

# ARTÍCULO

## **BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL ENVEJECIMIENTO NEURONAL**

*Vicente Beltrán-Campos, Eurídice Padilla-Gómez, Lourdes Palma,  
Azucena Aguilar-Vázquez, Sofía Díaz-Cintra  
Instituto de Neurobiología (INB)-UNAM*

## Bases neurobiológicas del envejecimiento neuronal

### Resumen:

El envejecimiento provoca cambios irreversibles que afectan células, tejidos y órganos. Conforme avanza la edad, ocurren alteraciones en las funciones mentales, coordinación motora y en patrones del sueño; disminuyen el peso y volumen cerebral, debido a la reducción de neuronas, vasos sanguíneos. También disminuyen las principales hormonas, estrógenos y progesterona en la menopausia, la testosterona y andrógenos en la andropausia, el eje hormonal del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico en la somatopausia. Existen diversas teorías del por qué ocurre el envejecimiento: una es genética, debido al mecanismo de replicación del DNA; otra se refiere al estrés oxidativo, con una disfunción mitocondrial y la teoría de los radicales libres que postula un daño sostenido por la exposición de oxidantes, desencadenando una serie de procesos dañinos que se asocian al desarrollo de numerosas enfermedades. Durante el proceso de envejecimiento en la mujer, se advierte la pérdida de los esteroides sexuales lo que explica el deterioro cognitivo y la neurodegeneración aumentando la incidencia de enfermedades como Alzheimer y Parkinson. En el cerebro, los estrógenos participan en la integridad neuronal y en su plasticidad. Pero ¿Cómo enfrentarse al envejecimiento cerebral? La principal estrategia es el tratamiento correcto de los factores de riesgo. Cada día toma más relevancia una adecuada ingesta de antioxidantes en la dieta. Actualmente y dado que el promedio de vida se ha alargado, las investigaciones a nivel neuronal de este proceso han recibido especial atención y de manera importante en aquellas estructuras cerebrales que regulan funciones como la memoria. Estas áreas son susceptibles a cambios medioambientales que desencadenan procesos de plasticidad neuronal para adaptarse o bien ser el sitio en el que se inician los cambios progresivos e irreversibles neuronales. El conocimiento profundo de estos cambios a lo largo de la vida hace factible su previsión. Los estudios anti-edad se relacionan desde los hábitos de vida de los individuos, hasta los factores de riesgo que propician entre otros, el estrés oxidativo que hoy en día es la principal fuente del envejecimiento neuronal.

**Palabras clave:** envejecimiento neuronal; estrés oxidativo; antioxidantes; factores de riesgo.

## Neurobiological bases of neuronal aging

### Abstract:

The aging causes irreversible changes affecting cells, tissues and organs, as the age, occur alterations in the mental functions, motor coordination and sleep patterns; reducing the weight and volume cerebral, due to the reduction of neurons and blood vessels. Also decrease the main hormones, estrogen and progesterone in menopause, testosterone and androgens in the andropause, the axis hormonal growth and growth factor insulin in the somatopause. There are several theories of why occurs on aging, one is genetic, due to the mechanism of replication of DNA, another refers to the oxidative stress, with a mitochondrial dysfunction and the theory of the free radicals that posits a damage sustained by the exposure of oxidizers, triggering a series of processes harmful to be associated with the development of many diseases. During the process of aging in women, warns the loss of the sex steroid which explains the cognitive impairment and the neurodegeneration increasing incidence of diseases such as Alzheimer's and Parkinson. In the CNS, estrogen is participating in the neuronal integrity and its plasticity. But how confronting brain aging? The main strategy is the correct treatment of the risk factors; each day takes more relevance adequate intake of antioxidants in the diet. Today, and given that the average life has

been lengthened, the investigations at the neural level of this process has received special attention and so important in those brain structures that regulate functions as the memory. These areas are susceptible to environmental changes triggering processes of plasticity neuronal to adapt or be the site where they start the progressive changes and irreversible neuron. The deep knowledge of these changes over the life makes it possible its forecast, the studies anti-aging relate from life habits of individuals, until the risk factors that encourage among others, the oxidative stress today the main source of aging neuronal.

**Key Words:** neuronal aging; oxidative stress; antioxidants; risk factors.

## Introducción

El envejecimiento es un proceso biológico unidireccional que se caracteriza, principalmente, por una disminución de las funciones que hacen más susceptible al ser humano de padecer enfermedades y morir a consecuencia de ellas (Nilsen, 2008). En este proceso el organismo va perdiendo la habilidad para responder ante el estrés y mantener la regulación homeostática y metabólica; teniendo como consecuencia la disminución de las capacidades cognitivas y de sobrevivencia (Glica *et al.*, 2009). A través de los años, el individuo comienza a envejecer y esto hace que aparezcan cambios irreversibles que afectan células, tejidos y órganos o la totalidad del individuo. Por lo tanto la vejez no es una enfermedad, aun cuando en cierto número de ancianos se desarrollan discapacidades por la falta de una respuesta adecuada a los agentes estresantes del medio ambiente (Zorrilla, 2002). Estas alteraciones convierten el proceso natural del envejecimiento en un envejecimiento anormal o patológico, caracterizado por la presencia de enfermedades cerebro vasculares y otras tales como la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica y aquellas que son capaces de provocar las demencias (después de los 65 años), las cuales repercuten en un alto costo para lograr una asistencia adecuada al anciano (Collins y Collins, 2006).



**Figura 1.** Ejemplo de una mujer en sus tres diferentes etapas de la vida (joven, adulta madura y adulta mayor).

## Alteraciones funcionales por la edad

Conforme avanza la edad, ocurren alteraciones en las funciones mentales, la coordinación motora y los patrones del sueño; disminuyen el peso y volumen cerebral, debido a la reducción de neuronas y vasos sanguíneos, y aumentan las neuronas atroficas. La sustancia gris se reduce a partir de la 3a. década de la vida y la sustancia blanca entre la 6a y la 7a décadas. A lo largo de la vida el cerebro sufre una serie de modificaciones estructurales, microscópicas, macroscópicas y bioquímicas. Estas alteraciones se relacionan con cambios neuroendocrinos, ante los que este sistema es altamente sensible al envejecimiento, el cual provoca un decremento abrupto y gradual en la circulación hormonal. Las principales hormonas que disminuyen son los estrógenos

4 -xx

y la progesterona en la menopausia, la testosterona y los andrógenos en la andropausia; el eje hormonal del crecimiento ,y el factor de crecimiento insulínico en la somatopausia.

## **Envejecimiento: teorías del porqué envejecemos y defensa natural contra el envejecimiento**

Existen diversas teorías del por qué ocurre el envejecimiento. Una de éstas es que las células normales están programadas para un número determinado de divisiones. Cada cromosoma posee en sus extremos una serie de secuencias altamente repetitivas y no codificantes, denominadas telómeros<sup>1</sup> éstos se van acortando con las divisiones sucesivas. Por envejecimiento, este acortamiento progresivo de los telómeros cromosómicos desencadena la muerte celular, representando una especie de reloj genético que determinaría el tiempo de vida de las células. Otra teoría se refiere a la regulación por genes del envejecimiento, los cuales juegan un papel importante en la expresión de proteínas (Howitz *et al.*, 2003; Sauve *et al.*, 2006) siendo la teoría proteómica y otra mas se refiere al estrés oxidativo, en donde hay una disfunción de las mitocondrias<sup>2</sup> incrementada por el daño oxidativo a sus membranas, en donde los agentes oxidantes se acumulan con la edad dentro de las células alterando las diversas funciones internas de las mitocondrias, siendo irreversible por lo que se asocia con el envejecimiento por el aumento el daño celular, de tejidos y de todo el organismo (Shigenaga *et al.*, 1994).

### **¿Porque unas personas envejecen mas que otras?**

Las causas normales del envejecimiento tienen que ver con el tipo de vida de las personas, pero indudablemente se acelera por los factores de riesgo medioambientales, como la contaminación o el consumo de enervantes y todos los factores que propician el incremento de elementos capaces de oxidar las células conocidas como prooxidantes, entre ellos los radicales libres. Se sabe que el metabolismo crea subproductos (en particular, los radicales libres) capaces de dañar las células, por lo que la velocidad del metabolismo de un individuo (tipo de vida) condiciona su envejecimiento. Cada célula, de la especie animal que sea, tendría así el mismo capital metabólico, o consumo energético. Las células, y en consecuencia el organismo, envejecerían así según el consumo de este capital.

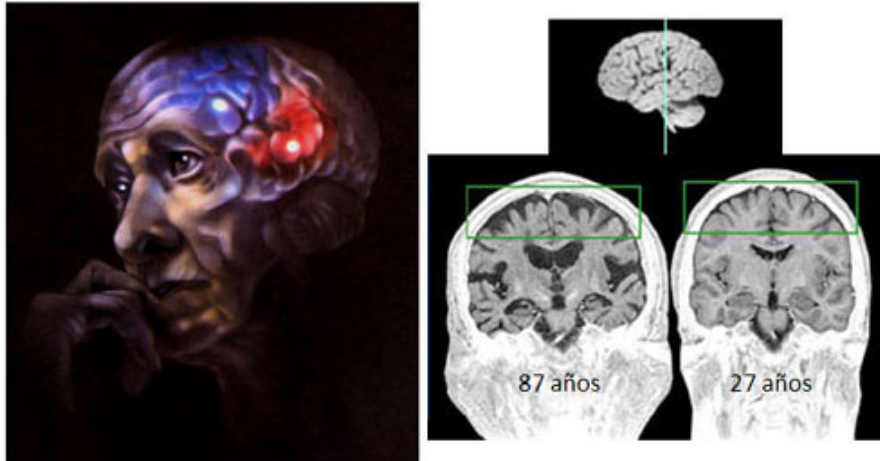
### **Teoría de los radicales libres**

Esta teoría postula que el daño sostenido, infligido por la exposición ininterrumpida por oxidantes, es el punto fundamental detrás de la pérdida de la función celular y de su vitalidad (Shigenaga *et al.*, 1994). El organismo contrapone la acción de antioxidantes para desintoxicar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño de las estructuras biológicas resultantes (Sies, 1991). Pero cuando el equilibrio entre radicales libres y antioxidantes se pierde en favor de los primeros, se genera el estrés oxidativo, desencadenando una serie de procesos dañinos que se asocian al desarrollo de numerosas enfermedades (ateroesclerosis, cáncer, cataratas, depósitos de minerales como el hierro y cobre en diferentes áreas del cerebro, diabetes, artritis, inflamaciones crónicas y neuropatologías como la enfermedad de Parkinson y Alzheimer). Asimismo, el proceso biológico del envejecimiento se acelera en relación directa con la magnitud del estrés oxidativo y su relación con alteraciones metabólicas y deficiencia cognitiva. Un aspecto relevante, aunado al aspecto clínico, es el manejo inadecuado en los criterios diagnósticos entre envejecimiento normal y patológico (Butterfield and Lauderback, 2002).

1 Constituyen las terminaciones físicas de los cromosomas lineales de las células eucariotas.

2 Mitocondrias, son orgánulos citoplasmáticos provistos de doble membrana, que se describen como “generadoras de energía”.

No puede ser considerado sólo desde un punto de vista cronológico sino también a través de una perspectiva morfológica y funcional. La “edad cronológica” consigna que el proceso de envejecer comienza entre los 60 y 65 años, aunque para las neuronas empieza alrededor de los 30 años, por lo que diferentes sistemas del organismo no envejecen a la misma velocidad. Es probable que un cerebro viejo sea consecuencia del deterioro de otros sistemas como el cardiovascular o endocrino, aunado al propio proceso de envejecimiento cerebral.



**Figura 2.** Imágenes representativas de eventos degenerativos asociados por la edad a nivel de la corteza cerebral.

### **Envejecimiento en la mujer**

Durante el proceso de envejecimiento en la mujer, se advierte la pérdida de los esteroides sexuales lo que en parte, puede explicar el deterioro cognitivo y la neurodegeneración. En estas etapas, aumenta la incidencia de ciertas enfermedades como Alzheimer y Parkinson con deficiencias mentales, ya que se ha demostrado que los estrógenos son primordiales en el mantenimiento de funciones cognitivas, cuyo sustrato neuronal, se ubica en áreas cerebrales como la corteza y el hipocampo (Behl *et al.*, 1997). Se conoce que no hay diferencia alguna entre los niveles de estradiol en aquellas mujeres a las que se les ha provocado la menopausia por tratamiento quirúrgico y aquellas que en forma natural han evolucionado con el paso del tiempo a su etapa de menopausia (Korse *et al.*, 2009). Esto sugiere que el decremento de las concentraciones de los esteroides sexuales con el envejecimiento, puede tener un impacto sobre las funciones del cerebro. De la misma forma se ha propuesto, en animales de experimentación, que las terapias de sustitución de hormonas gonadales pueden mejorar la función del cerebro durante el envejecimiento; porque los esteroides sexuales poseen propiedades que pueden proteger al cerebro de su degeneración (Green y Simpkins, 2000, Garcia-Segura *et al.*, 2001; Lee y McEwen, 2001).

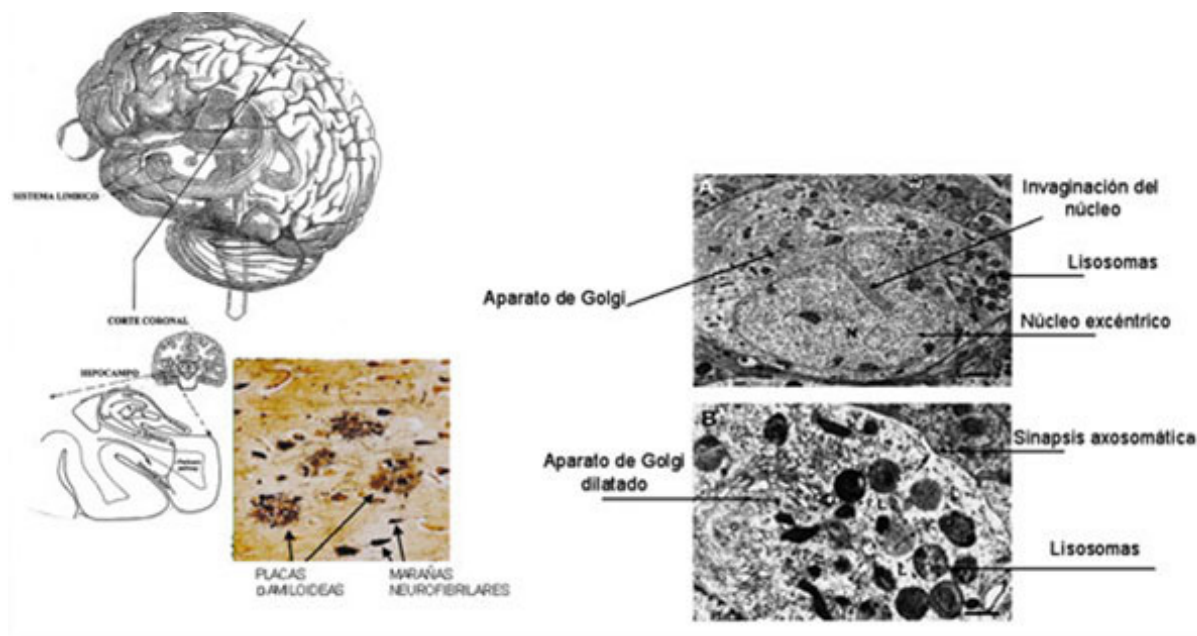
### **Estrógenos en el cerebro**

En el cerebro los estrógenos participan en la integridad neuronal y en la plasticidad del SNC (Brinton, 2001) por sus efectos neurotróficos, la reducción de la apolipoproteína E y beta amiloide, regulación de la acetilcolina, de GABA, y las aminas biogénicas (noradrenalina, serotonina y

dopamina). Los receptores a estrógenos se localizan en regiones cerebrales como el hipocampo y la amígdala, reguladores de funciones cognitivas (aprendizaje y memoria). En la andropausia la disminución de la testosterona reduce la actividad sexual, la mineralización esquelética, la fuerza y masa muscular, un estado de ánimo deprimido, capacidad de memoria de trabajo y la fluidez verbal. La somatopausia se relaciona con el descenso en la actividad del eje somatotrópico, disminución de la masa y fuerza muscular, osteoporosis, aumento de la grasa corporal, debilidad y fragilidad inmunológica (Lamberts, 2002). A pesar de estos cambios, un cerebro histológica y bioquímicamente viejo puede mantener un cierto grado aceptable de funcionalidad.

### El envejecimiento neuronal

A medida que se envejece el cerebro y el sistema nervioso periférico, existe una pérdida natural en la cantidad de neuronas y el peso cerebral. La transmisión neuronal se hace lenta y a medida que las neuronas van perdiendo su capacidad de limpieza, se observan cúmulos de lipofuscina<sup>3</sup> en los lisosomas y cierto tipo de proteínas forman filamentos enmarañados (neurofibrilas), así como agregados amorfos (amiloides), adyacentes a los vasos sanguíneos que generan alteraciones ligadas a la neurodegeneración. Estos hallazgos se han encontrado tanto en cerebros de ancianos sanos, como en aquellos con demencias siendo la más común el Alzheimer.

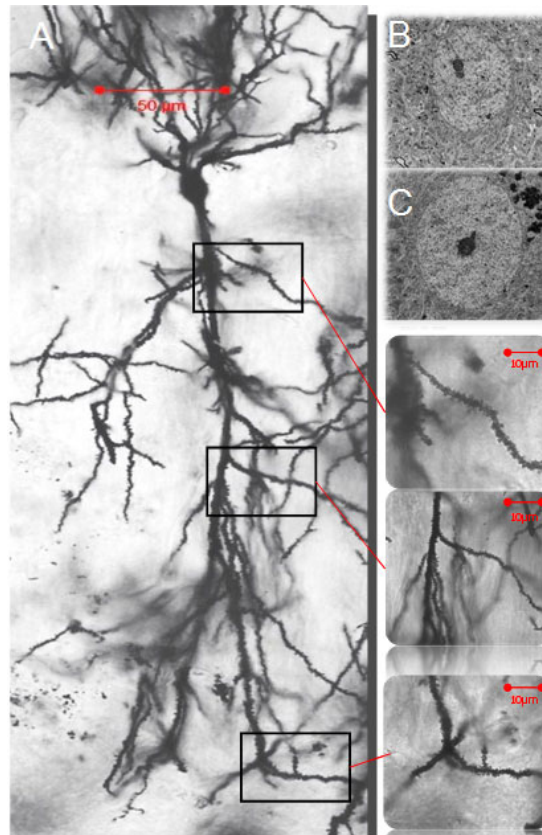


**Figura 3.** Representación de las alteraciones celulares en el hipocampo. La línea indica un corte coronal con la localización del hipocampo en el sistema límbico de un cerebro humano. La fotomicrografía muestra la formación de placas amiloides y marañas neurofibrilares. A la derecha, las alteraciones en los organelos intracelulares de una neurona, nótese la acumulación de lisosomas y lipofuscina, la dilatación del sistema membranar de Golgi y la excentricidad e invaginación del núcleo en neuronas envejecidas.

