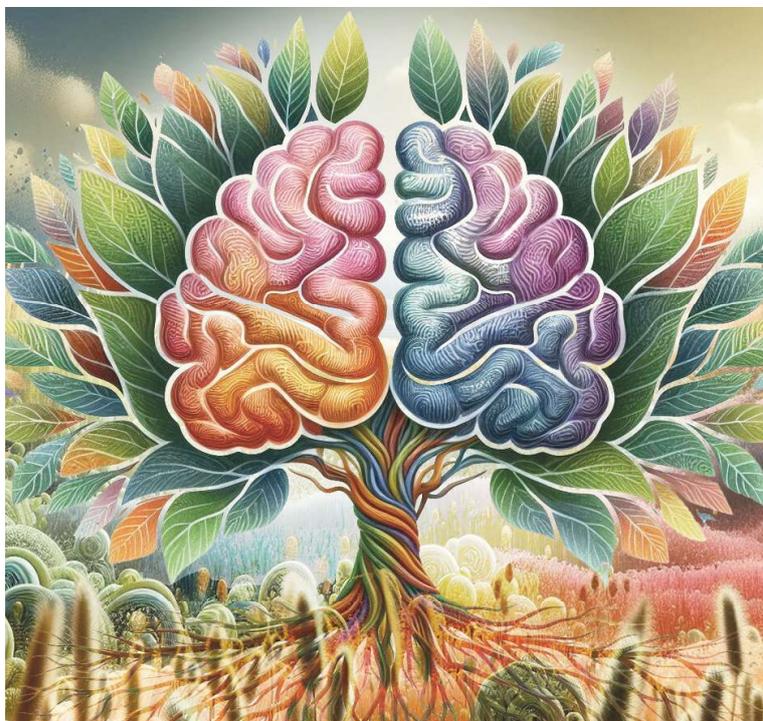
Desde un punto de vista anatómico y funcional, el eje intestino-cerebro es una verdadera red de ida y vuelta en la que además colaboran el sistema endocrino (que produce las hormonas que regulan las funciones corporales) y el sistema inmunológico, que nos permite responder ante amenazas o daño. El par craneal diez, llamado nervio neumogástrico o vago, es el principal componente del eje intestino-cerebro. Este nervio nace a nivel del cráneo, recorre todo el cuerpo y tiene ramas que transmiten información desde el interior del intestino al cerebro y señales motoras desde el cerebro al intestino. Como toda red, cuando alguno de los componentes del eje intestino-cerebro se daña, toda la red se altera.

### **MICROBIOTA ALTERADA, CEREBRO AFECTADO**

¿Qué le ocurre al cerebro cuando el equilibrio de la microbiota se rompe? El trabajo de muchos grupos de científicos va demostrando que una microbiota alterada puede producir sustancias que afectan directamente el funcionamiento cerebral o enviar mensajes negativos al cerebro, afectando su funcionamiento en forma indirecta. También se ha reportado que ciertas bacterias intestinales pueden influir en la producción de compuestos químicos en el cerebro que afectan la comunicación de las células neurales y activan el sistema inmune, que actúa como un “sistema de alarma biológica”, favoreciendo procesos de daño que pueden volverse crónicos y agravarse.

Además, los cambios en la microbiota pueden alterar la barrera hematoencefálica, que es la estructura que protege el cerebro de sustancias dañinas, permitiendo que toxinas y moléculas inflamatorias lleguen a las neuronas y aceleren su deterioro. A su vez, el cerebro responde a la comunicación de la microbiota alterada con señales que empeoran el desbalance intestinal, conformando un círculo vicioso que se retroalimenta y que propaga la inflamación a nivel de todo el organismo.

En la mayoría de los casos, la respuesta inflamatoria es transitoria y ayuda a resolver problemas en forma rápida. Sin embargo, cuando la inflamación se vuelve crónica, puede dañar el cerebro y favorecer la aparición de enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer y de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, por las cuales las neuronas dejan de funcionar correctamente, se dañan y mueren.



Interpretación de la relación entre lo que comemos, la microbiota intestinal y la salud cerebral. Edición sobre imagen generada por IA Copilot.

Dependiendo de cuáles áreas del cerebro sean afectadas, los síntomas de cada enfermedad neurodegenerativa varían e irán empeorando y repercutiendo negativamente sobre todo el organismo, afectando la memoria, el movimiento y/o la capacidad de pensar con claridad.

Aunque las enfermedades neurodegenerativas tienen causas complejas y multifactoriales, la inflamación cerebral crónica (neuroinflamación) es un fenómeno común en todas ellas. Además, se está generando evidencia creciente de que el intestino y su microbiota juegan un papel clave en el desarrollo y progresión de las enfermedades neurodegenerativas, fundamentalmente favoreciendo la neuroinflamación. A su vez, también se conoce que la microbiota

intestinal de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas es diferente a la de las personas sanas, lo que indica que la respuesta de un cerebro dañado repercute sobre la microbiota intestinal.

Por lo tanto, el estudio de la microbiota intestinal es clave para entender su posible rol en estas patologías y para analizar su eficacia como blanco de terapias que retarden la progresión o el comienzo de la etapa sintomática de las enfermedades neurodegenerativas.

Así las cosas, cabe preguntarse si cuidando nuestra microbiota podemos preservar nuestra salud cerebral. Las evidencias indican que la respuesta es sí y que la alimentación es un factor determinante para

preservar la salud de la microbiota. Una dieta variada y rica en fibras, fermentados y alimentos naturales favorece una microbiota equilibrada, mientras que el consumo excesivo de ultraprocesados y el exceso de azúcar la perjudican y fomentan la inflamación. Otros hábitos, como la reducción del estrés, el descanso adecuado y la actividad física, también contribuyen al mantenimiento de una microbiota saludable y, en consecuencia, al bienestar del cerebro.

Otra buena noticia es que la respuesta de la microbiota intestinal a los cambios de hábitos podría ser más rápida y producir beneficios sistémicos en niveles y a tiempos mejores que las aproximaciones terapéuticas tradicionales. Incluso el trasplante de microbiota de personas sanas parece repercutir positivamente en el cerebro y en todo el organismo de las personas receptoras (enfermas o añosas). Por lo tanto, podríamos decir que cuidar nuestra microbiota intestinal es una forma sencilla y poderosa de proteger la salud de nuestro cerebro a lo largo de toda nuestra vida.

---

# LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU IMPACTO EN LA SALUD: DEL INTESTINO AL CEREBRO

Gonzalo Jorquera Olave

Durante años, se habló de la *flora intestinal* para referirse a los microorganismos que habitan en nuestro intestino. Sin embargo, este término ha quedado en desuso porque, en realidad, no estamos hablando de plantas, sino de bacterias, virus, hongos y arqueas. El término más preciso es *microbiota intestinal*, un ecosistema microscópico que juega un papel clave en nuestra salud.

Aunque solemos pensar en bacterias como algo negativo, la verdad es que nuestra microbiota intestinal es esencial para la digestión, el metabolismo, la protección contra patógenos e incluso la regulación del sistema inmunológico. Pero esta comunidad microbiana no es fija ni inmutable: cambia a lo largo de la vida y responde a diversos factores, siendo la dieta y el ejercicio dos de los más importantes.

## LA MICROBIOTA A LO LARGO DE LA VIDA Y SU PAPEL EN LA SALUD

Desde el nacimiento, la microbiota intestinal está en constante evolución. En los primeros meses de vida, la leche materna favorece el crecimiento de bacterias be-

neficiosas como *Bifidobacterium*, mientras que el entorno y el tipo de parto también influyen en su composición.

A medida que crecemos, nuestra microbiota se vuelve más diversa y estable, alcanzando un equilibrio en la edad adulta. Sin embargo, en la vejez, esta diversidad suele disminuir, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias y metabólicas.

¿Por qué es importante esta diversidad? Porque una microbiota rica en especies bacterianas distintas está mejor preparada para cumplir múltiples funciones: fermentar la fibra dietaria, producir compuestos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta, competir con bacterias patógenas e influir en nuestra respuesta inmunológica. En cambio, cuando la microbiota pierde diversidad —un fenómeno llamado *disbiosis*—, pueden aparecer problemas como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades inflamatorias intestinales e incluso alteraciones en el estado de ánimo y la función cognitiva.

Laboratorio de Envejecimiento Resiliente, Laboratorio de Investigación en Nutrición Funcional (LINF), Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

### LA DIETA COMO PRINCIPAL MODULADOR DE LA MICROBIOTA

Lo que comemos tiene un impacto directo en nuestra microbiota intestinal. Un estudio publicado en la prestigiosa revista científica *Nature* encontró que la microbiota de personas que siguen una dieta rica en fibra y basada en vegetales contiene más bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, lo que se asocia con menor inflamación y un metabolismo más eficiente. En contraste, una dieta alta en azúcares procesados y grasas saturadas puede reducir la diversidad microbiana y favorecer la proliferación de bacterias proinflamatorias. Diversos estudios han mostrado que personas con obesidad tienden a tener una microbiota con más bacterias del filo *Firmicutes* y menos de las del filo *Bacteroidetes*, lo que podría estar relacionado con una mayor absorción de energía de los alimentos y una inflamación de bajo grado.

Sin embargo, los efectos de la microbiota van más allá del intestino. Investigaciones recientes han demostrado que esta comunidad microbiana también juega un papel clave en la función cerebral y la salud mental.

### EL EJE INTESTINO-CEREBRO Y LOS PSICBIÓTICOS

La microbiota intestinal está en estrecha comunicación con el cerebro a través del llamado *eje intestino-cerebro*. Este sistema de comunicación bidireccional opera a través de varias rutas:

- *Vía neural*: el nervio vago actúa como una autopista que transmite señales desde el intestino al cerebro y viceversa.
- *Vía inmunológica*: La microbiota regula la producción de citoquinas inflamatorias que pueden afectar la función cerebral.
- *Vía endocrina*: Muchas bacterias intestinales producen neurotransmisores como serotonina, dopamina y GABA, que influyen en el estado de ánimo y la cognición.

Para favorecer el equilibrio de la microbiota y su impacto en el cerebro, se ha estudiado el papel de los prebióticos, probióticos y posbióticos, que pueden ayudar a regular la composición microbiana y mejorar la salud digestiva y mental.

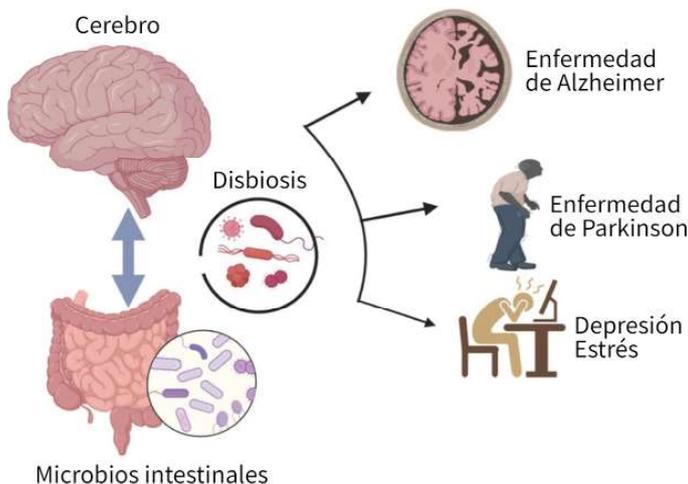


Figura 1. El equilibrio fisiológico del cerebro depende de su interacción con el intestino y su microbiota. Alteraciones en la microbiota intestinal (disbiosis) se han relacionado con trastornos como Parkinson, Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas, depresión, estrés y trastornos del desarrollo neurológico. (Imagen editada desde <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1225875>)

- **Prebióticos:** son fibras y compuestos no digeribles que sirven de alimento para las bacterias beneficiosas del intestino. Se encuentran en alimentos como ajo, cebolla, espárragos, plátanos y avena.
- **Probióticos:** son microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, pueden conferir beneficios a la salud.
- **Postbióticos:** son preparaciones de microorganismos inactivos y/o sus componentes, como ácidos grasos de cadena corta, enzimas y proteínas antimicrobianas. A diferencia de los probióticos, no contienen microorganismos vivos, pero sus efectos pueden ser igualmente beneficiosos para la inflamación y la función intestinal.

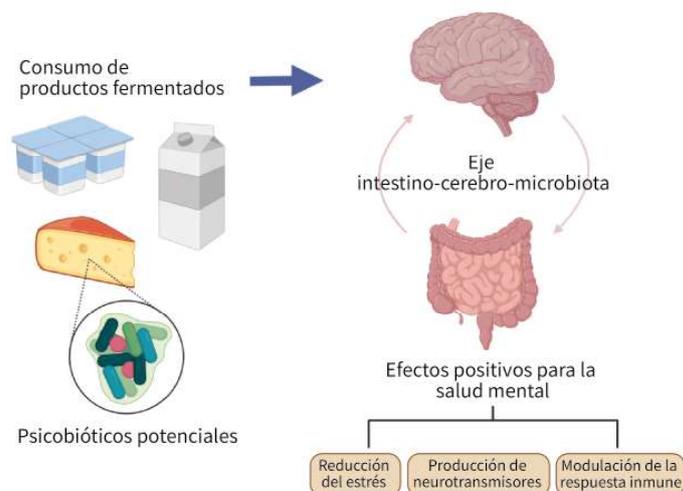
Los psicobióticos son una categoría especial de probióticos que pueden modular la microbiota y mejorar la salud mental. Se ha demostrado que especies como *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus* pueden reducir síntomas de estrés y ansiedad gracias a su capacidad de influir en la producción de neurotransmisores.

## LOS ALIMENTOS FERMENTADOS COMO FUENTE DE PSICBIÓTICOS

Además de los suplementos, una forma natural y accesible de obtener psicobióticos es a través del consumo de alimentos fermentados. Estos contienen bacterias beneficiosas que pueden colonizar o modular la microbiota intestinal, promoviendo un equilibrio saludable.

- **Yogur:** contiene *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que pueden ayudar a reducir el estrés y mejorar el estado de ánimo.
- **Kéfir:** bebida rica en bacterias beneficiosas que puede mejorar la respuesta al estrés.
- **Chucrut y kimchi:** ricos en *Lactobacillus plantarum*, pueden mejorar la producción de neurotransmisores beneficiosos. Un estudio en Corea del Sur mostró que el consumo regular de kimchi estaba asociado con una menor incidencia de depresión y ansiedad en adultos jóvenes.
- **Té kombucha:** fuente de probióticos naturales con potencial impacto positivo en el eje intestino-cerebro.

Figura 2. El consumo de psicobióticos podría ser una opción efectiva para cuidar y restaurar la salud mental, con menos efectos secundarios, menor riesgo de alergias y menor dependencia en comparación con los fármacos psicotrópicos. (imagen tomada de <https://doi.org/10.3390/nu12123896>)



### **MICROBIOTA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

La investigación ha revelado que la microbiota intestinal también podría desempeñar un papel en enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson. Se ha observado que personas con Alzheimer tienen una microbiota menos diversa y con más bacterias proinflamatorias, lo que podría contribuir a una inflamación crónica de bajo grado que afecta al cerebro. La disbiosis intestinal puede aumentar la permeabilidad del intestino, permitiendo que moléculas inflamatorias lleguen al sistema nervioso central y promuevan el daño neuronal.

En el caso del Parkinson, hay evidencia de que la enfermedad podría originarse en el intestino años antes de que aparezcan los síntomas motores. Se ha detectado un desequilibrio en la microbiota de estos pacientes, con una reducción de bacterias beneficiosas y un aumento de bacterias proinflamatorias. Algunas investigaciones sugieren que la alfa-sinucleína, una proteína clave en la enfermedad, podría comenzar a agregarse en el sistema nervioso entérico y luego viajar al cerebro a través del nervio vago.

### **CONCLUSIÓN: ALIMENTAR EL CEREBRO DESDE EL INTESTINO**

Mantener una microbiota equilibrada es una inversión en nuestra salud física y mental. La alimentación saludable y el consumo de alimentos fermentados ricos en probióticos y psicobióticos son estrategias accesibles y efectivas para fortalecer este ecosistema microbiano.

En definitiva, lo que comemos y cómo vivimos no solo afecta nuestro intestino, sino que puede determinar la salud de nuestro cerebro en el futuro. Alimentar bien nuestra microbiota es, en el fondo, alimentar nuestra mente y nuestro bienestar a largo plazo.

---



# NUTRIGENÓMICA

# GENÓMICA NUTRICIONAL

---

Beatriz Sánchez Calvo

La genómica nutricional, o nutrición molecular, es una ciencia que como concepto surge a principios del siglo XXI, y se basa en el estudio de la relación entre la nutrición y la genética y cómo ello afecta a la salud. Uno de sus principales objetivos es entender cómo los genes y los componentes de la dieta interactúan para afectar el estado de salud y enfermedad de un individuo.

## **HISTORIA DE LA NUTRICIÓN: SIGLO XX Y XXI**

A principios del siglo XX, entre 1900 y 1930, uno de los hechos importantes para la nutrición fue la identificación de ciertos micronutrientes y los efectos de su carencia. Por ejemplo, varios investigadores descubrieron las vitaminas, cuyo concepto fue definido por el investigador estadounidense Casimir Funk, refiriéndose a ellas como sustancias orgánicas esenciales para la vida. Su descubrimiento logró el estudio, y posterior erradicación, de enfermedades carenciales importantes de la época como el escorbuto,

el raquitismo y la pelagra, causadas por deficiencia de vitamina C, vitamina D y vitamina B3, respectivamente.

A partir de estos descubrimientos, se formularon las ingestas dietéticas de referencia, que indican la cantidad recomendada de un nutriente que permite cubrir la necesidad en la mayoría de la población, centrándose tanto en la prevención de enfermedades deficitarias como también en la prevención de enfermedades crónicas y degenerativas, teniendo como objetivo final la promoción de la salud a nivel poblacional.

A finales del siglo XX y principios del siglo XXI, se desarrolló el proyecto Genoma Humano, suceso importante ya que, por primera vez, se obtuvo la secuencia completa del genoma y se realizó el mapeo genético. En paralelo, se observó que existían diferencias en la secuencia de ADN del genoma humano entre individuos, y por ello surge el

---

Unidad Académica, Departamento de Nutrición Básica, Escuela de Nutrición, Universidad de la República del Uruguay (UDELAR), Montevideo, Uruguay  
Centro de Investigaciones Biomédicas (CEINBIO), Facultad de Medicina, Universidad de la República del Uruguay (UDELAR), Montevideo, Uruguay

**Nutrigenética****Nutrigenómica****Nutriepigenética**

proyecto Internacional HapMap, el cual tiene como objetivo determinar los patrones comunes de variación de la secuencia de ADN y reconoce que hay variantes genéticas que responden diferente a los nutrientes y, a su vez, que los nutrientes influyen sobre la expresión génica y cómo eso impacta en la salud. De ahí surge la genómica nutricional, o nutrición molecular, con una visión hacia una nutrición personalizada o de precisión.

#### FENOTIPO NUTRICIONAL

Para poder entender la base de esta ciencia y sus disciplinas, es necesario definir el concepto del fenotipo nutricional. El fenotipo nutricional de un individuo depende de factores genéticos, ambientales, funcionales y conductuales, formando la base para la evaluación del estado nutricional humano.

Este concepto integra, por un lado, cómo las variantes genéticas de algunos genes impactan en la metabolización de ciertos nutrientes, como también los efectos de componentes de la dieta y de cambios epigenéticos sobre la regulación de la expresión de genes. Esta conceptualización de un fenotipo nutricional proporciona una visión integrada del individuo en el campo que aborda la dieta, el metabolismo y la salud.

#### DISCIPLINAS

De la genómica nutricional se derivan tres disciplinas diferentes que abarcan el estudio de la relación de la nutrición y el genoma desde tres diferentes campos dentro de esta ciencia:

- **Nutrigenética:** es la disciplina que estudia las variantes genéticas, específicamente los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) o variantes en el número de copia, y cómo impactan en la metabolización de los nutrientes y en el estado de salud-enfermedad del individuo. Por ejemplo, la fenilcetonuria es un claro ejemplo de que un cambio en un nucleótido del gen de la enzima fenilcetonuria hidroxilasa hace que esta no sea activa y con ello no pueda metabolizar el aminoácido fenilalanina y que el individuo tenga trastornos mentales. Por ello, estos individuos deben tener una alimentación baja en fenilalanina. El objetivo de esta disciplina es ir hacia una nutrición personalizada, en la cual la alimentación del individuo se ajusta a su dotación genética, ya sea para tratar o prevenir enfermedades. El desafío de esta disciplina son aquellas enfermedades que dependen de más factores y no solo del factor genético, las llamadas enfermedades multifactoriales, como puede ser el síndrome metabólico.

- **Nutrigenómica:** esta disciplina estudia cómo los componentes bioactivos de los alimentos actúan sobre la regulación de la expresión de genes, como factores de transcripción, o como moléculas señalizadoras. Aquí entra el concepto de alimentos funcionales, los cuales, además de tener características nutricionales, también ejercen un efecto beneficioso para la salud gracias a la presencia en su composición de compuestos bioactivos.
- **Nutrieepigenética:** estudia los cambios de determinadas “marcas” en el genoma producidos por la dieta que pueden ser copiadas de una generación a otra y que pueden generar cambios en la expresión genética pero no implican cambios en la secuencia de ADN. Esos cambios se refieren a la metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de las histonas o a los micro ARN. Un claro ejemplo es el efecto de la malnutrición durante el embarazo, ya sea por deficiencia o por exceso, y cómo impacta en el genoma del feto, pudiendo provocar enfermedades crónicas no transmisibles en etapa temprana o tardía del desarrollo del individuo por una programación anormal de ciertas vías metabólicas.

### **NUTRICIÓN DE PRECISIÓN: TEST GENÉTICOS**

Existen test genéticos que analizan el ADN para identificar variantes genéticas que se conocen que están asociadas a tener mayor riesgo de padecer enfermedades relacionadas con la nutrición, como la obesidad, la diabetes o la enfermedad cardiovascular.

Para realizar el test, se toma una muestra de sangre o de saliva, y con los resultados se realiza un informe que puede tener, además de información sobre si se tiene una predisposición genética a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición, datos sobre si se tiene una intolerancia alimentaria, cuáles son las necesidades de vitaminas y minerales, cuál es la cantidad de grasas, proteínas y carbohidratos que se debe consumir, y si se tiene una tolerancia a la cafeína, a la sal, entre otras. Es importante que el informe sea estudiado por un profesional de la salud y, además, que el paciente tenga un abordaje nutricional, como también el seguimiento de un nutricionista para la optimización del estudio.

---

# LA NUTRIGENÓMICA Y EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES PARA LA SALUD NEURONAL: PREVENCIÓN DEL ALZHEIMER Y EL PARKINSON

---

Rocío Alejandra Chávez Santoscoy

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población mundial ha llevado a un aumento significativo en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Estas patologías afectan a millones de personas y representan un desafío importante para los sistemas de salud. A pesar de los avances en la medicina, aún no existen curas definitivas para estas enfermedades, lo que hace que la prevención y el retraso en su aparición sean aspectos fundamentales en la investigación científica.

En este contexto, la nutrigenómica ha surgido como una disciplina clave en la comprensión de la relación entre la dieta y la expresión génica. Este campo de estudio explora cómo los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos pueden influir en la regulación genética, modulando procesos biológicos que pueden coadyuvar a

prevenir enfermedades crónicas o mejorar la calidad de vida de las personas. Los principales beneficios están relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y la neuroprotección. A partir de estos conocimientos, se han desarrollado alimentos funcionales diseñados específicamente para mejorar la salud neuronal y prevenir la degeneración cognitiva.

El presente artículo aborda los avances en nutrigenómica aplicados a la creación de alimentos funcionales, destacando su impacto en la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Se discutirán los mecanismos biológicos involucrados, los hallazgos más recientes en la investigación científica y los alimentos con mayor potencial neuroprotector.

**CONCEPTOS CLAVE EN NUTRIGENÓMICA**

La nutrigenómica es una rama de la genómica nutricional que estudia cómo los nutrientes interactúan con el genoma humano, afectando la expresión génica y, en consecuencia, los procesos metabólicos y fisiológicos. Los principales objetivos de la nutrigenómica son:

1. Identificar cómo los nutrientes influyen en la expresión de genes específicos, para modular los procesos fisiológicos que desencadenan enfermedades crónicas.
2. Diseñar alimentos funcionales específicos que permitan coadyuvar en la prevención y la disminución de los efectos de enfermedades crónicas como síndrome metabólico, diabetes tipo II y enfermedades neurodegenerativas, entre otras.
3. Diseñar estrategias nutricionales (recomendaciones dietarias) más personalizadas para prevenir o tratar enfermedades crónicas.

**LA NUTRIGENÓMICA Y SU PAPEL EN LA SALUD NEURONAL**

En el contexto de la salud neuronal, la nutrigenómica permite analizar el impacto de la dieta en la función cerebral y el riesgo de enfermedades neurodegenerativas. Esto se logra a través del estudio de cómo ciertos nutrientes y compuestos bioactivos pueden modular procesos biológicos clave en el cerebro y el sistema nervioso central. Los más estudiados son la inflamación, el metabolismo energético y la comunicación sináptica.

La evidencia científica sugiere que una dieta rica en compuestos neuroprotectores puede contribuir a mejorar la plasticidad cerebral, reducir el daño oxidativo y favorecer la regeneración neuronal, lo que podría ayudar a prevenir o retrasar la aparición de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson.

Los avances en esta disciplina han permitido la identificación de diversos compuestos bioactivos con propiedades neuroprotectoras. Entre los más destacados se encuentran los polifenoles, presentes en frutas, verduras, té y cacao, los cuales han demostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios que pueden proteger las neuronas del daño oxidativo. Además, los ácidos grasos omega-3, abundantes en pescados grasos y frutos secos, desempeñan un papel esencial en la formación y mantenimiento de las membranas celulares neuronales, contribuyendo a mejorar la transmisión sináptica y la comunicación entre neuronas. Finalmente, ciertos micronutrientes esenciales, como el magnesio, el zinc y las vitaminas del complejo B, han sido asociados con una mejor función cognitiva y un menor riesgo de deterioro neurológico.

Estos hallazgos resaltan la importancia de adoptar una dieta equilibrada y rica en compuestos bioactivos para optimizar la salud cerebral y prevenir el desarrollo de trastornos neurodegenerativos. La investigación en nutrigenómica sigue avanzando, abriendo nuevas posibilidades para la personalización de estrategias dietéticas dirigidas a mantener la función cognitiva a lo largo de la vida.

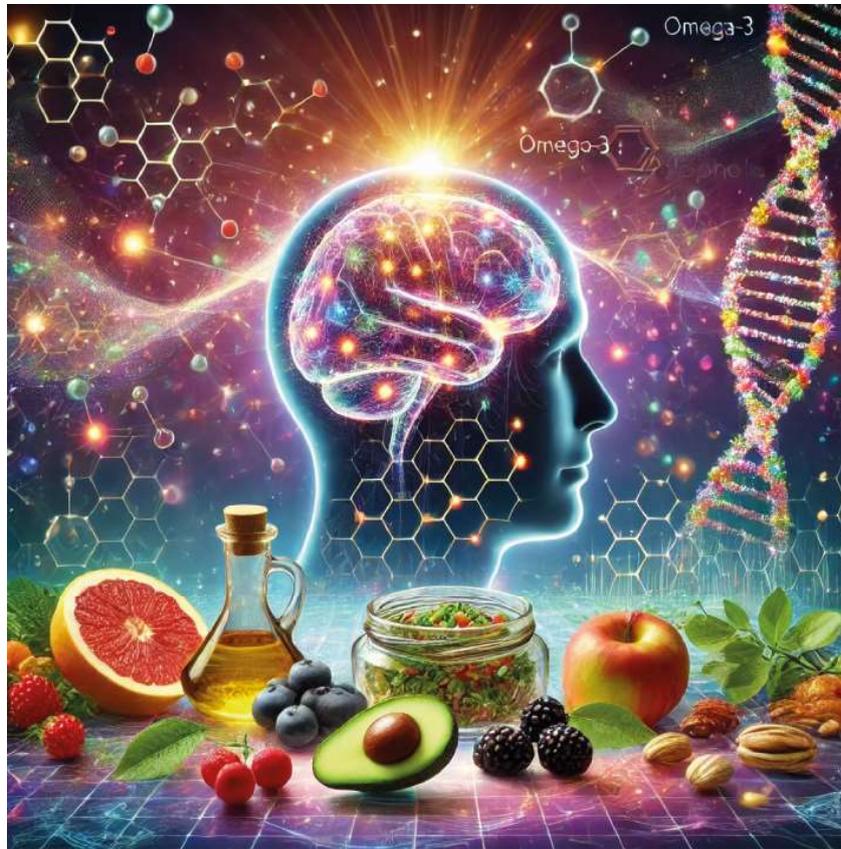


Imagen generada a través de Chat GPT

### MECANISMOS BIOLÓGICOS IMPLICADOS

Los mecanismos mediante los cuales la nutrigenómica influye en la salud neuronal son diversos.

- **Modulación de la inflamación y sus efectos crónicos:** la inflamación crónica es un factor clave en la patogénesis del Alzheimer y el Parkinson. Nutrientes como los ácidos grasos omega-3 y los polifenoles pueden regular la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria.
- **Reducción del estrés oxidativo:** el daño oxidativo contribuye al envejecimiento celular y la degeneración neuronal. Antioxidantes presentes en frutas, verduras y ciertos aceites vegetales pueden proteger las neuronas contra el estrés oxidativo.
- **Regulación de la autofagia:** la autofagia es un proceso celular que permite la eliminación de proteínas mal plegadas y organelos dañados. Algunos compuestos dietéticos han demostrado estimular la autofagia, lo que podría retrasar la acumulación de agregados tóxicos característicos de las enfermedades neurodegenerativas.

### **ALIMENTOS FUNCIONALES CON EFECTOS NEUROPROTECTORES**

El desarrollo de alimentos funcionales basados en la evidencia nutrigenómica ha llevado a la identificación de productos con efectos beneficiosos para la salud cerebral. Algunos ejemplos incluyen:

- **Aceite de oliva extra virgen:** rico en polifenoles, se ha asociado con una menor incidencia de enfermedades neurodegenerativas y un mejor rendimiento cognitivo en adultos mayores.
- **Frutos secos (nueces, almendras, avellanas):** contienen ácidos grasos esenciales y antioxidantes que favorecen la sinapsis neuronal y reducen el riesgo de deterioro cognitivo.
- **Bayas (arándanos, fresas, frambuesas):** sus compuestos flavonoides tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, protegiendo el cerebro del daño oxidativo.
- **Pescado azul (salmón, sardinas, caballa):** fuente de ácidos grasos omega-3, esenciales para la estructura de las membranas neuronales y la función sináptica.

Identificar los nutrientes activos de estos alimentos fortalece la industria alimentaria, para producir más y mejores alimentos que tengan estos beneficios y estén disponibles para todos.

### **DIETA Y SALUD CEREBRAL**

La nutrigenómica ha revolucionado la comprensión de la relación entre la dieta y la salud cerebral, proporcionando evidencia sólida sobre cómo ciertos alimentos pueden modular la expresión génica y prevenir enfermedades neurodegenerativas.

A través del desarrollo de alimentos funcionales, es posible diseñar estrategias nutricionales personalizadas que favorezcan la salud neuronal y reduzcan el riesgo de patologías como el Alzheimer y el Parkinson.

El futuro de la investigación en este campo promete nuevas estrategias para la prevención y tratamiento de estas enfermedades, mejorando la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo.

---

# SUSTANCIAS BIOACTIVAS DE LA BIODIVERSIDAD Y NEUROPROTECCIÓN: UN ENFOQUE DESDE LA NUTRIGENÓMICA Y LA SALUD CEREBRAL

---

Elizabeth A. F. S. Torres

En las últimas décadas, el interés en la relación entre la biodiversidad, los productos naturales y la neuroprotección ha crecido considerablemente, especialmente en América Latina, una región rica en biodiversidad y recursos naturales.

La neuroprotección, que se refiere a la capacidad de disminuir riesgos o retrasar el daño neuronal, es un área de gran relevancia debido al creciente número de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis múltiple, que afectan a millones de personas en todo el mundo.

Este capítulo aborda cómo las sustancias bioactivas derivadas de la biodiversidad regional pueden ofrecer alternativas innovadoras para el tratamiento adyuvante y la disminución de riesgos de estas enfermedades, especialmente desde la perspectiva de la nutrigenómica.

## LA BIODIVERSIDAD COMO FUENTE DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

América Latina posee una de las mayores biodiversidades del mundo, con una amplia variedad de especies vegetales, animales y microbianas que han evolucionado para adaptarse a condiciones ambientales extremas y complejas. Muchas de estas especies aún no han sido completamente estudiadas y tienen el potencial de proporcionar una gran variedad de compuestos bioactivos con posibles aplicaciones en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Las plantas, hongos, algas y otros organismos contienen diversos metabolitos secundarios, como polifenoles, flavonoides, alcaloides, terpenos y saponinas, que poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, neuroprotectoras y moduladoras de la función cognitiva.

Los estudios sobre el potencial terapéutico de estas sustancias han aumentado, demostrando su capacidad para modular procesos biológicos clave involucrados en las enfermedades neurodegenerativas, tales como el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la excitotoxicidad y la disfunción mitocondrial.

Por ejemplo, la quercetina, un flavonoide presente en muchas frutas y vegetales de la región, ha mostrado propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que protegen las neuronas del daño inducido por radicales libres. Del mismo modo, el ácido elágico, presente en frutos como las fresas y las framboesas, ha demostrado un efecto protector sobre la memoria y las funciones cognitivas en modelos experimentales de neurodegeneración.

### **NEUROPROTECCIÓN Y NUTRIGENÓMICA**

La nutrigenómica, que estudia cómo los nutrientes y los compuestos bioactivos afectan la expresión genética, ofrece un enfoque innovador para la neuroprotección. Investigaciones han revelado que las sustancias bioactivas presentes en los alimentos pueden influir directamente en los mecanismos genéticos que regulan la salud cerebral.

Estas sustancias pueden actuar modulando los genes involucrados en la respuesta inflamatoria, el metabolismo celular y la regulación del estrés oxidativo, factores cruciales para la disminución del riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

Por ejemplo, el resveratrol, un compuesto fenólico presente en las uvas y otros frutos, ha demostrado en estudios preclínicos su capacidad para activar ciertas vías

genéticas que promueven la salud neuronal y protegen contra la degeneración de las neuronas. Esta sustancia activa el gen SIRT1, asociado con la longevidad celular y la mejora de las funciones cognitivas. Además, el resveratrol también puede aumentar la producción de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), una proteína esencial para el crecimiento y la supervivencia neuronal.

El consumo regular de ácidos grasos omega-3, presentes en fuentes vegetales como las nueces y las semillas de lino, ha demostrado mejorar la plasticidad sináptica y la comunicación neuronal, lo que es fundamental para la memoria y la cognición. Además, los omega-3 modulan la expresión de genes que reducen la inflamación y protegen las neuronas contra el daño inducido por el estrés oxidativo.

### **EL PAPEL DE LA FOODÓMICA EN LA NEUROPROTECCIÓN**

La foodómica, un campo emergente que estudia el impacto de los alimentos y los compuestos bioactivos en el cuerpo humano, ha abierto nuevas posibilidades para la investigación en neuroprotección.

La combinación de enfoques ómicos, como la genómica, proteómica y metabolómica, permite comprender cómo los compuestos bioactivos de los alimentos interactúan con el organismo a nivel molecular y celular. A través de la foodómica, se pueden identificar biomarcadores de neuroprotección y diseñar estrategias dietéticas personalizadas para disminuir el riesgo o tratar enfermedades neurodegenerativas como tratamiento adyuvante.

**Tabla de las sustancias y sus beneficios**

Sustancia	Dónde se encuentra	Beneficios
<b>Antioxidantes</b>	Frutas rojas y moradas, cúrcuma, café, cacao y vino	Protegen del estrés oxidativo, reducen la inflamación y disminuyen el riesgo de trastornos de salud mental como la depresión y la ansiedad.
<b>Vitaminas del grupo B</b>	Cereales integrales, carne de cerdo y legumbres	Regulan el estado de ánimo, mejoran la función cognitiva, ayudan a manejar el estrés y reducen el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.
<b>Cafeína</b>	Café, té, guaraná y bebidas energéticas	Mejora el estado de alerta y la concentración, puede potenciar el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo.
<b>Colina</b>	Huevo (yema)	Favorece la producción de acetilcolina, crucial para la memoria, la regulación del estado de ánimo y la función cognitiva.
<b>Curcumina</b>	Cúrcuma	Antiinflamatoria, reduce el estrés oxidativo y puede mejorar el estado de ánimo y la función cognitiva.
<b>Flavonoides</b>	Frutas, verduras, té, cacao y vino tinto	Reducen la ansiedad y mejoran el rendimiento cognitivo.
<b>Ácido fólico</b>	Verduras de hoja verde oscura, legumbres	Favorece la producción de neurotransmisores y reduce el riesgo de depresión al regular los niveles de homocisteína.
<b>Ácidos grasos Omega-3</b>	Pescados grasos, chía, linaza, aceites de algas y nueces	Reducen la ansiedad, disminuyen el riesgo de enfermedades neurodegenerativas y mejoran el rendimiento cognitivo.
<b>Polifenoles</b>	Frutas rojas y moradas, cúrcuma	Brindan protección antioxidante, protegiendo las células cerebrales del daño.
<b>Resveratrol</b>	Uvas, bayas, vino tinto y maní	Propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, puede mejorar la memoria, la función cognitiva y reducir la ansiedad.
<b>Selenio y Vitamina E</b>	Semillas oleaginosas	Brindan protección antioxidante, protegiendo las células cerebrales del daño.
<b>Triptófano</b>	Legumbres	Esencial para la producción de neurotransmisores.

### LA RIQUEZA DE LOS PRODUCTOS NATURALES DE AMÉRICA LATINA

América Latina es una región con una vasta riqueza de plantas y recursos naturales que han sido utilizados tradicionalmente por las comunidades indígenas para el tratamiento de diversas afecciones.

Estos conocimientos ancestrales, que incluyen el uso de plantas medicinales y otras sustancias naturales, están siendo investigados en la actualidad para validar sus propiedades terapéuticas desde una perspectiva científica. La biodiversidad de la Amazonia y otras regiones de América Latina representa

una fuente inexplorada de productos naturales que podrían contribuir al desarrollo de tratamientos innovadores para enfermedades neurodegenerativas.

Es importante resaltar que la integración del conocimiento tradicional con la ciencia moderna es crucial para identificar, caracterizar y aprovechar estos productos naturales de manera segura y efectiva.

Además, la colaboración entre países como Brasil, Uruguay, México y Chile en la investigación de la biodiversidad local es fundamental para avanzar en la protección y promoción de la salud cerebral en América Latina.

### **CONCLUSIÓN**

Las sustancias bioactivas derivadas de la biodiversidad de América Latina representan una fuente invaluable de compuestos con potencial neuroprotector.

La nutrigenómica, junto con las herramientas de la foodómica, ofrece un enfoque innovador para entender cómo estos compuestos pueden disminuir el riesgo o actuar como tratamiento adyuvante en enfermedades neurodegenerativas.

Es fundamental seguir explorando y aprovechando el patrimonio natural de la región, integrando los conocimientos tradicionales con la ciencia moderna para desarrollar alternativas terapéuticas sostenibles y efectivas en la lucha contra las enfermedades del sistema nervioso.

A medida que avanzamos en la investigación de estos productos naturales, debemos mantener un enfoque en la prevención, el bienestar y la salud cerebral, claves para mejorar la calidad de vida de la población latinoamericana.

---

# USO DE HERRAMIENTAS ÓMICAS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN AMÉRICA LATINA: DE LOS PRODUCTOS NATURALES A LA NEUROPROTECCIÓN

---

Rodrigo Pulgar Tejo

Las enfermedades neurodegenerativas afectan la función neuronal y conducen a un deterioro progresivo del sistema nervioso, representando un desafío creciente para la salud pública en todo el mundo, incluyendo a Latinoamérica. Por esta razón, la búsqueda de estrategias preventivas y terapéuticas eficaces se ha convertido en una prioridad para la comunidad científica. En este contexto, el uso de las herramientas ómicas ha surgido como una estrategia integral y precisa para comprender el origen y evolución de estas enfermedades, y también para evaluar el efecto de productos naturales para su control.

## **ÓMICAS: HERRAMIENTAS PARA ENTENDER LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

Las ciencias ómicas abarcan un conjunto de disciplinas que permiten el análisis masivo de biomoléculas en los sistemas bioló-

gicos, utilizadas frecuentemente para comparar entre condiciones patológicas y sanas. Entre estas herramientas se encuentran la genómica, la cual permite identificar mutaciones asociadas a enfermedades neurodegenerativas en los genes, facilitando la detección temprana y la predicción de riesgos. La transcriptómica y proteómica analizan la abundancia de los transcritos y proteínas, respectivamente, y permiten conocer cómo varían entre las diferentes condiciones. Estos estudios han permitido identificar procesos biológicos vinculados a la inflamación y el estrés oxidativo como relevantes para el desarrollo y progreso de estas enfermedades. Adicionalmente, es posible estudiar y comparar el set completo de los metabolitos de una célula o un tejido a través de la metabolómica.

Estos estudios en su conjunto han permitido identificar biomarcadores locales de algunas enfermedades neurodegenerativas y mejorar la comprensión de sus mecanismos subyacentes, facilitando la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Se han identificado firmas transcriptómicas específicas en pacientes con Alzheimer y se han identificado biomarcadores proteicos plasmáticos, lo que podría mejorar la detección precoz de estas enfermedades.

A pesar de estos avances, la diversidad genética de la población latinoamericana aún está subrepresentada en estudios globales, lo que resalta la necesidad de proyectos basados en ómicas, centrados en poblaciones latinoamericanas, que puedan facilitar el desarrollo de mejores terapias.

#### **EL EJE INTESTINO-CEREBRO Y SU ROL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

Otro aspecto en el que las ciencias ómicas han contribuido en los últimos años es a comprender el eje intestino-cerebro, el cual conecta bidireccionalmente al tracto gastrointestinal con el sistema nervioso central.

A partir de estudios genómicos ha sido posible conocer gran parte del patrimonio completo –no solo los cultivables– de los microorganismos (microbioma) residentes en el tracto intestinal de pacientes con diferentes patologías neurodegenerativas, y mediante metabolómica ha sido posible identificar metabolitos microbianos en el plasma sanguíneo, como ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores y otras moléculas bioactivas que pueden afectar la función cerebral. Por ejemplo, el butirato,

un ácido graso de cadena corta, posee propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, mientras que un desequilibrio en la producción de neurotransmisores como la serotonina y el GABA puede contribuir a la disfunción neuronal.

Por otro lado, se ha descrito que la alteración de la microbiota puede contribuir a la acumulación de  $\beta$ -amiloide en el cerebro, una de las características patológicas del Alzheimer. Por su parte, en pacientes con Parkinson, se ha observado que la  $\alpha$ -sinucleína, una proteína clave en la patología de la enfermedad, puede comenzar a agregarse en el intestino antes de aparecer en el cerebro. Así, comprender adecuadamente el funcionamiento del eje intestino-cerebro a nivel fisiológico y patológico ofrece nuevas oportunidades para intervenciones terapéuticas dirigidas a modificar la microbiota y mejorar la salud intestinal y, por ende, la función cerebral.

#### **PRODUCTOS NATURALES Y SU PAPEL EN LA NEUROPROTECCIÓN**

La rica biodiversidad de especies vegetales en América Latina representa una fuente valiosa de compuestos con potencial neuroprotector.

Estudios en la región han evidenciado que los flavonoides del cacao (*Theobroma cacao*) y la guaraná (*Paullinia cupana*) poseen propiedades neuroestimulantes y neuroprotectoras en modelos de Alzheimer. Para esta misma enfermedad se ha estudiado el rol de metabolitos presentes en la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) sobre la viabilidad neuronal en ratones, demostrando que la presencia de la molécula hiperforina impide la formación de placas cerebrales.

Se ha estudiado también las propiedades de la curcumina, un polifenol presente en la cúrcuma (*Curcuma longa*), en modelos experimentales de Alzheimer y Parkinson. Los resultados han demostrado su capacidad para reducir la agregación de proteínas tóxicas como el  $\beta$ -amiloide y la  $\alpha$ -sinucleína, además de mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés oxidativo en neuronas.

Por su parte, el resveratrol, un polifenol de la uva (*Vitis vinifera*), y los polifenoles de la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) han mostrado efectos de antiinflamación neuronal. Otros estudios en la región, que aprovechan la diversidad de plantas de la Amazonia, han mostrado que la uña de gato (*Uncaria tomentosa*) y el mulungu (*Erythrina mulungu*) presentan actividad antiinflamatoria y antioxidante en neuronas, con prometedores usos en la prevención de algunas enfermedades neurodegenerativas.

Debido a que la inflamación y el estrés oxidativo son factores comunes en diversas enfermedades neurodegenerativas, es relevante ampliar el estudio de extractos naturales y moléculas aisladas de plantas medicinales endémicas de América Latina con funciones antiinflamatorias y antioxidantes.

En 2017 se reportó que la boldina, el alcaloide principal del boldo (*Peumus boldus*), un árbol endémico de Chile, administrada a ratones con enfermedad de Alzheimer, alivió el daño neuronal del hipocampo de estos roedores. A partir de estos hallazgos, nuestro grupo ha ampliado el estudio del metaboloma de infusiones de hojas de árboles endémicos, tradicionalmente usadas por el pueblo mapuche, como el peumo (*Cryptocarya alba*), canelo (*Drimys winteri*), maitén (*Maytenus boaria*), radial (*Lomatia hirsuta*) y culén (*Otholobium glandulosum*), lo que nos ha permitido

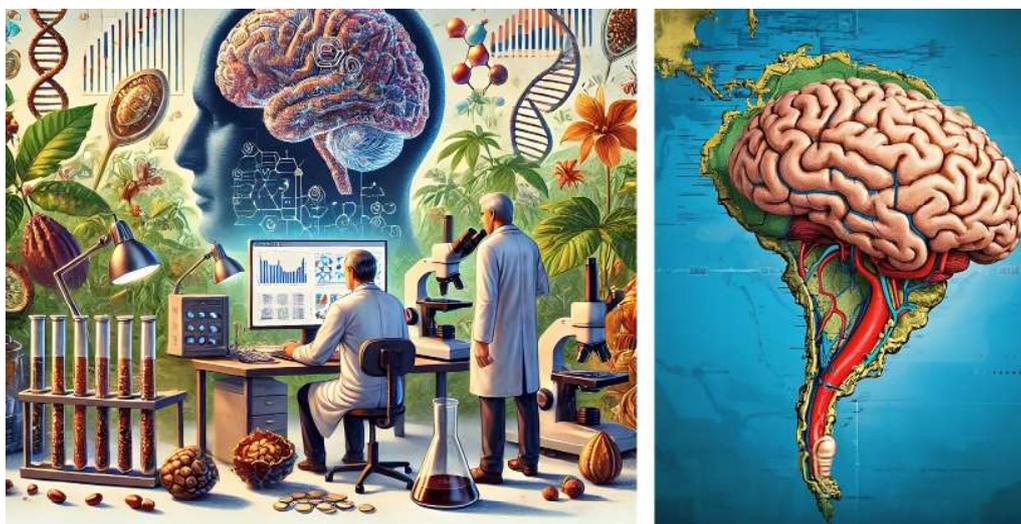


Figura 1. Interpretación del texto por IA GPT-4 OpenAI (izquierda) y Cici Spring (derecha).

identificar moléculas con alto potencial antiinflamatorio y antioxidante. Futuros ensayos nos permitirán determinar el rol funcional de estos metabolitos sobre modelos de neurodegeneración y evaluar su efecto sobre la composición de su microbiota intestinal.

### **PERSPECTIVAS FUTURAS EN AMÉRICA LATINA**

La integración de herramientas ómicas con la riqueza fitoterapéutica de Latinoamérica ofrece un enfoque innovador para abordar las enfermedades neurodegenerativas. La combinación de estas tecnologías con el conocimiento ancestral permitirá identificar estrategias más efectivas y accesibles para la neuroprotección en la región.

Para esto, es crucial fomentar la inversión en infraestructura de investigación, establecer redes de colaboración regionales y promover la formación de investigadores en ciencias ómicas y bioinformática. Además, se hace necesario la inclusión de comunidades indígenas, cuyo conocimiento ancestral podría enriquecer el conocimiento sobre diversos compuestos naturales, asegurando su uso sostenible y beneficioso para la salud pública.

---

# ALIMENTÓMICA: HERRAMIENTA PARA EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES Y SU IMPACTO EN LA SALUD HUMANA

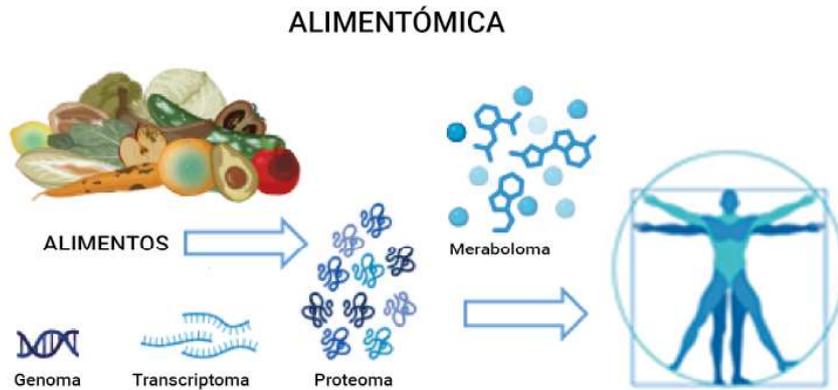
---

Marco A. Lazo-Vélez

Las personas están interesadas en mejorar su salud y estilo de vida, por lo que su perspectiva sobre la alimentación está cambiando. Los alimentos funcionales son una herramienta poderosa para promover una vida más saludable. Estos alimentos ofrecen beneficios adicionales para la salud, previniendo enfermedades y mejorando el rendimiento fisiológico. Entre estos alimentos se encuentran aquellos que contienen compuestos bioactivos, como prebióticos, fitonutrientes, minerales, nutracéuticos, entre otros, que desempeñan un papel clave en la promoción de la salud, más allá de la ingesta calórica o nutricional básica. Por lo tanto, los alimentos funcionales representan un puente entre la nutrición y la medicina, ofreciendo soluciones prácticas y de prevención que mejoran la calidad de vida de las personas.

En este contexto de innovación alimentaria, la alimentómica ha emergido como una disciplina multidisciplinar que integra tecnologías ómicas avanzadas, como la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la lipidómica, con el objetivo de explorar la compleja relación entre los alimentos, la salud humana y la confianza del consumidor.

Este campo tiene el potencial de revolucionar nuestra comprensión y evaluación de los alimentos, permitiendo una visión más detallada de su composición bioquímica, molecular y celular, y de cómo sus componentes interactúan con los procesos biológicos del organismo, promoviendo así un diseño inteligente de estos productos con beneficios específicos para la salud global y la sostenibilidad. Así, la alimentómica permite realizar importantes aportes a la



**Figura 1. Alimentómica: integración de disciplinas ómicas para descubrir la dinámica compleja entre los alimentos y la salud del consumidor.**

lucha contra la malnutrición, el diseño de recomendaciones dietéticas personalizadas y la mejora de la seguridad alimentaria, así como el control de calidad de materias primas y productos finales, la actualización de los métodos de análisis de alimentos, entre otras muchas aplicaciones.

Con estas herramientas científicas, ahora es posible, por ejemplo, identificar compuestos bioactivos en alimentos, con el objetivo de prevenir y/o controlar enfermedades crónico degenerativas y el cáncer. En este punto, su uso a través de la alimentación, según las necesidades individuales, permite una nutrición personalizada. La genómica nutricional es una herramienta clave para analizar estas interacciones. Esta disciplina analiza la interacción entre genes y nutrientes, considerando los fenotipos específicos de cada individuo. Estas interacciones pueden manifestarse de dos maneras: primero, el nutriente puede regular la expresión genética, lo cual se enmarca en el campo de la nutrigenómica; y segundo, un individuo puede responder específicamente a un nutriente en función de su composición

genética particular, incluyendo la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido, un aspecto abordado por la nutrigenética.

Finalmente, al integrar toda esta información, la alimentómica facilita el diseño de productos que responden a las necesidades específicas de cada individuo. Así, la relación entre la nutrición, la genética y las ciencias ómicas, junto con los estudios de intervención dietética, ha sido un factor crucial en el desarrollo de la nutrición personalizada.

### CONCLUSIÓN Y OBSERVACIONES

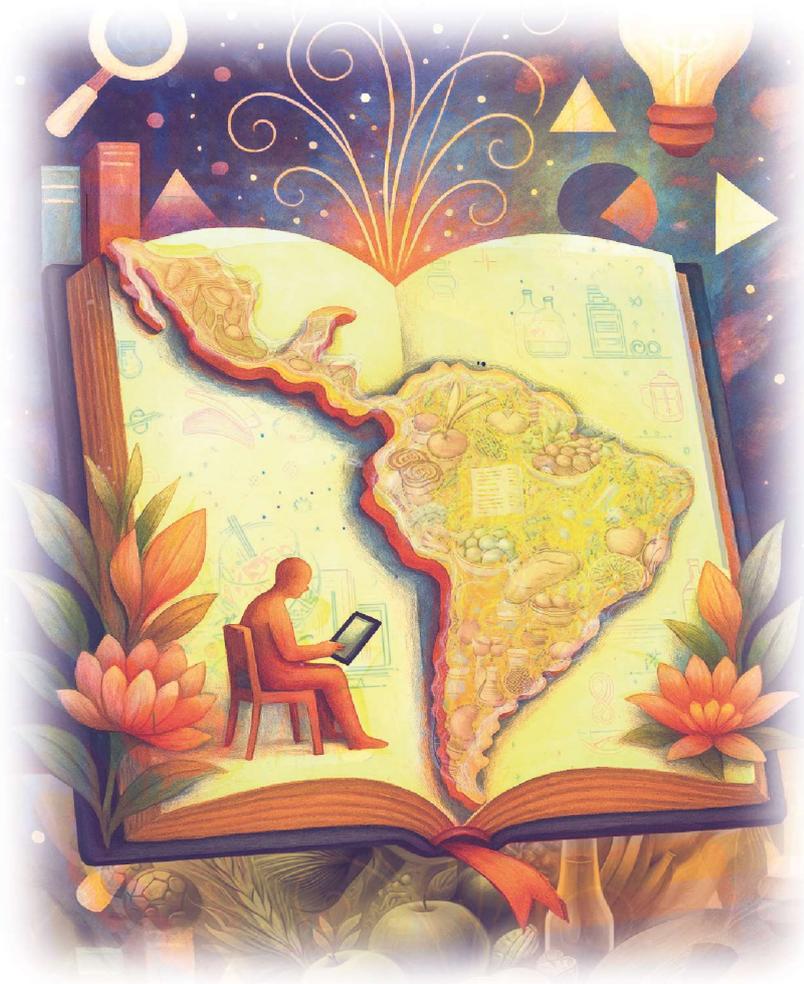
Una de las áreas más importantes en las que la alimentómica se verá inmersa en el futuro es su relación con la inteligencia artificial (IA), que está transformando el análisis de alimentos al facilitar la interpretación de datos complejos, corregir distorsiones cromatográficas y predecir propiedades como el sabor, incluso en presencia de interferencias. Estas herramientas permiten detectar contaminantes, mejorar la trazabilidad y optimizar la seguridad alimentaria a lo largo de la cadena de suministro. Además, proporcionan análisis predictivo y monitorización

en tiempo real, reduciendo los riesgos para la salud pública y el ambiente. La integración de sistemas de IA también plantea desafíos éticos relacionados con la privacidad, la transparencia y la equidad, que requieren marcos de gobernanza sólidos.

