

# **Estrategias preventivas para vivir más de 100 años**

**Cinco minutos, cinco estrategias.  
Propuestas para una longevidad saludable  
desde disciplinas complementarias.  
Refrendos con ciencia.**

**Fernando Díaz**

Laboratorio de Neurociencia Cognitiva (Facultade de Psicoloxía, USC)

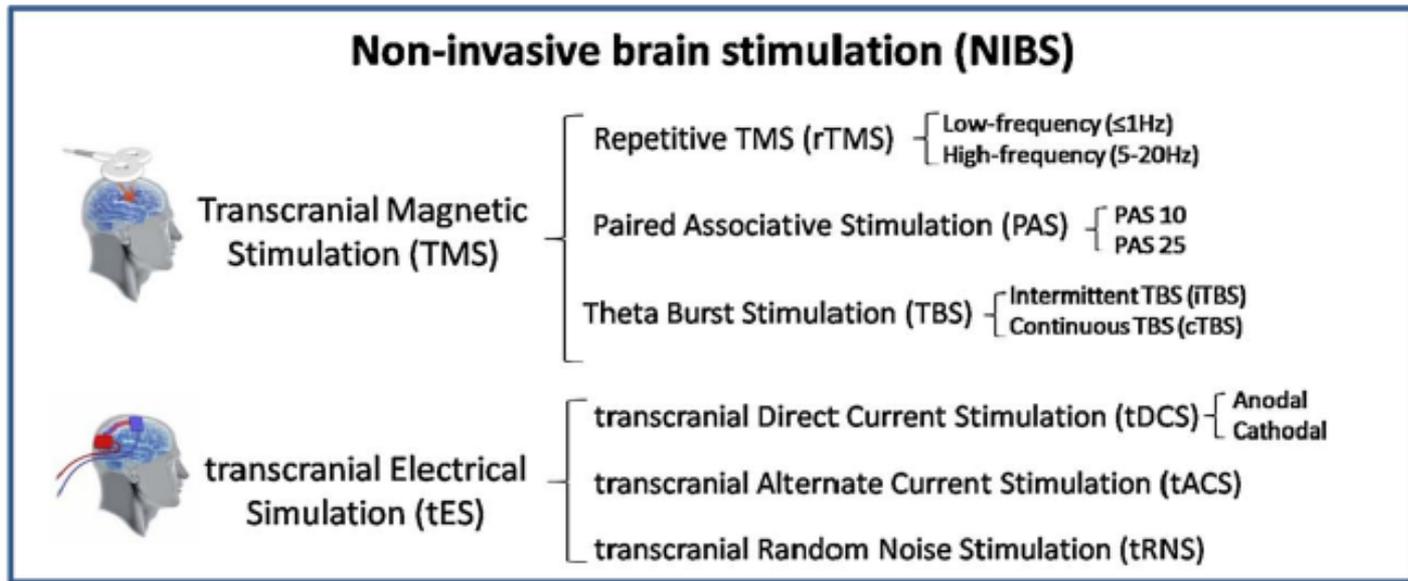
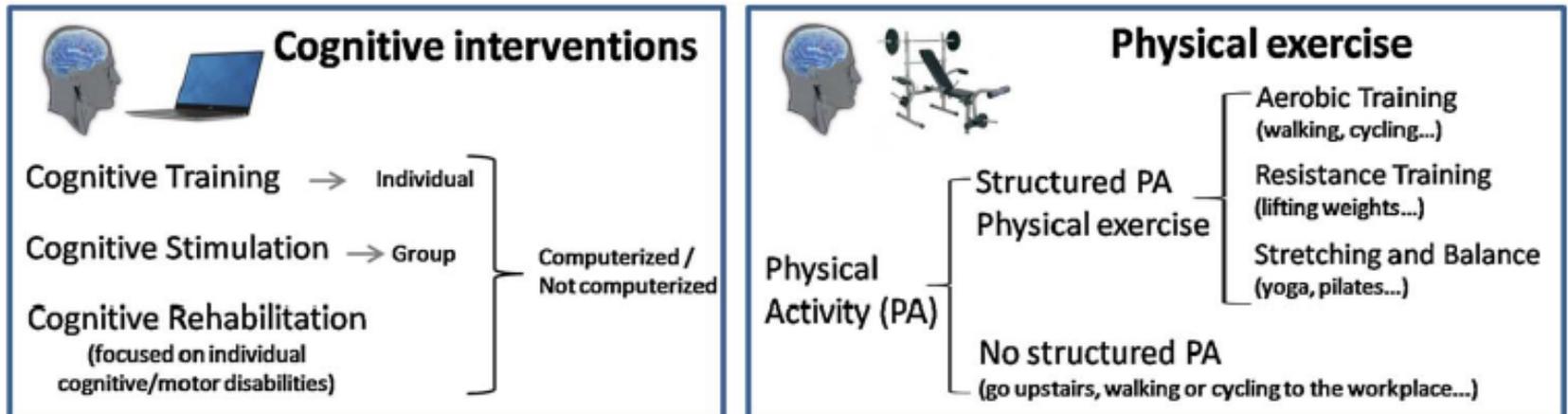
# Factores de Riesgo y factores protectores en el envejecimiento cognitivo