<sup>3</sup> Pigmento graso de color marrón compuesto de lípidos y residuos de la digestión de los lisosomas, en las células envejecidas de hígado, riñón, el músculo cardíaco, las glándulas suprarrenales, células nerviosas y las células ganglionares.

## Envejecimiento celular en el hipocampo, como parte del sistema límbico

El hipocampo, es una estructura altamente especializada y susceptible al envejecimiento y a diferentes estímulos estresantes como la malnutrición durante su desarrollo. La malnutrición produce alteraciones anatómicas de las células piramidales en el hipocampo y en los procesos cognitivos que dependen de éstas. Nuestros estudios anatómicos muestran que la malnutrición posnatal interfiere con el proceso celular de las ratas jóvenes, pero se sabe poco acerca de los efectos de la malnutrición posnatal sobre el aprendizaje de ratas seniles (de 660 días de edad). Hemos reportado la interacción que subyace entre la malnutrición posnatal y la edad sobre el aprendizaje y la memoria asociada a los cambios subcelulares de las células del CA1 del hipocampo. Los resultados conductuales muestran que la adquisición (aprendizaje) y la retención (memoria) están altamente afectadas por la edad. El análisis morfométrico postmortem de la estructura celular reveló que las neuronas piramidales del CA1 de los animales malnutridos (jóvenes y seniles) mostraron áreas significativamente mayores del soma y el núcleo, así como un número mayor de mitocondrias y lisosomas. Así, los estudios de envejecimiento celular asociado al daño hipocampal inducido por una dieta baja en proteína administrada por periodo prolongado, muestran la producción de alteraciones subcelulares en las células piramidales del hipocampo que se relaciona con la incapacidad para mantener la memoria a largo plazo en animales jóvenes y seniles malnutridos.



**Figura 4.** Fotomicrografías de neuronas piramidales del hipocampo en A se muestra el árbol dendrítico, en cuyos recuadros se indican aumentos de los segmentos dendríticos. En B y C, se observan aumentos a nivel de microscopio electrónico de dos neuronas una joven y otra envejecida en donde es evidente la acumulación de lisosomas, gránulos de lipofusina (el pigmento de la edad), la dilatación del aparato de Golgi y mitocondrias anormales (m) como parámetros del envejecimiento celular.