A nivel técnico, se necesitan modelos más precisos e interpretables, así como investigación para identificar contaminantes emergentes, efectos tóxicos combinados y la eficiencia de los recursos. La colaboración interdisciplinaria será fundamental para impulsar la innovación y garantizar que estas tecnologías contribuyan a un sistema alimentario más resiliente y sostenible, en consonancia con los objetivos de desarrollo global.

En conclusión, los alimentos funcionales, junto con la alimentómica, representan una revolución en la forma en que abordamos la salud y la nutrición. Esta conexión entre las ciencias ómicas, la ciencia de los alimentos, la biología molecular y la tecnología no solo redefine lo que comemos, sino que también transforma la forma en que cuidamos nuestra salud, marcando un hito en la prevención de enfermedades y la mejora del bienestar del consumidor.

---



# CONOCIMIENTO GENERADO EN AMÉRICA LATINA

# ÁCIDOS GRASOS NITRADOS: NUEVOS MARCADORES DE CALIDAD DEL ACEITE DE OLIVA

---

Homero Rubbo <sup>(1)</sup>  
Mauricio Mastrogiovanni <sup>(1)</sup>  
Andrés Trostchansky <sup>(1)</sup>  
Beatriz Sánchez-Calvo <sup>(1, 2)</sup>

El aceite de oliva extra virgen es un alimento funcional que representa una de las principales fuentes de nutrientes de la dieta mediterránea. Su consumo produce efectos beneficiosos para la salud humana, reduciendo el riesgo de padecer enfermedades infecciosas, cardiovasculares, hepáticas, renales y neurodegenerativas, entre otras.

Nuestro grupo de investigación ha reportado la presencia de nuevos componentes minoritarios presentes en este aceite:

los ácidos grasos nitrados (NFA, del inglés *nitro-fatty acids*). Se trata de nitroalquenos derivados de ácidos grasos insaturados que presentan potentes propiedades señalizadoras, antiinflamatorias, antioxidantes y citoprotectoras. Estas moléculas han sido detectadas por nuestro laboratorio tanto en aceitunas como en aceite de oliva, siendo los principales el ácido nitro-oleico (NO<sub>2</sub>-OA) y el ácido nitro-linoleico conjugado (NO<sub>2</sub>-cLA).

---

<sup>(1)</sup> Departamento de Bioquímica y Centro de Investigaciones Biomédicas (CEINBIO), Facultad de Medicina, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

<sup>(2)</sup> Departamento de Nutrición Básica, Escuela de Nutrición, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

---

Este trabajo ha sido financiado por la Universidad de la República (proyecto CSIC a BSC), Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (proyecto FPTA/INIA a HR), así como gracias al apoyo de la Asociación de Productores de Aceite de Oliva (ASOLUR) y del Programa de Alimentos y Salud Humana (PAyS), Uruguay.

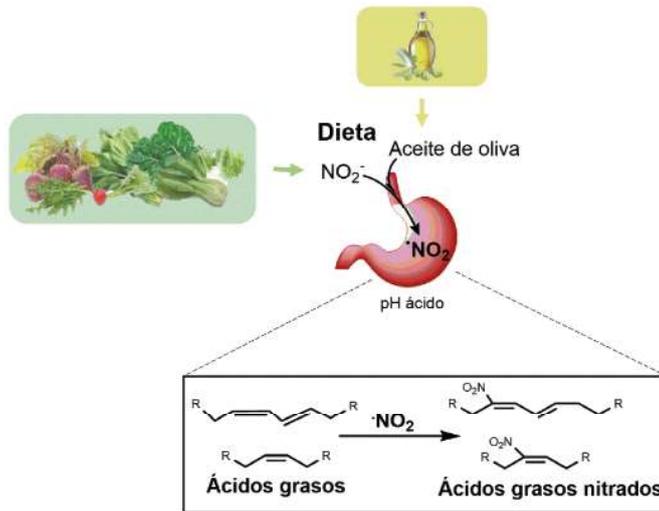


Figura 1. Formación de ácidos grasos nitrados en condiciones gástricas luego de la ingesta de EVOO.

Además de su presencia en aceites de oliva extra virgen, existen condiciones fisiológicas que favorecen su formación a nivel gástrico. Es así como, luego de la ingesta, los ácidos grasos insaturados presentes principalmente en los triglicéridos que componen al aceite pueden nitrarse en su paso por la luz gástrica. El estómago actuaría como un biorreactor favorecido por las condiciones necesarias para las reacciones de nitración, como pH ácido y la presencia de nitrito procedente de otros alimentos (Figura 1). Como consecuencia, el aceite de oliva extra virgen resultaría enriquecido en NFA, potenciando su biodisponibilidad y, de esta forma, aumentando su capacidad de ejercer funciones protectoras a nivel plasmático, celular y tisular.

Nuestros trabajos demuestran que en condiciones gástricas se detectan niveles plasmáticos significativos de  $\text{NO}_2\text{-OA}$ , uno de los nitroalquenos de mayor relevancia en estudios preclínicos. En base a estos datos es que hemos propuesto utilizar la formación

de ácidos grasos nitrados como nuevos indicadores de calidad del aceite de oliva extra virgen.

Recientemente, en el marco de un proyecto de relacionamiento con el sector productivo, determinamos la presencia y formación de NFA en dos variedades contrastantes de aceite de oliva extra virgen de importancia comercial para el Uruguay: Arbequina y Coratina. Se demostró una fuerte correlación entre la formación de ácidos grasos nitrados y el tipo de cultivar, así como la etapa de maduración de la oliva utilizada para la obtención de estos aceites, observando máximos niveles de ácidos grasos nitrados en el estadio envero (temprano) de maduración de las aceitunas. Esta información puede ser de utilidad para hacer recomendaciones a los productores acerca de qué cultivares utilizar y en qué etapas de maduración se debe extraer el aceite con el fin de maximizar la calidad y concentración de estos compuestos tan beneficiosos para la salud humana.

Las observaciones acerca del rol protector de los ácidos grasos nitrados generados por el consumo de aceite de oliva han sido aplicadas a modelos de enfermedades que cursan con fuerte componente inflamatorio. Nuestro laboratorio ha evaluado los efectos del consumo de aceite de oliva extra virgen en la patología de hígado graso-no alcohólico, enfermedad metabólica caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado en ausencia de consumo de alcohol, que representa la enfermedad crónica hepática más común en el mundo occidental.

En condiciones de suplementación conjunta de aceite de oliva extra virgen y nitrato observamos un aumento en los niveles de ácidos grasos nitrados plasmáticos con la concomitante reducción del daño hepático. Es importante puntualizar que la oxidación de lípidos vinculada al desarrollo de enfermedades inflamatorias ocurre por un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, afectando la función mitocondrial y generando procesos de daño celular oxidativo.

Nuestro trabajo demuestra que la suplementación con aceite de oliva extra virgen es capaz de mejorar la respiración celular en mitocondrias hepáticas, debido fundamentalmente a la formación de  $\text{NO}_2\text{-OA}$ . En base a estos resultados, parece existir una fuerte correlación positiva entre la formación de  $\text{NO}_2\text{-OA}$  procedente de la ingesta de este aceite y la protección mitocondrial en esta enfermedad hepática.

En el mismo sentido, un proyecto en curso de nuestro laboratorio plantea investigar el potencial efecto protector del aceite de oliva extra virgen enriquecido en ácidos

grasos nitrados, en un modelo animal de síndrome metabólico. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de gran prevalencia en nuestra sociedad, relacionada con el incremento de la obesidad y otros factores de riesgo asociados como la diabetes, dislipemia e hipertensión arterial, debido entre otros factores al incremento de dietas carentes en alimentos funcionales.

Las enfermedades neurodegenerativas cursan con componentes inflamatorios crónicos que contribuyen con el desarrollo y el agravamiento de la sintomatología. Es de destacar que el sistema nervioso central presenta una elevada concentración de lípidos a nivel de membranas, vaina de mielina y organelos intracelulares. En particular, en la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica hemos observado un déficit en la formación de lípidos prorresolutivos de la inflamación como las resolvinas y maresinas, que cumplen un rol crítico en la resolución y terminación del proceso inflamatorio. De esta forma, nuestro laboratorio también se encuentra interesado en la demostración de las acciones beneficiosas tanto de los ácidos grasos nitrados como de los lípidos prorresolutivos de la inflamación en estas enfermedades neurodegenerativas. A modo de ejemplo, hemos demostrado que la administración de maresina-1 o  $\text{NO}_2\text{-OA}$  es capaz de mejorar la sobrevida y sintomatología en modelos animales de esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, respectivamente.

Nuestras investigaciones proponen que la generación fisiológica de ácidos grasos nitrados puede explicar al menos en parte los beneficios para la salud humana reportados del consumo de aceite de oliva extra virgen,

representando nuevos marcadores de calidad de estos aceites. Los estudios actuales incluyen la elucidación de los mecanismos protectores de acción de los ácidos grasos nitrados generados por la presencia de aceite de oliva extra virgen mediante análisis ómicos (proteómica, lipidómica) con el fin de identificar las principales moléculas y vías metabólicas involucradas.

Por último, debemos tener en cuenta que el aceite de oliva extra virgen posee otros componentes bioactivos tales como los polifenoles, de probada acción antioxidante y antiinflamatoria. Actualmente estamos estudiando el rol de los polifenoles en la modulación de la formación de ácidos grasos nitrados, así como la relación sinérgica de todos estos componentes en los beneficios para la salud que nos ofrece este gran alimento. De este modo, pretendemos aportar y generar información con base científica comprobada sobre nuevas características nutricionales y nutracéuticas del aceite de oliva extra virgen, potenciando su probada calidad.

---

# LA PEQUEÑA GRAN ALIADA DE LA NEUROCIENCIA: ¿POR QUÉ *Drosophila melanogaster* ES UN MODELO CLAVE?

---

Carmen Bolatto Pereira <sup>(1,2)</sup> y Nicolás Tobar Bächler <sup>(3)</sup>

La mosca del vinagre, o mosca de la fruta, como se le dice en inglés, es conocida científicamente como *Drosophila melanogaster* y ha sido un organismo modelo clave en la investigación durante más de un siglo. Su condición de organismo más simple que los vertebrados, pero que igualmente posee células diferenciadas que forman tejidos y órganos con funciones similares a las humanas, la convierte en un sistema biológico ideal para estudios comparativos.

Su corta vida, de solo 70-80 días, permite a los científicos investigar no solo cambios durante diferentes etapas de su ciclo vital (embrión, larva, pupa y adulto), sino también intergeneracionales y evaluar el impacto de compuestos que podrían prolongar la longevidad. Además, su bajo costo de mantenimiento y la posibilidad de aplicar técnicas avanzadas de modificación genética, como la transgénesis (inserción y expresión de genes de otras especies), hacen de la mosca de la fruta una herramienta invaluable en el laboratorio.

---

(1) - Laboratorio de Biología del Desarrollo, Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

(2) - Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Montevideo, Uruguay

(3) - Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

### UNA MOSCA PARTICULARMENTE ESTUDIADA

La popularidad de *Drosophila* aumentó significativamente en el año 2000 con la secuenciación de su genoma, que reveló la composición de aproximadamente 15.000 genes. Esta información, disponible en bases de datos públicas y constantemente actualizadas, ha permitido descubrir que el 60% de su genoma es similar al del ser humano. Sin embargo, presenta una ventaja científica significativa al ser menos redundante (tiene menos duplicaciones génicas), lo que permite evaluar más fácilmente el resultado de realizar cambios en un gen determinado.

Otro dato interesante es que los genes de la mosca codifican proteínas que cumplen funciones similares a las de los humanos y participan en procesos biológicos con los que también presentan una gran similitud. En esta misma línea, se ha determinado que alrededor del 75% de los genes asociados

con enfermedades humanas tienen secuencias similares en la mosca, lo que la convierte en un modelo excepcional para estudiar procesos patológicos e identificar posibles dianas terapéuticas.

En cuanto al sistema nervioso, el cerebro de *Drosophila* es notablemente sencillo y pequeño, con aproximadamente 130.000 neuronas, en comparación con los miles de millones que poseen los mamíferos. Sin embargo, a pesar de su reducido tamaño, este cerebro es capaz de generar comportamientos complejos y estereotipados, como la socialización, la navegación y el aprendizaje basado en la experiencia.

Además, las moscas comparten con los humanos el mismo patrón de actividad asociado al ritmo circadiano de sueño y vigilia, estando activas durante la fase de luz (el día) y durmiendo en la fase oscura (por la noche). Los estudios en *Drosophila* en el área

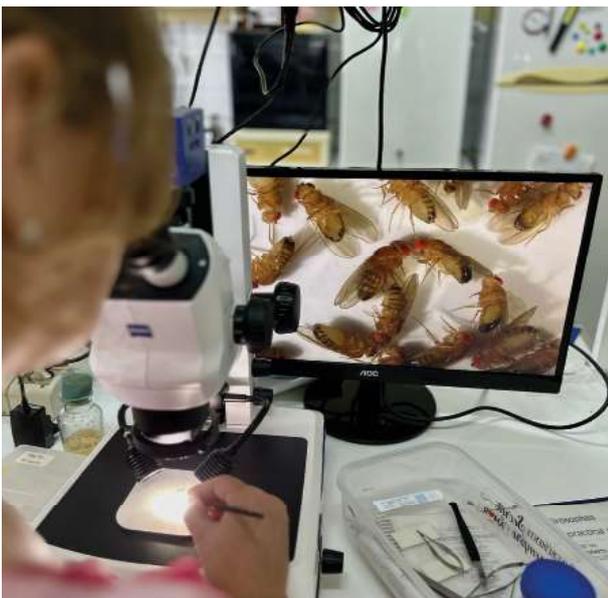


Figura 1. Observación y clasificación de moscas adultas de *Drosophila* mediante el uso de una lupa estereoscópica. El dimorfismo sexual permite diferenciar de manera sencilla entre machos y hembras, lo que es esencial para realizar cruces específicos que involucren diferentes líneas de moscas y obtener los genotipos deseados (Laboratorio de Biología del Desarrollo de la Facultad de Medicina, Universidad de la República).

han sido fundamentales para entender los mecanismos moleculares que regulan este reloj biológico interno, un descubrimiento que fue reconocido con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2017 (sexto Premio Nobel otorgado a estudios realizados en *Drosophila*).

Asimismo, se ha logrado reconstruir un mapa detallado de neuronas y sinapsis, y recientemente se publicó el mapa cerebral completo de conexiones neuronales (conectoma), que brinda la posibilidad de entender cómo funciona el cerebro normal, ya que las diferentes habilidades de un individuo o una especie no solo dependen de la cantidad de neuronas, sino de cómo estas se conectan y posicionan dentro del cerebro.



Figura 2. Medición de los niveles de glucosa en la hemolinfa (fluido circulatorio en insectos, análogo a la sangre en vertebrados) de moscas y larvas de *Drosophila*. Este procedimiento se realiza utilizando un glucómetro (Laboratorio de Biología Celular y Molecular del INTA, Universidad de Chile).

Otro aspecto destacable de *Drosophila* es la posibilidad de observar la fisiología celular in vivo con una resolución espacial y temporal excepcional. Gracias a los avances en ingeniería genética, esta mosca cuenta con varios modelos valiosos para investigar enfermedades humanas, estudiar la función de genes específicos, realizar cribados farmacológicos, explorar mecanismos de acción de nuevos fármacos y analizar procesos biológicos fundamentales.

Aunque *Drosophila* y los humanos difieran en apariencia, desde el punto de vista biológico esta divergencia es insignificante. Lo que hace que esta mosca sea tan valiosa para la investigación es la gran cantidad de información y herramientas disponibles, las cuales permiten estudiar procesos neurobiológicos esenciales compartidos entre especies. Esto se debe, en gran parte, a que, junto con el gusano *Caenorhabditis elegans*, es uno de los organismos más estudiados en la larga historia de la ciencia. Por ello, *Drosophila* se ha convertido en un modelo clave para dilucidar las vías patogénicas de las enfermedades neurodegenerativas y desarrollar tratamientos específicos que puedan retardar, detener o mejorar estas enfermedades. En resumen, esta pequeña mosca no solo ha revolucionado nuestra comprensión de la biología, sino que también sigue siendo una aliada indispensable en la búsqueda de soluciones terapéuticas para las enfermedades humanas.

### LA MOSCA DEL VINAGRE Y LA BÚSQUEDA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS TERAPÉUTICOS

Las patologías más prevalentes en las poblaciones envejecidas comparten como denominador común factores inflamatorios y degenerativos, lo que ha impulsado un creciente interés en el desarrollo y descubrimiento de terapias innovadoras y económicamente viables.

En este contexto, los compuestos bioactivos emergen como una alternativa altamente prometedora. Estos compuestos, definidos como sustancias con actividad biológica en el organismo, pueden ejercer efectos tanto positivos como negativos, dependiendo de su naturaleza, dosis y biodisponibilidad. Se encuentran de forma natural en vegetales y animales, o pueden generarse durante procesos como la fermentación, la

digestión mediada por la microbiota intestinal, e incluso a través de la síntesis química. Entre ellos destacan lípidos funcionales, compuestos bioactivos de origen proteico, carbohidratos no digeribles, fitoquímicos, prebióticos, probióticos y posbióticos.

América Latina, con su vasto patrimonio de recursos naturales, representa una región con un enorme potencial para la identificación de compuestos susceptibles de ser utilizados con fines terapéuticos o como precursores en la síntesis de nuevos fármacos. La evaluación de estos compuestos y la identificación de aquellos con actividad biológica en mezclas complejas resultan fundamentales, ya que no solo facilitan el descubrimiento de nuevos medicamentos, sino que también contribuyen a garantizar la calidad y eficacia de los productos naturales.

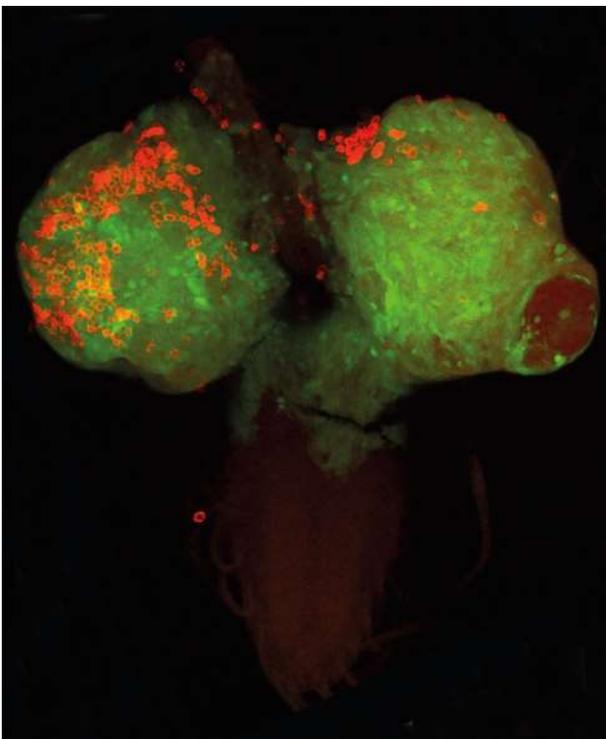


Figura 3. Sistema nervioso central larvario aislado de *Drosophila* mostrando un tumor invasivo (en verde) y hemocitos (células fagocíticas o macrófagos de insectos, en rojo) infiltrándose en el tejido tumoral. La imagen, obtenida mediante microscopía confocal, corresponde al órgano disecado de larvas generadas por un cruce de moscas transgénicas que portan construcciones con capacidad de expresar proteínas fluorescentes de manera específica en distintos tipos celulares. Esta técnica permite visualizar y analizar con gran detalle procesos biológicos complejos, como la interacción entre células tumorales y el sistema inmunitario.

Por este motivo, desde nuestros laboratorios en la Universidad de la República (Laboratorio de Biología del Desarrollo, Facultad de Medicina) y en la Universidad de Chile (Laboratorio de Biología Celular y Molecular, INTA) hemos unido esfuerzos para utilizar a *Drosophila melanogaster* como organismo modelo en la identificación y evaluación de compuestos bioactivos, la realización de cribados y el estudio de diversas enfermedades humanas. Nuestra investigación se centra en aprovechar los valiosos modelos de *Drosophila* para investigar patologías como la diabetes tipo 2, enfermedades tumorigénicas y neurodegenerativas, entre ellas el Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica, en asociación con la modificación o suplementación dietaria.

Para ello, empleamos técnicas que nos permiten medir parámetros fisiológicos, como la determinación de la glucosa o triglicéridos circulantes, y analizar la histología (estudio de las células y tejidos) y fisiología tanto del ojo compuesto (cuya retina es parte del sistema nervioso central) como de la unión neuromuscular (lugar de conexión entre la neurona motora y la fibra muscular).

Además, realizamos ensayos moleculares para medir la expresión de genes y de sobrevida, así como evaluaciones del estado funcional del organismo mediante pruebas “de escalada” y fototactismo. Estas últimas miden la respuesta natural de las moscas a moverse en contra de la gravedad y hacia la luz, respectivamente. Utilizando condiciones normales o modelos de enfermedad, cualquier alteración o recuperación observada en estos ensayos proporciona

información diagnóstica sobre el impacto de los biocompuestos incorporados en la dieta como tratamiento, permitiéndonos registrar de manera precisa los efectos de las intervenciones estudiadas.

De este modo, el desarrollo de experimentos centrados en el uso de *Drosophila* como organismo modelo para distintas patologías permite evaluar el impacto de formulaciones dietarias sobre la inflamación crónica, un factor clave en el desarrollo de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas. Este enfoque no solo contribuye a profundizar en el conocimiento de la relación entre los compuestos bioactivos y la salud, sino que también facilita el análisis detallado de los genes, proteínas y metabolitos implicados en la interacción entre estos compuestos y los sistemas biológicos.

Todos estos avances abren nuevas perspectivas para el diseño de terapias innovadoras y eficaces en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. Esto es posible gracias a la exploración de compuestos presentes en la amplia diversidad de plantas y frutos de la región, así como a la colaboración de investigadoras e investigadores y el invaluable aporte de una pequeña pero poderosa mosca.

---

# MECANISMOS NEUROPROTECTORES DE PRODUCTOS NATURALES EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ENFOQUE EN LA SUMOILACIÓN DE PROTEÍNAS

Letícia Yoshitome Queiroz y Helena Cimarosti

Las enfermedades neurodegenerativas son trastornos progresivos caracterizados por disfunción y muerte neuronal, a menudo asociadas con la acumulación de proteínas mal plegadas. La disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad, la neuroinflamación y el estrés oxidativo juegan un papel crucial en la neurodegeneración.

El Parkinson y el Alzheimer son las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en América Latina, con un aumento significativo de casos debido al envejecimiento poblacional. Se estima que

el Alzheimer afecta a 55 millones de personas en el mundo, mientras que el Parkinson impacta a entre el 2-3% de los mayores de 65 años.

Este capítulo explora las características patológicas de estas enfermedades y enfoques terapéuticos emergentes, con énfasis en la nutrigenómica. Esta área estudia cómo los compuestos bioactivos pueden modular la expresión génica, destacando la biodiversidad latinoamericana como fuente de compuestos neuroprotectores.

---

(1) - Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brasil

(2) - Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brasil

---

Agradecimientos: Al CNPq por la beca de doctorado (L.Y.Q.) y la beca de productividad en investigación (H.C.) y por el financiamiento de investigaciones de CNPq (Universal 2021-404804/2021-7) y la FAPESC (Mulheres+Pesquisa 2024TR1733).

### MECANISMOS PATOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El Parkinson se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y la acumulación de agregados de  $\alpha$ -sinucleína en cuerpos de Lewy, causando síntomas motores y no motores.

El Alzheimer presenta placas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y ovillos de tau hiperfosforilada, llevando al deterioro cognitivo. Actualmente, no existe cura para estas enfermedades, y los tratamientos son mayormente paliativos.

### PRODUCTOS NATURALES DE AMÉRICA LATINA CON POTENCIAL NEUROPROTECTOR

La biodiversidad latinoamericana ofrece plantas con potencial neuroprotector, como el açai, el guaraná y la curcumina.

#### AÇAÍ (*Euterpe oleracea*)

En estudios con modelos *in vitro* de enfermedad de Alzheimer, el açai demostró potencial neuroprotector al aumentar la viabilidad celular de las células de feocromocitoma de rata (PC12) expuestas al péptido  $A\beta$ 1-42, uno de los principales agentes patógenos en esa enfermedad.

Además, mostró actividad antioxidante en células de neuroblastoma humano SH-SY<sub>5</sub>Y expuestas a rotenona, una neurotoxina utilizada para imitar el daño en esta enfermedad. El efecto antioxidante también se observó al restaurar los niveles de glutatión reducido (GSH) en cultivos primarios de astrocitos tratados con manganeso, un modelo que induce estrés oxidativo, similar al observado en las enfermedades neurodegenerativas.

Además, el açai indujo la expresión del factor de transcripción Nrf<sub>2</sub>, un regulador de la respuesta antioxidante celular, que estimula la expresión de genes antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT).

Por otro lado, el açai también tiene una importante actividad antiinflamatoria. Los estudios muestran que reduce la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , en células microgliales activadas por lipopolisacárido (LPS), un modelo que imita la activación inflamatoria presente en las enfermedades neurodegenerativas. Las ratas expuestas al oxidante tetracloruro de carbono y tratadas con açai mostraron niveles reducidos de IL-1 $\beta$ , IL-18 y TNF- $\alpha$  en el cerebro, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector contra el daño inflamatorio en el sistema nervioso central.

#### GUARANÁ (*Paullinia cupana*)

Estudios *in vitro* demostraron su capacidad para reducir la agregación de  $A\beta$  y proteger las células SH-SY<sub>5</sub>Y expuestas a rotenona, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector. Además, en las células cerebrales y cerebelosas de ratones expuestos a la vincristina, un agente oxidante, el guaraná fue capaz de estimular la actividad CAT, reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) y minimizar la peroxidación lipídica, lo que indica una actividad antioxidante significativa.

En modelos *in vivo*, se ha demostrado que el guaraná reduce la agregación de  $A\beta$  y retrasa la parálisis inducida por dicha agregación en *Caenorhabditis elegans*, un modelo utilizado en el estudio de la neurodegeneración.

En el contexto de la neuroinflamación, el guaraná ha demostrado ser eficaz para reducir los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , citocinas proinflamatorias y caspasa-1, caspasa-3 y caspasa-8, que inducen apoptosis, en células neuronales expuestas a metilmercurio, un metal pesado que conduce a un aumento de las citocinas proinflamatorias similar a lo que sucede en las enfermedades neurodegenerativas, destacando su potencial antiinflamatorio y neuroprotector.

#### **CURCUMINA (*Curcuma longa*)**

Además de estas plantas nativas amazónicas, nuestro grupo ya ha investigado el potencial de la curcumina, el principal polifenol de la *Curcuma longa*, una especie muy utilizada en la cocina y la medicina tradicional. En estudios *in vitro*, la curcumina demostró un efecto neuroprotector en cultivos organotípicos de cortes de hipocampo de rata expuestos a A $\beta$ 1-42, reduciendo la muerte celular inducida por el péptido. El mecanismo subyacente a esta neuroprotección está relacionado con la modulación de CaMKII, una proteína quinasa esencial para la plasticidad sináptica y la memoria.

En modelos *in vivo*, la curcumina atenuó la muerte de neuronas dopaminérgicas inducida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), una neurotoxina utilizada para imitar el Parkinson, y redujo el estrés oxidativo en *Drosophila melanogaster*. Además, la curcumina previno la reducción inducida por A $\beta$  de la SUMOilación en los astrocitos, un mecanismo asociado con la protección celular contra la neurodegeneración.

#### **SUMOilACIÓN**

La SUMOilación de proteínas ha sido ampliamente investigada en nuestro laboratorio por su participación en mecanismos neuroprotectores. La conjugación de SUMO (*small ubiquitin-like modifier*) regula procesos celulares esenciales y se altera en las enfermedades neurodegenerativas. En el cerebro predominan las isoformas SUMO-1 y SUMO-2/3.

Estudios de nuestro grupo mostraron una disminución de la SUMOilación global en cultivos neuronales primarios expuestos a A $\beta$ 1-42, un modelo *in vitro* de Alzheimer. El aumento de la SUMOilación mediante la eliminación de la enzima desconjugadora de SUMO (SENP) impidió la activación de la caspasa-3 inducida por A $\beta$ , mostrando un efecto neuroprotector.

Además, el aumento de la conjugación de SUMO-2/3 en células del linaje celular H4, que imitan a las neuronas del hipocampo, aumenta los niveles de la proteína de fusión mitocondrial OPA1 y reduce los niveles de la proteína de fisión mitocondrial Drp1, disminuyendo los niveles de ROS y la muerte celular en un modelo *in vitro* de Parkinson.

*In vivo*, la inducción de la SUMOilación mediante la inhibición mediada por el virus de la enzima SENP3, que es la principal responsable de la desconjugación de SUMO-2/3, mejoró los síntomas motores y no motores en ratas expuestas a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), una toxina que imita el daño de la enfermedad de Parkinson.

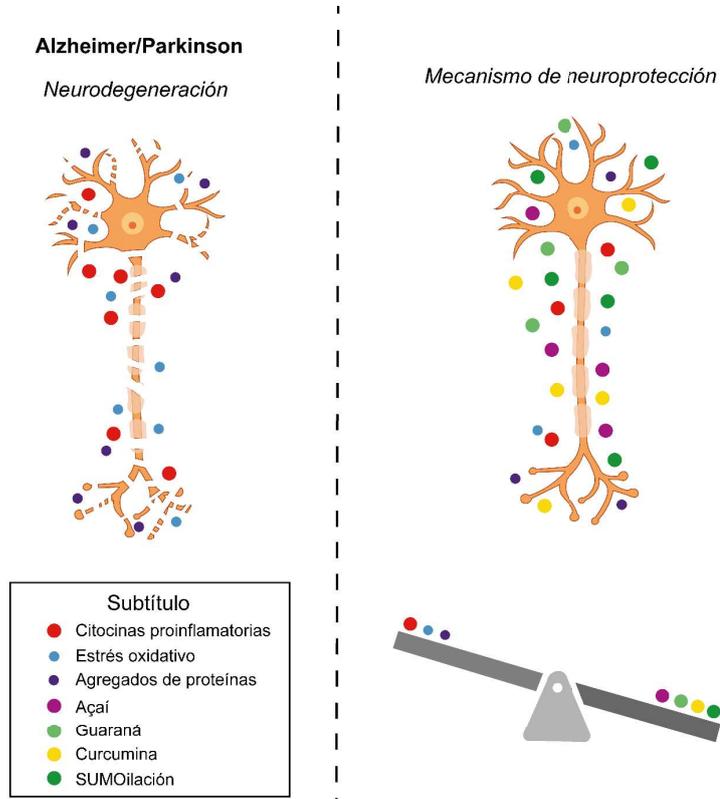


Figura 1. Representación de los efectos de los mecanismos neuroprotectores sobre la neurodegeneración. A la izquierda, una neurona en proceso de neurodegeneración muestra acumulación de citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo y agregados de proteínas. A la derecha, la presencia de mecanismos protectores como la SUMOilación, el açaí, el guaraná y la curcumina reducen estos factores nocivos. La escala ilustra el equilibrio favorable que promueven las estrategias neuroprotectoras.

### CONSIDERACIONES FINALES

Las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío creciente para la salud pública en América Latina. Aunque no existen tratamientos curativos, estrategias con nutraceuticos y moduladores epigenéticos muestran resultados prometedores para mitigar la neurodegeneración.

La comprensión de estos mecanismos abre nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en productos naturales, reforzando el potencial de la biodiversidad latinoamericana en la neuroprotección.

## *Drosophila melanogaster*: **ALAS PARA LA INVESTIGACIÓN ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL VINCULADA A LA NEUROPROTECCIÓN**

Carmen Bolatto Pereira <sup>(1,2)</sup> y Nicolás Tobar Bächler <sup>(3)</sup>

La población mundial está experimentando un envejecimiento progresivo, con un aumento de la esperanza de vida media en los países en desarrollo similar al de los países desarrollados de Europa y Norteamérica, donde el 22% de la población tiene 60 años o más. Esta tendencia demográfica global está provocando un claro incremento de las enfermedades degenerativas relacionadas con la edad, que, se estima, superará el 26% en 2050.

Dentro de los factores de riesgo, la dieta de una persona ha sido identificada como uno de los elementos clave en el desarrollo de enfermedades que afectan al sistema nervioso. Diversos estudios han mostrado

que una dieta rica en grasas y/o azúcares, comúnmente denominada “dieta occidental”, induce alteraciones sistémicas como cambios metabólicos, obesidad, inflamación del tejido adiposo, desequilibrio de la microbiota intestinal y alteraciones del sistema inmune. Estas modificaciones promueven la denominada inflamación crónica de bajo grado, que, entre otros efectos, puede conducir a daños en el sistema nervioso.

Por el contrario, se ha observado que una dieta abundante en frutas, verduras, cereales integrales y pescado, características de la “dieta mediterránea” o “dieta de intervención mediterráneo-DASH para el retraso

(1) - Laboratorio de Biología del Desarrollo, Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

(2) - Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Montevideo, Uruguay

(3) - Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile



neurodegenerativo” (dieta MIND), tiene un efecto protector que puede mitigar el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y retardar su progresión. Esto significa que mientras algunos de los componentes de la dieta se consideran factores de riesgo, otros potencialmente pueden prevenir la aparición de dichas enfermedades. Esto

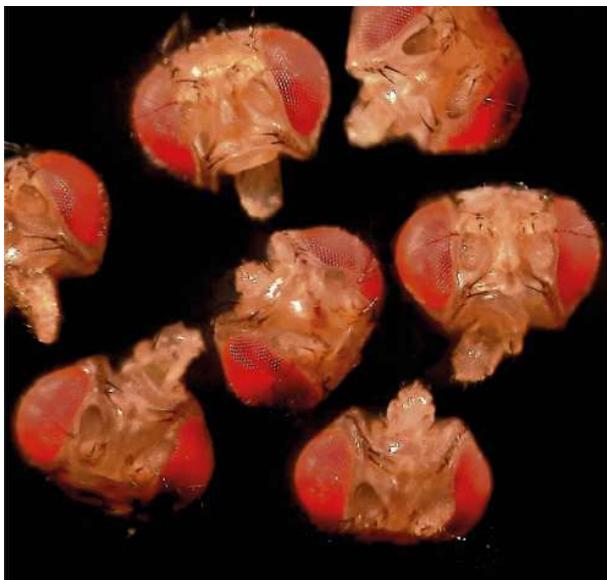


Figura 1. Cabezas aisladas de *Drosophila melanogaster* observadas mediante lupa estereoscópica, en las que se destaca la morfología externa del ojo compuesto, estructurado por unidades oculares independientes denominadas omatidios. El sistema visual de este organismo modelo representa una herramienta científica invaluable, no solo para el estudio y la identificación de genes asociados a procesos neurodegenerativos, sino también para evaluar el potencial neuroprotector de compuestos bioactivos.

es especialmente relevante si consideramos que, a diferencia de factores genéticos o la edad, la dieta, como parte de nuestro estilo de vida, es uno de los factores modificables para proteger nuestra salud.

En este escenario, *Drosophila melanogaster* ha emergido como un organismo modelo excepcional para estudiar la influencia de los componentes de la dieta en la neurodegeneración. Su pequeño tamaño no refleja toda la información de que se dispone sobre este organismo, lo que la ha convertido en una herramienta muy valiosa para desentrañar los complejos mecanismos que vinculan la alimentación con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Por ejemplo, el sistema visual de la mosca adulta de *Drosophila* es una herramienta científica invaluable para identificar genes asociados a procesos neurodegenerativos, evaluar el efecto de mutaciones y analizar el potencial terapéutico de compuestos añadidos a la dieta. El ojo está formado por un conjunto repetido de 750 a 800 unidades oculares independientes (denominadas omatidios), cada una de las cuales presenta una estructura muy organizada (ocho neuronas fotorreceptoras y varias células de sostén) con una alta sensibilidad al estrés oxidativo, lo que permite determinar cómo diferentes dietas influyen en la degeneración neuronal o en la formación de agregados proteicos asociados a enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson. Además, su facilidad de observación y manipulación genética lo convierten en un sistema ideal para descubrir compuestos neuroprotectores y entender cómo lo que comemos puede proteger nuestro cerebro. En ese sentido,

se ha podido demostrar que dietas altas en azúcar, que inducen estados inflamatorios a nivel sistémico, a nivel local tienen la capacidad de exacerbar los síntomas neurodegenerativos en *Drosophila*. Por el contrario, dietas ricas en compuestos antioxidantes pueden tener efectos protectores sobre el sistema nervioso central.

Además, este organismo presenta otras características destacables que la convierten en un organismo de experimentación especial para este campo de investigación, algunas de las cuales revisaremos a continuación.

### **1) MANIPULACIÓN DIETÉTICA PRECISA**

Las moscas de la fruta son fáciles de alimentar y su dieta puede controlarse con precisión. En el laboratorio se pueden diseñar dietas específicas (variando los niveles de proteínas, carbohidratos, grasas y micronutrientes) para estudiar cómo estos cambios afectan la progresión de la neurodegeneración. Se ha descrito que las dietas hipercalóricas ricas en azúcares (particularmente glucosa o sacarosa) pueden inducir cuadros inflamatorios crónicos y exacerbar los síntomas neurodegenerativos, mientras que las ricas en antioxidantes (polifenoles o ácidos grasos omega-3) pueden tener efectos protectores.

### **2) MODELOS ESTABLECIDOS DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

*Drosophila* se ha utilizado ampliamente para modelar enfermedades neurodegenerativas humanas. Hay varios modelos (para estudiar Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, etcétera) que pueden ser adquiridos de forma fácil y con

costos asequibles a partir de repositorios internacionales de moscas. Estos modelos genéticos permiten estudiar cómo diferentes composiciones dietéticas influyen en la evolución de estas enfermedades.

Estudios con moscas modelo de Parkinson alimentadas con dietas ricas en polifenoles evidenciaron que estas reducen la acumulación de proteínas tóxicas y mejoran la función motora. Hallazgos similares a estos proporcionan datos valiosos para desarrollar intervenciones nutricionales en humanos.

### **3) ESTUDIOS FUNCIONALES, DE COMPORTAMIENTO Y FUNCIÓN COGNITIVA**

Las moscas de la fruta exhiben comportamientos complejos que pueden cuantificarse, como la locomoción, la capacidad de vuelo, la memoria y el aprendizaje. Estos comportamientos se ven afectados por la neurodegeneración y pueden modificarse mediante la dieta. Se ha podido observar que una dieta alta en grasas saturadas puede deteriorar la memoria de las moscas, mientras que una dieta rica en antioxidantes puede mejorarla. Esto permite a los investigadores estudiar no solo los mecanismos moleculares subyacentes a dicho efecto, sino también el impacto funcional de la dieta sobre el sistema nervioso.

### **4) EFECTOS RÁPIDOS DE LA DIETA EN LA SALUD NEURONAL**

Si bien uno de los factores determinantes para la neurodegeneración es el envejecimiento (a mayor edad, mayor riesgo de desarrollar enfermedad), el ciclo de vida corto de la mosca ofrece una ventaja para

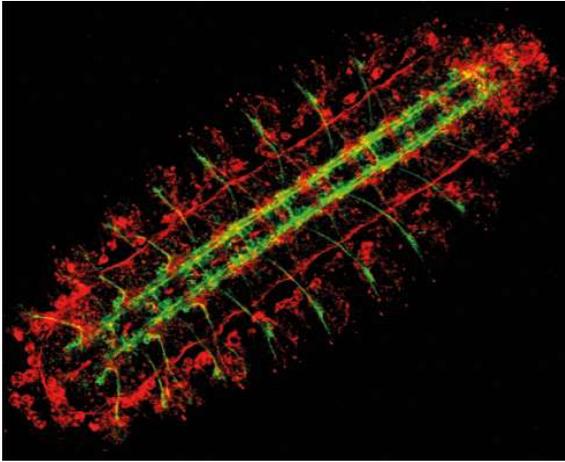


Figura 2. Embrión de *Drosophila melanogaster* en etapa tardía observado ventralmente para analizar la formación del sistema nervioso central. El uso de marcadores específicos y microscopía confocal permite visualizar el recorrido de los axones individuales de las neuronas (en verde), así como su organización general en tractos y comisuras (en rojo). Esta señal (rojo) también permite observar la distribución de una población de hemocitos/macrófagos en vinculación con el desarrollo del sistema nervioso. Estudios de este tipo son fundamentales para identificar alteraciones en el neurodesarrollo y proporcionar información valiosa sobre los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a este proceso.



Figura 3. Uniones neuromusculares en una larva de *Drosophila melanogaster* observadas en lupa con sistema de epifluorescencia. Los axones de las motoneuronas (en rojo) y los músculos somáticos (en verde) forman sinapsis (o conexiones) entre dichas células que permiten la contracción muscular. Este modelo es fundamental para investigar la organización y funcionalidad sináptica y, por lo tanto, es importante para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas.

no solo estudiar los efectos de la dieta en la salud neuronal, sino también para identificar componentes dietéticos que puedan retrasar o acelerar la progresión de dichas enfermedades. De esta forma se ha constatado que la suplementación con curcumina o resveratrol, compuestos presentes en los alimentos, puede mejorar la supervivencia y la función neuronal en moscas que desarrollan enfermedades neurodegenerativas.

Considerando que la neuroinflamación crónica desempeña un papel importante en la aparición y progresión de las enfermedades neurodegenerativas y que el azúcar de la dieta es un factor clave en la inducción de dicha inflamación, nuestro interés ha sido utilizar *Drosophila* como sistema experimental para realizar intervenciones con dietas ricas en azúcares en asociación con diferentes modelos de enfermedades neurodegenerativas y evaluar suplementos dietéticos *in vivo*, con la finalidad de encontrar compuestos naturales que puedan mitigar algunos de los efectos que promueven el deterioro y la muerte neuronal.

Curiosamente, se ha determinado que la dieta rica en azúcares produce neuroinflamación en *Drosophila*, lo que da lugar a moscas con daño retiniano y disfunción visual, hecho que la ha convertido en un modelo interesante para el estudio de la retinopatía diabética. Este daño visual también se ha observado en personas con Alzheimer, un rasgo que se ha propuesto como marcador temprano de neurodegeneración y que pone de manifiesto la semejanza biológica entre humanos y *Drosophila*.

Actualmente, nuestros laboratorios (Laboratorio de Biología del Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad de la República, y Laboratorio de Biología Celular y Molecular, INTA, Universidad de Chile) emplean este modelo de dieta hiperglucémica para evaluar, por ejemplo, compuestos puros o extractos ricos en antioxidantes, en forma directa o estructurados en emulsiones, micro y nanoencapsulados. Tras diez días de inducir la neuroinflamación, las moscas se someten a ensayos de fototactismo (si bien naturalmente se dirigen hacia la luz, el daño en la retina provocado por la dieta rica en azúcar impide esa reacción, a menos que la adición de algún compuesto prevenga dicho daño) para clasificarlas y analizarlas posteriormente con el fin de evaluar la prevención o recuperación fehaciente del daño mediante una batería de técnicas fisiológicas, morfológicas y moleculares.

Por último, el uso de *Drosophila melanogaster* como plataforma experimental *in vivo* para estudiar el efecto de diferentes compuestos bioactivos en el envejecimiento y/o la neurodegeneración ha facilitado la creación de redes de colaboración con laboratorios e instituciones nacionales y latinoamericanas, impulsando estas investigaciones.

---

# ENFERMEDAD DE PARKINSON: CUANDO UNA PROTEÍNA MAL PLEGADA CAUSA PROBLEMAS EN EL CEREBRO

Rosa E. Mares-Alejandre y Marco A. Ramos-Ibarra

El plegamiento de proteínas es un proceso fundamental en todas las células. Durante este proceso, las proteínas recién producidas adquieren su forma activa, necesaria para funcionar correctamente. Cuando una proteína no logra plegarse bien, ya sea por estrés o por mutaciones, puede formar agregados tóxicos que causan problemas en nuestras células. A medida que envejecemos, nuestro cuerpo presenta más dificultades para eliminar estos agregados, lo que aumenta el riesgo de desarrollar trastornos neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. De manera específica, el daño neuronal ocasionado por la acumulación de agregados conformados principalmente por proteínas mal plegadas es progresivo e irreversible.

La enfermedad de Parkinson afecta principalmente el movimiento. Los síntomas más comunes son temblores en reposo, rigidez muscular, problemas de equilibrio y lentitud en los movimientos. También puede causar otros problemas como trastornos del sueño,

dificultades mentales y algunos problemas emocionales, como la depresión y la ansiedad. Con el tiempo, los síntomas empeoran y las personas pueden necesitar ayuda para sus actividades diarias. Aunque se desconoce la causa exacta de esta enfermedad, se sabe que el daño a las neuronas que producen dopamina en el cerebro es responsable de muchos de los síntomas.

El diagnóstico temprano es crucial para mejorar el tratamiento y frenar la progresión del Parkinson. Para esto, se usan técnicas de neuroimagen que permiten observar la pérdida de dopamina en el cerebro. El tratamiento clínico incluye medicamentos como la L-DOPA, la cual ayuda a compensar la falta de dopamina. En casos avanzados, la estimulación cerebral profunda es una opción y la rehabilitación mediante ejercicios puede mejorar la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, existen investigaciones que están explorando terapias alternativas como posibles tratamientos futuros.

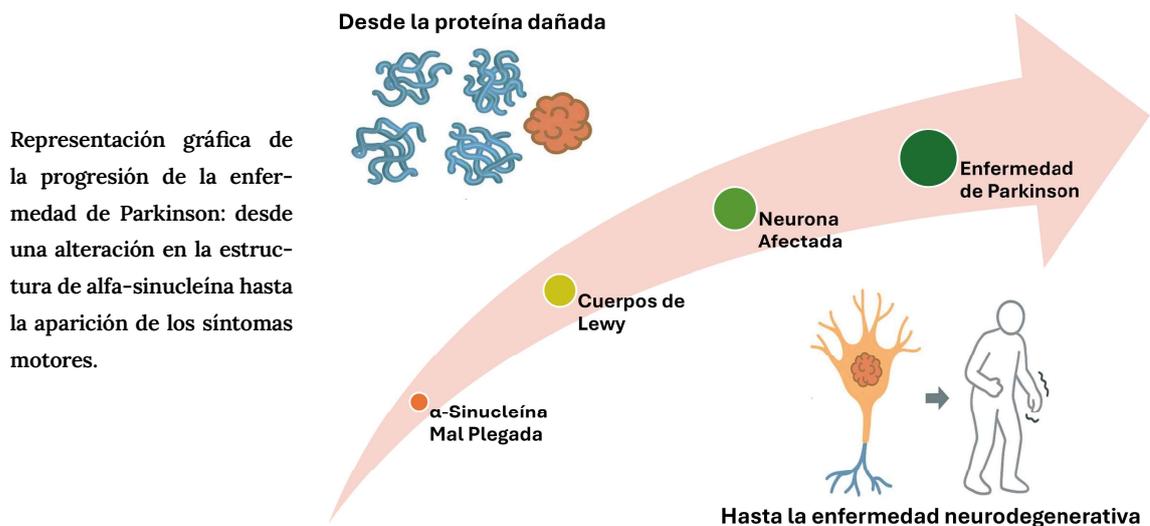
La  $\alpha$ -sinucleína es una proteína producida por nuestras neuronas. De manera habitual, esta proteína no tiene plegamiento estructural definido, siendo flexible y propensa a cambiar de forma. La  $\alpha$ -sinucleína se ha vinculado a la formación de agregados tóxicos conocidos como cuerpos de Lewy. Un aumento en la producción de esta proteína y la presencia de mutaciones han sido relacionadas con su tendencia a formar agregados tóxicos y cuerpos de Lewy, lo que conlleva a la muerte de la neurona. Por estos motivos, estudiar la relación entre la estructura y la función de la  $\alpha$ -sinucleína es fundamental para entender cómo se comporta en condiciones normales y durante la enfermedad de Parkinson.

### ESTRATEGIAS

Las estrategias terapéuticas actuales para tratar la enfermedad de Parkinson plantean regular la producción de  $\alpha$ -sinucleína, bloquear la formación de agregados y eliminar los agregados tóxicos. Estas terapias buscan mitigar los efectos nocivos de la proteína y mejorar el pronóstico de los pacientes. Los avances en investigación y tecnología, como

el uso de modelos celulares y nuevas técnicas de microscopía, están abriendo camino para desarrollar tratamientos más eficaces y personalizados.

La enfermedad de Parkinson tiene un gran impacto en la vida de los pacientes y sus familias, tanto en términos de costos médicos como en la pérdida de calidad de vida. El acceso a tratamientos y otros recursos médicos es fundamental para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, para comprender mejor la estructura y el funcionamiento ligado al plegamiento de la  $\alpha$ -sinucleína, es importante estudiarla desde diferentes enfoques. Esto ayudará a descubrir los mecanismos que conducen a la formación de agregados tóxicos que dañan las neuronas. Además, los resultados de estas investigaciones pueden impulsar el desarrollo de nuevos tratamientos que ayuden a prevenir o retrasar el daño neuronal antes de que aparezcan los primeros síntomas, con el propósito de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por este trastorno neurodegenerativo.



# DE LAS PLANTAS AL CEREBRO: POTENCIAL NEUROPROTECTOR DE LA QUERCETINA, EL CANNABIDIOL Y LA *N,N*-DIMETILTRIPTAMINA

---

Carolina Echeverry  
Mariana Pazos  
Giselle Prunell

El sistema nervioso tiene una capacidad limitada de reparación, lo que lo hace especialmente vulnerable a la acumulación de daños progresivos. Por ello, existe un gran interés en identificar estrategias neuroprotectoras que preserven su integridad y funcionalidad.

En el contexto del envejecimiento, el objetivo es protegerlo del deterioro cognitivo y alteraciones neurológicas asociadas al proceso natural de la edad, promoviendo un envejecimiento saludable. En situaciones en que el sistema nervioso está más comprometido, como en casos de daño agudo o enfermedades neurológicas, la neuroprotección puede ser clave para mitigar el daño y prevenir mayores afectaciones.

El reto de desarrollar intervenciones neuroprotectoras exitosas cobra aún más relevancia ante el aumento sostenido de la esperanza de vida de la población, lo que conlleva un mayor riesgo de deterioro. En este contexto, los productos naturales, especialmente aquellos derivados de plantas, emergen como una prometedora fuente de agentes neuroprotectores para abordar este desafío.

Las plantas han desarrollado estrategias ingeniosas para afrontar estresores del ambiente que las rodea. En particular, los llamados “metabolitos secundarios” son moléculas estructuralmente optimizadas por las plantas para defenderse de agresiones

---

Laboratorio de Mecanismos de Neurodegeneración y Neuroprotección, Departamento de Neurobiología y Neuropatología, Cátedra UNESCO Producto Naturales Neuroactivos Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Montevideo, Uruguay

ambientales, depredadores y patógenos. Por lo tanto, están estructuralmente diseñadas para interactuar con sistemas biológicos y modular diversos procesos fisiológicos. Desde sus inicios, la humanidad ha aprovechado esta propiedad de los productos naturales para tratar enfermedades, y estos metabolitos han inspirado el desarrollo de nuevos fármacos. Aproximadamente el 50% de los medicamentos actuales están originados en productos naturales.

Los compuestos naturales representan una fuente enorme de diversidad química y aún queda mucho por descubrir sobre sus mecanismos de acción y potencial terapéutico. En particular, muchos de ellos interactúan con el sistema nervioso, modulando neurotransmisores, receptores y vías de señalización, aspectos clave en los procesos neuroprotectores. Por ejemplo, pueden

evitar el daño inducido por estrés oxidativo e inflamación. También pueden fomentar la plasticidad neuronal, estimulando mecanismos de reparación y adaptación que contribuyen a prevenir el daño o favorecer la recuperación.

Ejemplos de estas moléculas incluyen el flavonoide quercetina (QCT), el cannabinoide cannabidiol (CBD) y el psicodélico *N,N*-dimetilriptamina (DMT) (Figura 1). Estos compuestos presentan una gran variedad de propiedades farmacológicas y, aunque comparten varios mecanismos de acción, cada uno se caracteriza por ser especialmente potente en una: la actividad antioxidante en el caso de la quercetina, el efecto antiinflamatorio para el CBD y la estimulación de la neuroplasticidad en el caso del DMT (Figura 1).

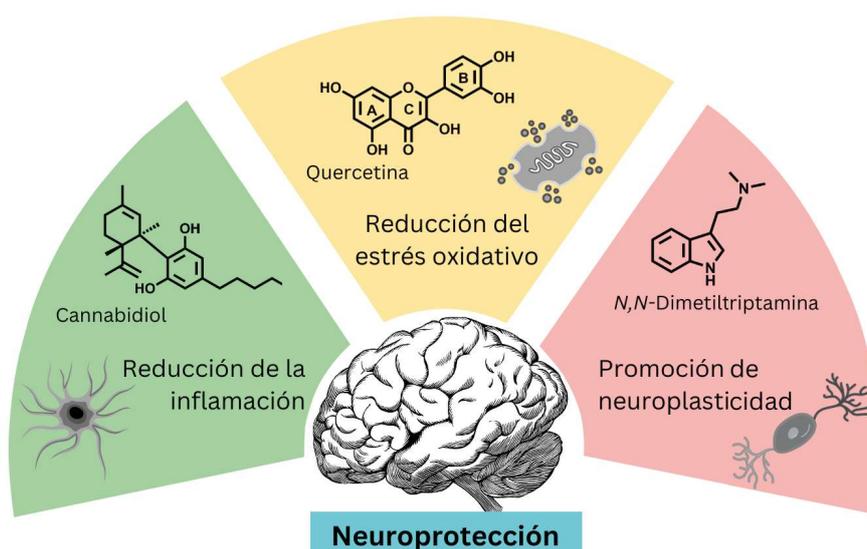


Figura 1. Esquema que muestra las estructuras químicas del flavonoide quercetina, el cannabinoide cannabidiol y el psicodélico *N,N*-dimetilriptamina, junto con sus principales mecanismos de acción relacionados con su capacidad neuroprotectora

### **EFFECTO ANTIOXIDANTE DE LA QUERCETINA**

El estrés oxidativo, definido como un desbalance entre la producción de radicales libres y las capacidades para neutralizarlos, es considerado una de las principales causas de daño neuronal. Los radicales libres son moléculas altamente reactivas y su acumulación modifica macromoléculas, alterando el ambiente celular y, eventualmente, causando la muerte celular. Por ello, compuestos con capacidad antioxidante capaces de contrarrestar el estrés oxidativo han sido propuestos como potenciales neuroprotectores.

La quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona) es un pigmento vegetal que pertenece a la familia de los flavonoides. Se encuentra en una gran variedad de frutas y verduras y ha sido ampliamente estudiada debido a sus propiedades beneficiosas, en particular por su capacidad antioxidante. Estudios de relación estructura-actividad muestran que su estructura química es altamente eficiente en neutralizar radicales libres. De hecho, es el antioxidante más potente dentro de la familia de los flavonoides y tiene poder antioxidante mayor que la vitamina C. Además, activa cascadas de señalizaciones intracelulares que mejoran las defensas antioxidantes intrínsecas de las células.

Numerosos estudios muestran que la quercetina tiene propiedades neuroprotectoras, siendo sus mecanismos antioxidantes fundamentales para estos efectos.

### **PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS DEL CBD**

La inflamación es otro de los mecanismos dañinos relevantes asociados a la muerte neuronal, en el cual la microglía es un mediador clave. Estas células colaboran activamente en el mantenimiento de la homeostasis del sistema nervioso, censando el entorno para detectar señales de daño o patógenos. Ante un entorno alterado, ajustan su metabolismo en un proceso conocido como activación microglial, induciendo un estado inflamatorio transitorio. Sin embargo, en situaciones patológicas, puede permanecer en su estado proinflamatorio por períodos prolongados, llevando a una neuroinflamación sostenida, afectando el funcionamiento de las neuronas.

El CBD (2-[(1R,6R)-6-Isopropenil-3-metilciclohex-2-en-1-yl]-5-pentilbenzeno-1,3-diol) es un cannabinoide no psicotrópico aislado de la planta *Cannabis sativa*. En los últimos años su gran potencial terapéutico ha sido objeto de numerosos estudios, en los que se han reportado efectos neuroprotectores. De sus múltiples propiedades, destaca su potente acción antiinflamatoria atribuida a su capacidad de reducir la activación microglial y marcadores de neuroinflamación. Esto se produce a través de varios blancos a nivel celular, incluyendo componentes del sistema endocannabinoide, receptores de neurotransmisores, canales iónicos y moduladores de la expresión génica. Estos hallazgos sugieren que la atenuación de cascadas proinflamatorias sería la base del potencial neuroprotector del CBD.

### **DMT Y PROMOCIÓN DE LA NEUROPLASTICIDAD**

La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso para reorganizarse y adaptarse al entorno, permitiendo funciones como el aprendizaje, memoria, percepción, etcétera. Implica cambios físicos y funcionales en neuronas y sinapsis. Sin embargo, esta plasticidad se ve reducida con el envejecimiento y especialmente en enfermedades neurodegenerativas. Por ello, se ha propuesto que intervenciones que promuevan la neuroplasticidad podrían ser estrategias neuroprotectoras efectivas.

El alcaloide N,N-dimetiltriptamina, conocido por su sigla DMT, es el componente psicoactivo de la ayahuasca, una bebida psicodélica utilizada originalmente en la región amazónica con fines medicinales y espirituales. Recientemente, el DMT ha despertado gran interés debido a efectos beneficiosos en el sistema nervioso, incluidos sus efectos neuroprotectores.

Aunque sus mecanismos aún están en fase de investigación, las evidencias sugieren que la generación de plasticidad neuronal sería clave en sus efectos. El DMT podría promover la plasticidad neuronal al actuar sobre diversos receptores de neurotransmisores y estimular la síntesis de factores endógenos que regulan la neuroplasticidad o activar sus vías de señalización. Estos hallazgos prometedores resaltan la necesidad de seguir investigando su potencial neuroprotector.

### **USO CLÍNICO DE QUERCETINA, CBD Y DMT**

Tanto la quercetina como el CBD y el DMT ofrecen perspectivas prometedoras en el desarrollo de estrategias neuroprotectoras. Dado que actúan a través de mecanismos de acción complementarios, el uso combinado de estos compuestos podría generar efectos sinérgicos y mejorar su eficacia en comparación con su administración individual. Sin embargo, trasladar estos compuestos a la clínica presenta desafíos significativos, incluyendo la optimización de su biodisponibilidad, dosis y regímenes de administración, así como la superación de barreras éticas y regulatorias. Abordar estos desafíos requerirá un enfoque multidisciplinario y la realización de ensayos clínicos rigurosos.

---

# EFFECTOS Y MECANISMOS NEUROPROTECTORES DEL POLIFENOL AGATISFLAVONA PURIFICADO DE LA PLANTA BRASILEÑA *Poincianella* *pyramidalis*

---

Silvia Lima Costa

En el sistema nervioso central (SNC), las interacciones metabólicas y la señalización entre neuronas y células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglías) han sido ampliamente descritas. Estas interacciones extremadamente íntimas son necesarias para el desarrollo y mantenimiento de las funciones y estructuras cerebrales, así como para la neuroprotección, incluidas las producidas por agresiones químicas. Las interrelaciones entre las células gliales y neuronales no sólo contribuyen al desarrollo, función y capacidad reparadora del cerebro, sino que también pueden participar en su deterioro debido a la senescencia o enfermedades.

Las patologías del SNC pueden ser causadas por agentes tóxicos, daños traumáticos o pueden desencadenarse por disfunción neuronal relacionada con el envejecimiento o enfermedades inflamatorias degenerativas crónicas, como la enfermedad de Parkinson,

el Alzheimer o la esclerosis múltiple, que se caracterizan por la acumulación de moléculas de señalización de inflamación como citocinas y quimiocinas, neurotransmisores y radicales reactivos como especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, estas patologías tienen una característica común que es la afectación de diferentes tipos celulares, normalmente con reactividad de astrocitos y microglías, caracterizando la gliosis, que, a su vez, contribuye a la disfunción neuronal.

El tratamiento de patologías del SNC en humanos presenta en ocasiones poco éxito clínico, lo que motiva la investigación de productos naturales y la purificación de nuevos fármacos, con efectos neuroprotectores y/o terapéuticos, así como el conocimiento de sus mecanismos de acción y dianas moleculares utilizando modelos

experimentales de estudio *in vitro* y *in vivo*. El uso de modelos *in vitro* como el cultivo de neuronas y células gliales, así como cultivos de líneas celulares de origen glial y neuronal, es un paso esencial en la investigación de la especificidad de los efectos y mecanismos de acción de los agentes químicos, así como los mecanismos de patogénesis de enfermedades de diferentes orígenes en el SNC. De manera complementaria, los modelos *in vivo* permiten la reproducción de determinadas condiciones patológicas, permitiendo estudios a nivel de cambios comportamentales, bioquímicos, morfofuncionales y anatómicos, teniendo en cuenta la complejidad de las interacciones entre las células que componen cada tejido u órgano y las interacciones con el conjunto de sistemas de un organismo en su conjunto.

#### **EXPLORANDO FLAVONOIDES DE LA CATINGUEIRA**

Los flavonoides son compuestos polifenólicos que forman parte de la dieta habitual del ser humano, ya que están presentes en los vegetales y son ampliamente consumidos en frutas, aceites o tés. La agatisflavona (6,8"-bisapigenina) es un producto del acoplamiento oxidativo de dos apigeninas (4',5,7-trihidroxiflavona), presente en abundancia en las hojas de la planta *Poincianella pyramidalis* Tul. de la región semiárida de Bahía (o *Caesalphyria pyramidalis* Tul.), conocida y adoptada en la medicina popular en la región semiárida del estado de Bahía en el noreste de Brasil como "catingueira".

En un estudio pionero buscamos caracterizar cómo el flavonoide agatisflavona actúa sobre la maduración y diferenciación de neuronas en sistemas de cocultivo de neuronas y glías, así como investigar la capacidad

neuroprotectora y la relación con la modulación de la respuesta glial (astrocítica y microglial) a un exceso de glutamato, que reproduce la pérdida de función de las sinapsis glutamatérgicas que están comprometidas en las enfermedades neurodegenerativas, como en el Alzheimer y el Parkinson. En este estudio, demostramos que la agatisflavona ejerció un efecto neuroprotector acompañado de una mayor expresión de la glutamina sintetasa y del transportador de neurotransmisores glutamato (GLT1), favoreciendo así la desintoxicación del neurotransmisor por los astrocitos, efecto asociado a una reducción en los niveles de expresión génica de las citocinas proinflamatorias TNF, IL-6 e IL-1 $\beta$  y un aumento de moléculas reguladoras como la citocina IL-10, arginasa-1 y neurotrofinas como el factor derivado del cerebro y el factor derivado de la glía.

Posteriormente, caracterizamos las glías en cultivos de neuronas sometidas a estímulos inflamatorios, además de acciones antiinflamatorias. En un modelo de neuroinflamación en cocultivos de neuronas/glías asociado a la enfermedad de Alzheimer, después de la estimulación con lipopolisacárido de la bacteria *Escherichia coli*, un agente inflamatorio conocido, o con oligómeros de la proteína A $\beta$ , el tratamiento con el monómero de agatisflavona apigenina preservó la integridad de las neuronas y astrocitos y tuvo un efecto neuroprotector frente al daño inflamatorio, efectos asociados a la modulación de la activación microglial, caracterizados por inhibición de la proliferación y reducción de la expresión de marcadores inflamatorios (CD68, OX42, IL-6 y gp130) y aumento de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro.

En este mismo modelo de cocultivo neurona/glia, la agatisflavona mostró un efecto neuroprotector significativo, preservando el soma neuronal y aumentando el crecimiento de las neuritas, efecto asociado a una disminución significativa de la proliferación microglial inducida por el lipopolisacárido; además, el flavonoide protegió contra los efectos citodestructivos y proinflamatorios de IL-1 $\beta$ , una citocina clave que es liberada por la microglía y los astrocitos activados, un efecto asociado con la disminución de la expresión de las moléculas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y quimiocinas (CCL5 y CCL2), así como con el aumento de la expresión de la molécula reguladora IL-10. Estos datos demostraron que la agatisflavona y su monómero apigenina exhiben efectos neuroprotectores y antiinflamatorios *in vitro* y que podrían representar importantes agentes neuroinmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Así, continuando este estudio en colaboración con el grupo del profesor Arthur Butt de la Universidad de Portsmouth en Reino Unido, examinamos los efectos de la agatisflavona sobre la microglía y la mielinización y remielinización espontáneas en el modelo *in vitro* de la enfermedad desmielinizante esclerosis múltiple. Para ello, utilizamos cortes de tejido cerebeloso de ratones tratados o no con el fosfolípido lisofosfatidilcolina (LPC, lisolecitina), capaz de desestabilizar las capas lipídicas de la vaina de mielina formada por los oligodendrocitos alrededor de las neuronas y, por tanto, inducir desmielinización y toxicidad para las neuronas.

En particular, la agatisflavona aumentó la mielinización y remielinización espontáneas, que se caracterizó por una mayor cobertura de los axones neuronales por procesos de oligodendrocitos que expresaban la proteína básica de mielina, y alteró el estado de activación de la microglía, según lo determinado por su morfología, caracterizada por somas más pequeños y una ramificación reducida de sus procesos, en consonancia con un estado de activación disminuido. También se demostraron contactos con oligodendrocitos, con una expresión genética disminuida para las citoquinas inflamatorias y un aumento de la expresión genética para la citoquina reguladora IL-10.

Otro evento asociado a la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple, es la falla en el suministro de energía, por lo que investigamos el efecto del flavonoide en un contexto de daño isquémico por privación de oxígeno y glucosa en cortes de tejido cerebeloso. La condición de privación de oxígeno y glucosa provocó una marcada desmielinización axonal y esta fue inhibida por un tratamiento preventivo con agatisflavona que también protegió las neuronas de Purkinje. La privación de oxígeno y glucosa también provocó reactividad de los astrocitos, que se evitó mediante un tratamiento previo con agatisflavona. Además de estos hallazgos, observamos que la inyección intracerebroventricular del flavonoide moduló la reactividad de los astrocitos y la microglía y aumentó significativamente la población de neuroblastos, progenitores neuronales en la zona subventricular, un área típicamente rica en células progenitoras en el SNC.

Estos resultados son positivos y relevantes en términos terapéuticos para la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas, y nos han dado el impulso para continuar estudios centrados en dianas terapéuticas. En sistemas de interacciones complejas glía/neurona (cocultivos de tejido de corteza cerebral) demostramos que los efectos neurogénicos de la agatisflavona involucran receptores nucleares de la clase de receptores de esteroides, en particular los receptores de estradiol alfa.

Por otra parte, en cultivos de astrocitos y microglías aislados de la corteza cerebral de ratas, pudimos demostrar que el flavonoide agatisflavona ejerce un efecto inmunomodulador que involucra a los receptores de glucocorticoides, especialmente la expresión de la citocina reguladora IL-10. También pudimos demostrar que el flavo-

noide dirige a microglías/macrófagos en la corteza cerebral de ratas a un estado neuroprotector antiinflamatorio y antioxidante a través de la regulación del inflamasoma NLRP3, un complejo proteico que controla la neuroinflamación.

También caracterizamos la capacidad del flavonoide para modular la expresión de microARN en la microglía humana, pequeñas moléculas de ARN no codificantes responsables de la señalización intra e intercelular. En particular, el flavonoide reguló negativamente la expresión de los miRNA inflamatorios miR146a y miR155, que aumentaron por el estímulo inflamatorio, efectos también asociados con la modulación de la vía de señalización antiinflamatoria STAT3, reducción de la expresión de citocinas inflamatorias, y que resultaron en neuroprotección.

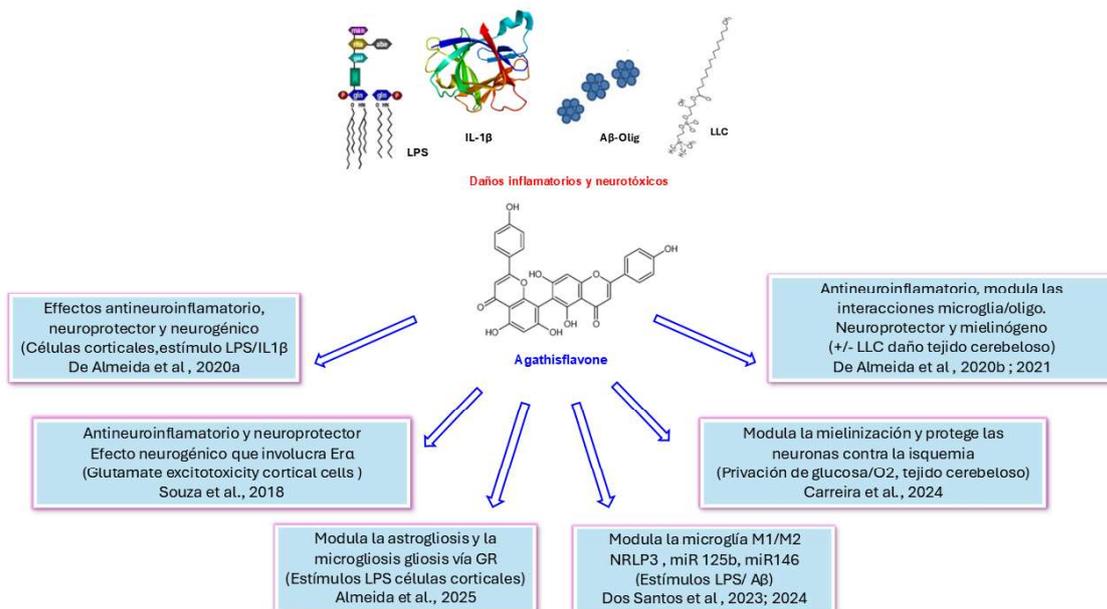


Figura 1. Efectos y mecanismos neuroprotectores del flavonoide agatisflavona asociados a la modulación de la respuesta glial en modelos preclínicos de enfermedades neurodegenerativas.

Estos resultados tomados en conjunto en los diferentes modelos experimentales adoptados apoyan un efecto antiinflamatorio prorregenerativo de la agatisflavona en condiciones neurodegenerativas, reforzando su potencial terapéutico. Actualmente estamos investigando cómo se comportan los macrófagos de sangre periférica de individuos sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple cuando son tratados con flavonoides, con el objetivo de caracterizar su potencial inmunomodulador. También buscaremos comparar los efectos del flavonoide sobre las células inmunes periféricas con el estado inflamatorio general de los pacientes en diferentes fases de estas enfermedades para el desarrollo de estrategias terapéuticas para aplicaciones clínicas en el futuro.