No modificables	Salud y Médicos	Estilo de Vida	Abordajes generales y Aportaciones nuevas
Edad	Programas de control y promoción de la salud	actividad física y ejercicio	Estimulación cognitiva y Entrenamiento cognitivo
Susceptibilidad Genética	Medicación apropiada	Educación continua y activs. intelectuales	Actividades artísticas, culturales, viajes,...
Síndrome de Down	Enf. cardiovascular y cerebrovascular	Actividades de relación social	Nootrópicos, Suplementos
Otros...	Delirium y hospitalización	Dieta mediterránea/atlántica + restricción calórica	TMS/ tDCS / tACS: theta (4-8 Hz)/gamma (80 Hz)
	Cirugía mayor y anestesia general	Vitaminas	Estimulación visual (LED) / auditiva de frec. gamma
	Trastornos tiroideos	Soledad, Aislamiento social	Intervenciones multidominio
	Enfermedad renal crónica	Alcohol	
	Cáncer	Tabaco	
	Traumatismos craneoencefálicos	Abuso de sustancias psicoactivas	
	Pérdida de visión o audición	Contaminación atmosférica	
	Depresión	Estrés	
	Trastornos del sueño		

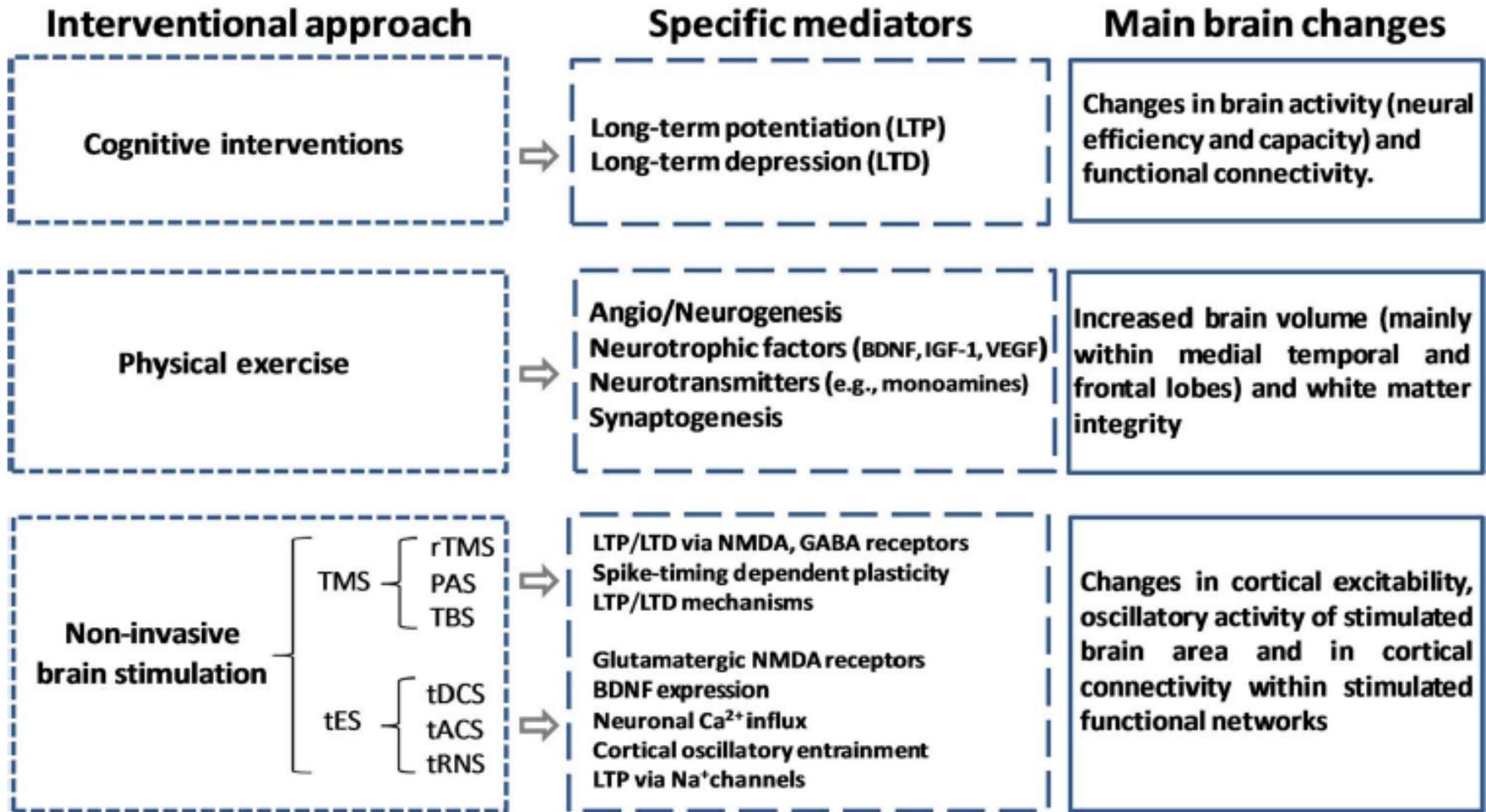
# Factores de Riesgo y factores protectores en el envejecimiento cognitivo

No modificables	Salud y Médicos	Estilo de Vida	Abordajes generales y Aportaciones nuevas
Edad	Programas de control y promoción de la salud	actividad física y ejercicio	Estimulación cognitiva y Entrenamiento cognitivo
Susceptibilidad Genética	Medicación apropiada	Educación continua y activs. intelectuales	Actividades artísticas, culturales, viajes,...
Síndrome de Down	Enf. cardiovascular y cerebrovascular	Actividades de relación social	Nootrópicos, Suplementos
Otros...	Delirium y hospitalización	Dieta mediterránea/atlántica + restricción calórica	TMS/ tDCS / tACS: theta (6 Hz)/gamma (80 Hz)
	Cirugía mayor y anestesia general	Vitaminas	Estimulación visual (LED) / auditiva de frec. gamma
	Trastornos tiroideos	Soledad, