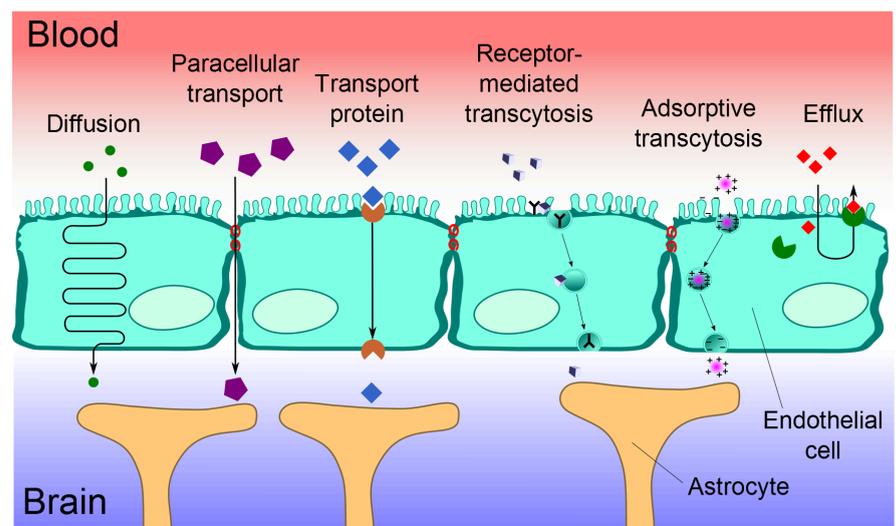


*La verdad es, por supuesto, que la muerte no debería considerarse una parte aceptable de la vida más que la viruela o la poliomielitis, ambas de las cuales hemos conseguido controlar sin denunciarnos como pretenciosos. Alan Harrington, *El inmortalista*. [Fuente](#).*

Tema del mes: Barrera hematoencefálica y envejecimiento

¿Qué es la barrera hematoencefálica?

La **BHE** es una barrera altamente selectiva formada por células endoteliales de los capilares cerebrales, sostenidas por [pericitos](#), [astrocitos](#) y la [matriz extracelular](#). Regula el intercambio de sustancias entre el torrente sanguíneo y el cerebro, protegiéndolo de toxinas, agentes patógenos y moléculas inflamatorias, al tiempo que permite el paso de nutrientes y gases esenciales.



BHE y longevidad

A medida que envejecemos, la BHE tiende a hacerse más permeable, lo que provoca:

- Aumento de la neuroinflamación: La filtración de la BHE permite que las células inmunitarias periféricas y las moléculas inflamatorias entren en el cerebro, lo que contribuye a la neuroinflamación crónica.
- Acumulación de toxinas: el deterioro de la función de la BHE reduce la eliminación de sustancias neurotóxicas como el beta-amiloide, implicado en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Barrera hematoencefálica y envejecimiento | Enero de 2025 | N°189 | La muerte de la muerte

- Reducción del transporte de nutrientes: La eficacia del transporte de nutrientes y oxígeno disminuye, lo que afecta a la función neuronal y al metabolismo energético.
- Estrés oxidativo: El daño oxidativo relacionado con el envejecimiento compromete aún más la integridad de la BHE, exacerbando el deterioro cognitivo.

El proceso de envejecimiento afecta significativamente a la barrera hematoencefálica (BHE), lo que provoca un deterioro funcional que contribuye a las enfermedades neurodegenerativas y al deterioro cognitivo. La senescencia de las células endoteliales asociada a la edad altera las uniones estrechas y aumenta la permeabilidad de la BHE, lo que permite la infiltración de sustancias nocivas en el cerebro y compromete su integridad. Las células endoteliales cerebrales (CEC) senescentes también [presentan alteraciones fenotípicas](#), como una regulación deficiente de las uniones estrechas, lo que agrava la disfunción de la BHE durante el envejecimiento.

Además, el deterioro de la BHE varía según la región cerebral y los factores demográficos, y los estudios muestran un deterioro más pronunciado en los hombres que en las mujeres en las áreas parietal y temporal a partir de los 60 años, probablemente debido a mecanismos de protección basados en el sexo. Los cambios estructurales en los componentes de la BHE, como los astrocitos y los pericitos, comprometen aún más su homeostasis, vinculando estas alteraciones a las vías de desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. El aumento de la permeabilidad de la BHE debido a factores de riesgo vascular como la hipertensión también se correlaciona directamente con las lesiones de la sustancia blanca y el deterioro cognitivo, lo que subraya la importancia de la salud vascular para mitigar estos efectos.