---

# NUEVOS HORIZONTES PARA UNA ANTIGUA ESPECIALIDAD: EL IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA CURCUMINA EN EL TRATAMIENTO DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Lucía Vázquez Alberdi <sup>(1)</sup>, Mariana Martínez Barreiro <sup>(1)</sup>, Carlos Negreira <sup>(2)</sup>, Javier Brum <sup>(2)</sup>, Juan Pablo Damián <sup>(3)</sup>, Miguel Calero <sup>(4)</sup> y Alejandra Kun <sup>(1,5)</sup>

El sistema nervioso periférico de los vertebrados actuales es el resultado de millones de años de evolución y perfeccionamiento en la conexión entre las regiones periféricas del cuerpo y el sistema nervioso central, compuesto por el cerebro y la médula espinal. Para desempeñar esta función, las neuronas del sistema nervioso periférico han extendido sus axones a través de largas

distancias, acompañadas en toda su extensión por las células de Schwann, un tipo de glía periférica que proporciona soporte estructural y funcional. Estas células forman las fibras nerviosas periféricas, estructura central de los nervios periféricos que son la base de la comunicación entre el entorno y el sistema nervioso central.

<sup>(1)</sup> Laboratorio de Biología Celular del Sistema Nervioso Periférico, Departamento de Proteínas y Ácidos Nucleicos, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Montevideo, Uruguay | <sup>(2)</sup> Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Instituto de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay | <sup>(3)</sup> Departamento de Biociencias Veterinarias y Núcleo de Bienestar Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay | <sup>(4)</sup> Unidad de Investigación en Enfermedades Crónicas (UFIEC) y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España | <sup>(5)</sup> Sección Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República (UDELAR), Montevideo, Uruguay

Agradecimientos: ANII: Proyecto FCE\_1\_2019\_1\_155539 (2020-2023), CSIC Grupos I+D (2022-2027), Instituto Franco-Uruguayo de Física (IFUP), PEDECIBA-CNRS-Udelar. Beca Doctorado ANII POS\_FCE\_2020\_1\_1009181 (de Mariana Martínez), Beca Doctorado ANII POS\_NAC\_2022\_1\_173578 (Lucía Vázquez), Proyecto PID2019-110401RB-100-CIBERNED-España, PEDECIBA, Sistema Nacional de Investigadores-Uruguay

El adecuado funcionamiento del sistema nervioso periférico depende de la integridad de las fibras nerviosas periféricas y del continuo “diálogo” celular entre neuronas y células de Schwann. Cuando una de estas dos células (neuronas o células de Schwann) se ve afectada, como ocurre en las neuropatías periféricas humanas, se compromete la función nerviosa. Entre estas enfermedades, la más frecuente es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, un grupo de trastornos hereditarios, hasta ahora incurables, que afectan los nervios periféricos, provocando pérdida muscular y un progresivo déficit sensorial y motor desde edades tempranas. Mejorar la calidad de vida de estos pacientes constituye un desafío y una importante meta de la medicina actual.

El estudio de compuestos biológicos con potencial terapéutico requiere modelos experimentales adecuados, que nos permitan analizar la respuesta tanto a nivel celular como en el organismo entero, donde se integran otros sistemas, además del nervioso.

Los ratones Trembler-J (TrJ) tienen la misma alteración genética que una de las variantes de Charcot-Marie-Tooth, la CMT1E, lo que los convierte en un modelo biológico altamente fiel para el estudio de la enfermedad. En estos animales, la mielinización de los nervios periféricos es defectuosa, asociándose a la acumulación de agregados tóxicos que dificultan el “tráfico” intracelular y alteran el metabolismo de las proteínas (proteostasis) de las células de Schwann y de los axones.

En este contexto, nos preguntamos si es posible mejorar la calidad de vida de estos pacientes mediante tratamientos que activen las vías de detoxificación ya existentes a nivel celular eliminando el exceso de proteína no funcional. Junto a otros investigadores, hemos demostrado que reduciendo la cantidad de energía que se obtiene en la ingesta diaria de alimentos (tratamiento de restricción calórica) durante tiempos prolongados, los ratones TrJ mejoran notablemente la estructura y la función de las fibras nerviosas periféricas. La restricción calórica activó un mecanismo conocido como autofagia, cuya principal función es la de reciclar, entre otras, las proteínas envejecidas o agregadas, tóxicas, para reutilizar sus componentes en nuevas estructuras. Este asombroso y fascinante proceso existe espontáneamente en todas las células y va aumentando cuando hay daño o falta de nutrientes. Así, la restricción calórica incrementó la detoxificación, reduciendo la agregación de proteínas, mejorando la fisiología de las fibras nerviosas periféricas, tanto en los ratones TrJ como en los ratones sanos. Pero es sabido y demostrado que, a nivel humano, reducir las calorías de la ingesta no siempre es un tratamiento fácil de sostener en el tiempo. Sin embargo, resultados similares pueden ser obtenidos mediante el empleo de sustancias miméticas de la restricción calórica como la curcumina.

#### **CURCUMINA: “IMITADORA” DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA**

La curcumina es extraída de los rizomas de la planta *Curcuma longa*. Es apreciada y cultivada desde hace más de 2.500 años por sus propiedades medicinales y empleada

con diversos fines (colorante, conservante, indicador de pH, veneno). Los pigmentos responsables del color amarillo de la curcumina son una mezcla de polifenoles con un amplio y variado abanico de efectos (antioxidante, antiinflamatorio, neuroprotector, angiogénico, hipocolesterolémico, antitumoral y antimicrobiano).

La eficacia y amplitud de acción de este compuesto reside en su estructura química y en la acción que sobre ella ejerce el medio en el que se encuentra. Esta es la base de su versatilidad y lo que le permite actuar de dos formas diametralmente opuestas: como antioxidante o como prooxidante. En efecto, la curcumina puede actuar como antioxidante eliminando especies reactivas de oxígeno, reduciendo la capacidad de reaccionar de los radicales libres, especialmente cuando es usada a bajas dosis y tiempos prolongados, promoviendo la autofagia (acción antiinflamatoria, acción neuroprotectora).

Por el contrario, en las células tumorales, la curcumina (o algunos de sus derivados) puede actuar como moléculas prooxidantes, generando especies reactivas de oxígeno, incrementando el nivel de radicales libres, especialmente cuando es suministrada a altas dosis y en presencia de metales, conduciendo a la muerte celular (acción antitumoral, acción antimicrobiana).

#### **CURCUMINA Y CHARCOT-MARIE-TOOTH**

¿Qué impacto tendría la curcumina como antioxidante en Charcot-Marie-Tooth? ¿Cuál sería la molécula blanco sensible, capaz de activar la autofagia? ¿Impactaría la curcumina sobre otros sistemas, además del sistema nervioso? A pesar de la ductilidad molecular,

que vuelve a la curcumina un foco de interés terapéutico para muchas enfermedades, su aplicación en células en cultivo u organismos enteros es un desafío dada su baja solubilidad en agua (alta hidrofobicidad), lo que contribuye fuertemente a su baja biodisponibilidad y rápida degradación.

Hemos diseñado diferentes estrategias para vehiculizar la curcumina a células de Schwann (modelo *in vitro*), o para suplementar con ella la ingesta diaria suministrada a los ratones (modelo *in vivo*).

El cultivo de células de Schwann es una valiosa herramienta para entender cómo responde ese tipo celular a la acción de compuestos específicos. Se realiza a partir de fragmentos de nervio ciático de ratones sanos (wt) y TrJ, manteniéndose las células vivas durante un tiempo prolongado.

Para vehiculizar la curcumina empleamos dos estrategias sucesivas. En la primera, en acuerdo con el proveedor de la curcumina comercial, empleamos alcohol como disolvente. Pero en ratones TrJ, a diferencia de lo que ocurrió en ratones wt, el impacto del aplicar alcohol sobre los cultivos fue muy dañino e irreversible, destruyendo su capacidad de respuesta frente a la curcumina. Esto nos permitió comprender la labilidad y vulnerabilidad del modelo TrJ, representado *in vitro* por el cultivo de células de Schwann, comparada con las provenientes de ratones sanos.

Entonces, rediseñamos la estrategia empleando nanopartículas que permitían capturar la curcumina, protegiéndola de la degradación, aumentando su solubilidad en el

medio (acuoso), permitiendo una liberación controlada y favoreciendo así una biodisponibilidad para el cultivo, sostenida en el tiempo. Empleamos para ello nanopartículas de polidopamina (PDA), polímero de la dopamina, de gran versatilidad señalada en la literatura en funcionalización de superficies y vehiculización de otros compuestos. Sin embargo, su utilización como vehículo de la curcumina no había sido señalada antes.

La curcumina fue cargada directamente sobre las nanopartículas de PDA en formación, en medio acuoso, sin ningún disolvente orgánico. Las nanopartículas cargadas con curcumina, Curc-PDA, fueron caracterizadas funcional y estructuralmente mediante diversas técnicas, hasta que finalmente las empleamos para estudiar su acción en células de Schwann TrJ y wt, en cultivo. En células de Schwann TrJ, la curcumina suministrada a bajas dosis incrementa los niveles de autofagia a través de la acción de una enzima, la HDAC6 –histona desacetilasa 6–, que se encuentra en el citoplasma de las células de Schwann. Este alentador resultado nos permite visualizar la HDAC6 como un posible blanco terapéutico, de acción específica sobre el incremento de la autofagia. También, desde una perspectiva más amplia, podría resultar un blanco sensible a ser explorado no solo en esta, sino en otras neuropatías humanas, como la enfermedad de Alzheimer, en respuesta a la acción de la curcumina como agente terapéutico.

En el caso del modelo *in vivo*, la dieta de ratones adultos jóvenes fue suplementada con curcumina disuelta en aceite de oliva durante cinco meses. Pudimos determinar que la curcumina tuvo un impacto importante sobre la recuperación de los vasos sanguíneos, en particular los que irrigan el hipocampo, una región del cerebro asociada, entre otras funciones, a la memoria y el aprendizaje. La curcumina mostró tener un impacto positivo sobre la recuperación del volumen vascular cerebral, en los ratones TrJ, posiblemente favoreciendo la oxigenación y la función neuronal en Charcot-Marie-Tooth. Estos resultados acompañaron un análisis hemodinámico *in vivo* realizado mediante una novísima técnica ultrasónica disponible en Uruguay, el Doppler ultrarrápido.

En suma, hemos demostrado que la curcumina, utilizada a bajas dosis y tiempos prolongados, impacta positivamente sobre la neuropatía CMT1E, que modelizan los ratones TrJ. Sin embargo, como sucede frecuentemente en el trabajo científico, no todas las preguntas han sido respondidas y han surgido nuevas e inquietantes cuestiones, lo que intentaremos profundizar y probablemente resolver en los próximos tiempos.

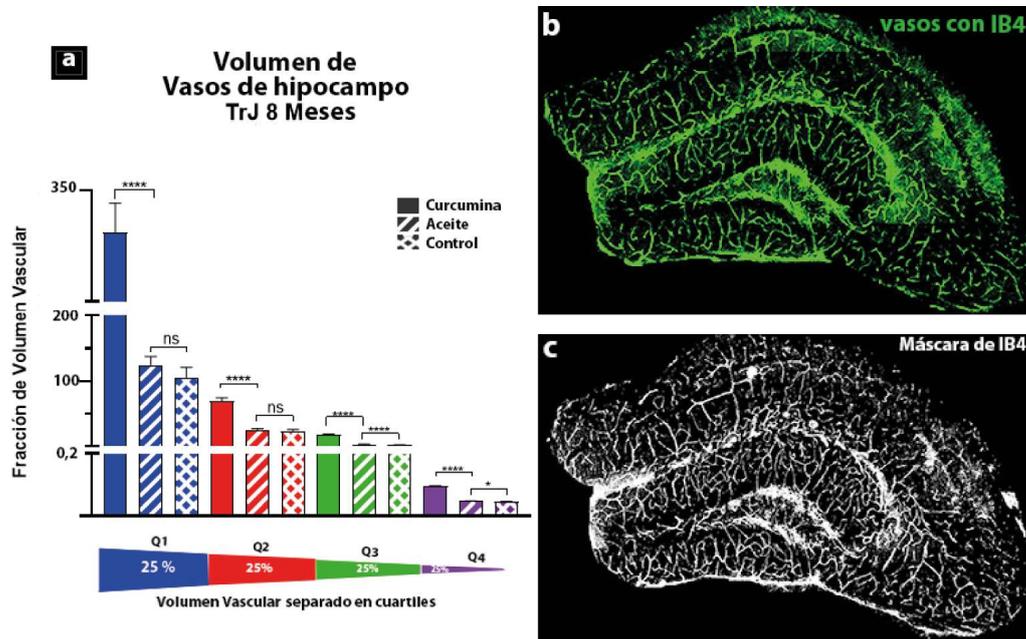


Figura 1. a) Volúmenes vasculares del hipocampo de ratones Trembler-J de ocho meses de edad, tras cinco meses de tratamiento con dieta suplementada con 2 mg/kg/día de curcumina disuelta en aceite (y controles con o sin aceite). Los vasos sanguíneos hipocampales fueron teñidos con el marcador IB4 y luego observados por microscopía confocal. La imagen confocal obtenida de este hipocampo (b) es procesada para obtener una máscara (c) que permite medir el volumen de los vasos marcados con IB4, utilizando el programa FIJI. Todos los datos así obtenidos son separados en cuartiles (Q) de volumen decreciente, cada uno de ellos representando el 25% de todos los datos, de forma tal que los volúmenes de Q1>Q2>Q3>Q4.

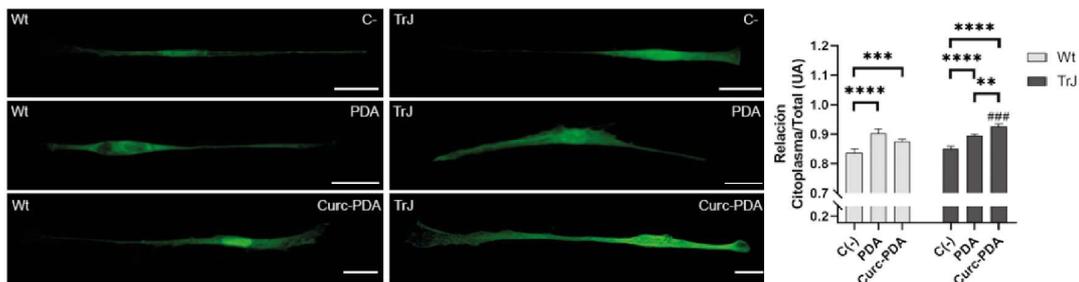


Figura 2. La histona desacetilasa HDAC6 en células de Schwann (CS) en cultivo responde a la acción de la curcumina suministrada en nanopartículas de polidopamina (Curc-PDA). En CS wt HDAC6 incrementa su expresión en presencia de PDA, que no varían en presencia de Curc-PDA. Sin embargo, en TrJ los niveles más elevados obtenidos en presencia de PDA son incrementados al agregar Curc-PDA, demostrando una mayor sensibilidad frente a la acción de la curcumina.

# PROYECTO oriGen PLATAFORMA DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA Y EPIDEMIOLÓGICA

José Alberto Ramírez Vega, Rocío Ortiz López,  
Cuitláhuac Ruiz Matus, Rocío Alejandra Chávez Santoscoy,  
Víctor Manuel Treviño Alvarado y Pablo Antonio Kuri Morales

El proyecto oriGen nace debido a la escasez de información genómica en América Latina. oriGen es una iniciativa del Tecnológico de Monterrey cuyo objetivo es crear una base de datos genómicos que puedan integrarse con datos clínico-epidemiológicos (Biobanco) de 100.000 mexicanos mayores de 18 años para impulsar el desarrollo de investigación de impacto para la sociedad y la salud humana global.

Para ello, se genera una plataforma abierta de datos que facilite el desarrollo de estudios que puedan analizar y conocer determinantes genéticas asociadas a enfermedades prioritarias. Además de los datos, se almacenan muestras derivadas de sangre periférica (plasma, suero, paquete celular, ADN) durante toda su vida útil, con la finalidad de realizar estudios que contribuyan y enriquezcan la plataforma de datos del proyecto oriGen y, así, impulsar el desarrollo de mejores estrategias de prevención, diagnóstico y atención médica de precisión para la salud de los mexicanos.

El proyecto consiste en:

- 1. Reclutamiento de participantes en domicilio:** se realiza un consentimiento informado, cuestionario clínico-epidemiológico, toma de muestra sanguínea venosa periférica, mediciones antropométricas, toma de signos vitales, prueba de bioimpedancia, pruebas de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre capilar. El cuestionario consta de una entrevista de más de 500 preguntas, principalmente de salud.
- 2. Procesamiento de muestras de sangre periférica:** se efectúa separación, cuantificación, extracción de ADN, secuenciación y almacenamiento.
- 3. Generación de una plataforma de datos genómicos y clínico-epidemiológicos:** se limpian, curan, clasifican y almacenan datos.
- 4. Seguimiento de participantes a través de plataformas digitales.**



El proyecto oriGen busca conocer las singularidades de la diversidad genética mexicana para desarrollar medicina de precisión, prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida de la población mediante soluciones que se adapten específicamente a su perfil genético. (Ilustración: Darien Cruz @darien\_cl)

### **oriGen, LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y LA DIETA**

Dado que el cuestionario incluye mayoritariamente preguntas sobre la alimentación, la salud general, incluyendo enfermedades, hospitalizaciones, medicamentos y vacunas, y considera el contacto futuro, el proyecto oriGen tiene el potencial de ser una plataforma útil en el estudio de enfermedades neurodegenerativas, de desórdenes de alimentación, y muchas otras enfermedades comunes que aquejan a la población latina y mundial como la hipertensión, la diabetes y la obesidad.

El potencial uso de información genómica junto con información clínico-epidemiológica abre la posibilidad de realizar estudios de asociación genética o epidemiológica, de comparación de frecuencias alélicas, y de selección de participantes con fenotipos o

genotipos específicos para futuros estudios. También es posible colaborar con el proyecto para hacer análisis específicos a las muestras de suero, plasma, ADN o paquete celular que se han almacenado de todos los participantes.

Para poder acceder tanto a las muestras como a los datos clínico-epidemiológicos y genéticos, se publicará una política de participación y colaboración para investigadores nacionales e internacionales.

Quienes formamos parte del proyecto “Fortalecimiento e intercambio de capacidades para avanzar en la protección de enfermedades neurodegenerativas (propuesta triangular con Chile)” agradecemos las contribuciones que hicieron posible este libro y que nuestra propuesta de colaboración científica y de formación de recursos humanos fuera un éxito. Nuestro reconocimiento a:

- las y los integrantes de REDLANN
- las y los autores de los artículos
- el equipo editorial
- las agencias AUCI y AMEXCID y a sus integrantes

Montevideo, mayo de 2025

---