## Cómo enfrentarse al envejecimiento cerebral

La principal estrategia es el tratamiento de los factores de riesgo. Cada día toma más relevancia una adecuada ingesta de antioxidantes, que previenen el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento cerebral. Estos tienen un papel importante porque atrapan a los radicales libres que son la causa del estrés oxidativo. En 1950 el Dr. Denhan Harman, de la Universidad de Nebraska fue el primero en indicar que los radicales libres son una causa importante del envejecimiento celular. Su hipótesis, ha recibido amplia confirmación y se ha convertido en uno de los principales focos de interés en la investigación científica del envejecimiento y las enfermedades degenerativas. Los radicales libres se producen de una manera intrínseca en los procesos normales del organismo: como es el propio metabolismo de los alimentos, la respiración y el ejercicio y de una manera extrínseca por la contaminación industrial, el consumo del alcohol y del tabaco, así como de la radiación, de los medicamentos, de los aditivos químicos en los alimentos procesados de los pesticidas, etcétera. Por lo que se deben elaborar estrategias preventivas que permitan una mejor calidad de vida, desde el consumo de alimentos que contengan antioxidantes como son los que contienen beta carotenos y flavonoides (polifenol), así como las vitaminas A, B1-B12; C, D y E y los minerales (selenio, zinc, magnesio y cobre). Además, los suplementos anti-envejecimiento son alimentos que regulan transitoriamente los aumentos del cortisol. Por ejemplo, la fosfatidilserina, es una clase especial de sustancia grasa utilizada por el cuerpo para mantener la salud de las células nerviosas. La vitamina A minimiza los niveles de la hormona del estrés. El zinc participa en la producción de hormonas esteroides como el cortisol. La L-teanina del té verde mejora la producción de ondas alfa del cerebro. El Ginseng actúa sobre el cerebro y las glándulas suprarrenales para que dejen de producir las hormonas del estrés y alimentos ricos en resveratrol del vino tinto, cacahuates, leguminosas, además de los precursores de neurotransmisores como la serotonina, triptófano y la colina. Si bien la dieta juega un papel fundamental para prevenir el envejecimiento cerebral, se requerirá también de la higiene, el ejercicio, el sueño y evitar el daño oxidativo por el consumo exagerado de todos los elementos que lo aceleren. Se sabe, por ejemplo, que en el sueño la etapa de ondas lentas (SOL) va disminuyendo con la edad. En el varón a los 60 años puede ser mínimo, no así el sueño de movimientos oculares (MOR) o profundo, el cual se conserva en relación a la función cerebral. En la mujer se involucran además una serie de cambios endocrinos dentro de un proceso de estrés oxidativo que incrementa la producción de radicales libres y la acción de los sistemas antioxidantes (Liñan, 2004). Durante el envejecimiento en la mujer se pierden los esteroides sexuales lo que en parte, puede explicar el deterioro cognitivo y la neurodegeneración en estas etapas. Los estrógenos (hormonas esteroideas, por su origen biocinético) actúan sobre numerosos órganos blanco, como los órganos reproductores, el hueso, el cartílago, los vasos sanguíneos y el SNC; donde el balance de los pro/antioxidantes y la desintoxicación de los elementos que ocasionan un daño potencial pudiera estar regulado por la presencia de estas hormonas (Pajovic y Saicic, 2008). Se sabe que los estrógenos como antioxidantes son donadores de hidrógenos los cuales son utilizados para neutralizar los radicales libres, principalmente al hidroxilo, por lo que disminuyen los radicales libres y la acción de éstos sobre las células nerviosas. Por consiguiente se les puede considerar un soporte para la protección neuronal, aunque no está bien establecido del todo su mecanismo en situaciones como la inducción de la muerte celular, el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la privación de glucosa y la exposición al péptido  $\beta$ -amiloide y otros agentes neurotóxicos (Woolley., 2007). Los estrógenos como esteroides neuroactivos que promueven la expresión del factor de crecimiento nervioso, incrementan el número de conexiones entre las neuronas, el crecimiento de la propia neurona y funcionan como potentes antioxidantes gracias a su estructura química semejante al  $\alpha$ -tocoferol (Vitamina E) (De Nicola *et al.*, 2008). Experimentalmente se ha demostrado que los estrógenos ejercen un efecto trófico



y neuroprotectivo, previniendo del daño neuronal inducido por los estímulos de los neurotóxicos, así como el inducido por isquemia (Gridley, Green, Simpkins, 1997; Wang *et al.*, 1999; Kawas *et al.*, 1997), reduce las lesiones corticales ocasionadas por la excitotoxicidad del glutamato (Wang *et al.*, 1999) o secundario al estado epiléptico, por encefalomiелitis autoinmune (Veliskova *et al.*, 2000, Ito *et al.*, 2001). Así, los tratamientos con suplementación hormonal son considerados un importante factor en la protección ante las alteraciones que el envejecimiento puede llegar a provocar en la mujer.