Mantener la integridad de la BHE es fundamental para la salud cognitiva y la longevidad en general:

- Reserva cognitiva: La función intacta de la BHE favorece la salud neuronal, [reduciendo el riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia](#), que son importantes determinantes de la calidad de vida en la vejez.
- [Acoplamiento neurovascular](#): Un funcionamiento saludable de la BHE favorece un acoplamiento neurovascular optimizado, que es esencial para la plasticidad cerebral y los mecanismos de reparación.
- Impacto sistémico del envejecimiento: La disfunción de la BHE puede conducir a una señalización inflamatoria sistémica, acelerando los procesos de envejecimiento en otros sistemas orgánicos.

Varias estrategias resultan prometedoras para mantener la integridad de la BHE y promover la longevidad:

El ejercicio promueve la salud vascular, reduce la inflamación y mejora la integridad de la BHE. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico aumenta la expresión de las proteínas de la unión estrecha y reduce el estrés oxidativo en estudios con animales. [La dieta mediterránea es rica en antioxidantes](#), ácidos grasos omega-3 y polifenoles, y reduce el estrés oxidativo y la inflamación, protegiendo la BHE. Una restricción calórica moderada

Barrera hematoencefálica y envejecimiento | Enero de 2025 | N°189 | La muerte de la muerte
puede reducir la permeabilidad de la BHE relacionada con la edad al disminuir la inflamación sistémica. Los ácidos grasos omega-3, presentes en el aceite de pescado, mejoran la integridad de la BBB reduciendo la inflamación y favoreciendo el funcionamiento de las células endoteliales. Los flavonoides, presentes en las bayas, el té verde y el chocolate negro, protegen contra la disfunción de la BHE gracias a sus propiedades antioxidantes. Las vitaminas E y C neutralizan los radicales libres, protegiendo las células endoteliales de la BHE del daño oxidativo.

El eje cerebro-intestino y la barrera hematoencefálica (BHE)

Se trata de sistemas estrechamente relacionados que desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la salud neurológica y gastrointestinal. [El eje cerebro-intestino es una red de comunicación bidireccional](#) en la que participan el sistema nervioso central, el sistema nervioso entérico, la microbiota intestinal y los sistemas inmunitario y endocrino. Este eje permite que el cerebro y el intestino tengan influencia mutua a través de vías neuronales, hormonales, inmunitarias y microbianas. La BHE, por su parte, sirve de barrera protectora que regula el transporte de sustancias entre el torrente sanguíneo y el cerebro. Esto garantiza que el sistema nervioso central esté protegido de toxinas, patógenos y fluctuaciones en la química sanguínea, al tiempo que mantiene el acceso a nutrientes y moléculas de señalización.

[Las alteraciones en la conexión cerebro-intestino-BHE tienen importantes implicaciones para la salud y las enfermedades.](#) Afecciones como las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, Alzheimer y Parkinson), los trastornos mentales (por ejemplo, depresión y ansiedad) y las enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple) están cada vez más relacionadas con la disfunción. Del mismo modo, la disbiosis intestinal puede agravar estas afecciones al [alterar la producción de neurotransmisores](#), las respuestas inmunitarias y la señalización metabólica.

Terapias emergentes

La BHE está formada por células específicas. Para proteger la barrera del envejecimiento o incluso rejuvenecerla, pueden desarrollarse tratamientos específicos involucrando a dichas células.

Senolíticos: Un estudio reciente investigó los biomarcadores no invasivos y sus respuestas a una terapia senolítica que combina dasatinib y quercetina (D + Q) en ratones PS19, un modelo de tauopatía ampliamente utilizado. Este estudio encontró que el tratamiento con D + Q promovió un cambio en el fenotipo microglial de un estado asociado a la enfermedad a un estado homeostático, reduciendo las características similares a la senescencia. Además, los ratones PS19 tratados con D + Q mostraron un mejor rendimiento cognitivo en una prueba de condicionamiento del miedo al rastreo, lo que indica una mejora de la memoria asociada a claves.

Barrera hematoencefálica y envejecimiento | Enero de 2025 | N°189 | La muerte de la muerte

Inhibidores de mTOR: Los resultados de un estudio reciente identificaron la actividad de mTOR como un factor clave de la ruptura de la BHE en la enfermedad de Alzheimer (EA) y potencialmente en el deterioro cognitivo vascular. También sugieren que la rapamicina y los compuestos relacionados (rapalogs) podrían servir como agentes terapéuticos para restaurar la integridad de la BHE en estas condiciones. Este estudio destaca la diana mecánica/de mamíferos de la rapamicina como regulador crítico de la ruptura de la BHE en modelos de enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo vascular. También subraya el potencial de los fármacos dirigidos a mTOR para restaurar la integridad de la BHE y mitigar la progresión de la enfermedad.

Polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP): es una molécula natural con efectos protectores y de apoyo al crecimiento de las células cerebrales. Dado que el PACAP y su receptor, el PAC1, se encuentran en regiones cerebrales afectadas por la enfermedad de Alzheimer (EA), este estudio explora si el PACAP podría ser un tratamiento útil para la enfermedad de Alzheimer. Un estudio probó el PACAP en un modelo de ratón de la EA administrándoselo diariamente a través de la nariz durante un periodo prolongado. Este tratamiento fomentó una forma más saludable de procesar la proteína precursora del amiloide (APP), lo que redujo la producción de las dañinas proteínas beta-amiloides (A β). También aumentó los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que favorece la salud cerebral, y de Bcl-2, una proteína que previene la muerte celular.

Otras barreras del cuerpo humano

1. Barreras físicas

Actúan como primera línea de defensa para bloquear la entrada de sustancias u organismos nocivos.

- La piel: Una capa externa resistente (estrato córneo) impide la entrada de patógenos y minimiza la pérdida de agua. Actúa como un escudo mecánico.
- Membranas mucosas: Revisten las cavidades corporales (por ejemplo, los tractos respiratorio, digestivo y urogenital). Producen mucosidad para atrapar microbios y partículas.
- Uniones estrechas: Se encuentran entre las células epiteliales de tejidos como el intestino y la barrera hematoencefálica, impidiendo el paso de sustancias nocivas.

2. Barreras químicas

Se trata de sustancias producidas por el organismo para neutralizar o destruir agentes patógenos.

- Niveles de pH: El entorno ácido del estómago (ácido gástrico, pH ~1,5-3,5) mata los patógenos ingeridos. El pH de la piel y la vagina (ligeramente ácido) disuade el crecimiento microbiano.
- Enzimas: Las lisozimas de la saliva, las lágrimas y el moco descomponen las paredes celulares bacterianas. Las enzimas digestivas (por ejemplo, la pepsina en el estómago) degradan las proteínas microbianas.

Barrera hematoencefálica y envejecimiento | Enero de 2025 | N°189 | La muerte de la muerte

- Péptidos antimicrobianos: Las derensinas y las catelicidinas alteran las membranas microbianas e inhiben el crecimiento de patógenos.
- Sudor y sebo: Contienen compuestos antimicrobianos y crean un entorno inhóspito para las bacterias.

3. Barreras biológicas

Se trata de organismos vivos o sistemas del cuerpo que protegen contra los agentes patógenos.

- Microbiota (flora): Las bacterias comensales del intestino, la piel y otras zonas compiten con los patógenos por los recursos y el espacio. Producen sustancias (por ejemplo, ácido láctico) que inhiben a los microbios nocivos.
- Células inmunitarias: Los fagocitos (por ejemplo, macrófagos, neutrófilos) engullen y destruyen los patógenos. Las células asesinas naturales (NK) atacan a las células infectadas o anormales.

4. Barreras especializadas

Ciertas estructuras sirven como mecanismos de protección avanzados.

- Barrera placentaria: Protege al feto regulando el intercambio de nutrientes, gases y desechos, al tiempo que impide el paso de sustancias nocivas.
- Barrera corneal: Protege el ojo, y comprende una estructura de varias capas (epitelio, estroma y endotelio).

Todas esas barreras, como la BHE, pierden su eficacia cuando envejecemos. Esto ocurre a diferentes ritmos. Cuanto más comprendamos lo que ocurre, más posibilidades tendremos de encontrar nuevas terapias. Y en 2025, aún nos queda mucho por descubrir sobre la diversidad de las evoluciones.

La buena noticia del mes: Debate abierto sobre la edición (hereditaria) del genoma.

En Nature se ha escrito un importante artículo sobre la terapia génica: [Tenemos que hablar de la edición del genoma humano](#). "En unas décadas, las tecnologías de edición genética podrían reducir la probabilidad de enfermedades humanas comunes. Las sociedades deben aprovechar este tiempo para preparar su llegada. Los científicos conocen decenas de miles de variantes del ADN asociadas a enfermedades humanas. Por sí solas, la gran mayoría de estas variantes tienen efectos pequeños. Pero tomadas en conjunto, el resultado puede ser sustancial."

Este punto de vista está abriendo el debate sobre posibles terapias génicas para las generaciones futuras. Las enfermedades que podríamos curar son las que lesionan y matan sobre todo cuando la gente envejece, ya que la mortalidad de los jóvenes es [baja, especialmente en los países ricos](#).

Para más información

- [Heales](#), [Longevity Escape Velocity Foundation](#), [International Longevity Alliance](#), [Longevity](#) y [Lifespan.io](#)
- [Noticias científicas mensuales de Heales](#)
- [Canal de YouTube de Heales](#)
- [Fuente de la imagen: Leonardo Da Vinci](#)
- [Póngase en contacto con nosotros](#)