## Conclusión

Aunque el envejecimiento es un proceso paulatino de desgaste de los órganos y sistemas y las funciones asociadas, puede ser el origen de disfunciones relacionadas como ciertos tipos de demencia, enfermedades articulares, cardíacas y algunos tipos de cáncer provocadas por la historia de vida de los individuos. Actualmente, dado que el promedio de vida se ha alargado, las investigaciones a nivel neuronal de este proceso han recibido especial atención y de manera importante aquellas estructuras cerebrales (sistema límbico y corteza) que regulan funciones como la memoria. Estas áreas son susceptibles a cambios epigénicos (medioambientales) que desencadenan procesos de plasticidad neuronal para adaptarse o bien, ser el sitio en donde se inician los cambios progresivos e irreversibles neuronales (como la formación de placas amiloides y redes neurofibrilares) ,o en etapas iniciales, procesos de desarreglo en los organelos neuronales (por ejemplo, mitocondrias, lisosomas o acumulación de lipofuscina), que desencadenan la muerte neuronal y con ello la desconexión inter e intracelular. El conocimiento temporal profundo de estos cambios, a lo largo de la vida, hace factible su previsión, así en la actualidad los estudios anti-edad se relacionan desde los hábitos de vida de los individuos, hasta los factores de riesgo intrínsecos (cambios hormonales) o medioambientales (contaminantes) que propician entre otros, el estrés oxidativo -hoy en día- la principal fuente del envejecimiento neuronal.

## Agradecimientos

Por la asistencia técnica a la Psicol. Pineda-Martínez V.T y a las facilidades del Bioterio del INB a la y al MVZ García-Servín M. Al apoyo de las becas otorgadas por el CONACYT y por la DGAPA UNAM.

## Bibliografía

1. Nilsen J, 2008. *Front Neuroendocrinol.* 29:463-475.
2. Glica M, Stoian I, Atanasiu V, Virgolici B. 2009. *J. Postgrad Med.* 53:207-213.
3. Zorrilla GA. 2002. *Rev Cubana Invest Biomed.* 21:178-85.
4. Collins SK, Collins KS. 2006. *Health Care Manag (Frederick).* 25:213-20.
5. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu s, Chung JP, Kisielewski A, Zhang L-L, Scherer B, Sinclair DA, 2003. *Nature.* 425:191-196.
6. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. 2006. *Annu. Rev. Biochem.* 75:435-465.
7. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN, 1994. *PNAS USA.* 91:10771-10778.

8. Sies H. 1991. *Klin. Wochenschr.* 69:965–968.
9. Butterfield DA, Lauderback C.M. 2002. *Free Radic. Biol. Med.* 32:1050–1060.
10. Behl Ch, Shutella T, Lezoualc’h F, Post A, Widmann M, Newton ChJ, Holsboer F. 1997. *Molec. Pharmacol.* 51:535–541.
11. Korse CM, Bonfrer JM, Van Beurden M, Verheijen RH, Rookus MA. 2009. *Tumour Biol.* 30:37-42.
12. Green PS, Simpkins JW, 2000. *Int. J. Dev. Neurosci.* 18:347-358.
13. Garcia-Segura LM, Azcoitia I. donCarlos LL, 2001. *Prog. Neurobiol.* 63:29-60.
14. Lee SJ, McEwen BS, 2001. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41:569-591.
15. Brinton RD. 2001. *Learn. Mem.* 8: 121-133.
16. Lamberts SW. 2002. *Arch Neurol.* 59:1709-11.
17. Liñan C. 2004. *Endocrinol Nutr.*, 51:48-54.
18. Pajovic SB, Saicic S. 2008. *Physiol. Res.* 57: 801-881.
19. Woolley C.S. 2007. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47:657–680.
20. De Nicola AF, Pietranera L, Beauquis J, Ferrini MG, Saravia FE. 2009. *Exp. Gerontol.* 44:34-40.
21. Gridley KE, Green PS, Simpkins JW. 1997. *Brain Res.* 778:158–65.
22. Wang Q, Santizo R, Baughman VL, Pelligrino DA, Ladecola C. 1999. *Stroke.* 30:630–637.
23. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, *et al.*, 1997. *Neurology.* 48: 1517–2124.
24. Veliskova J, Velisek L, Galanopoulou AS, Sperber EF. 2000. *Epilepsia.* 41:30–35.
25. Ito A, Bebo BF Jr, Matejuk A, Zamora A, Silverman M, *et al.* 2001. *J. Immunol.* 167:542–52.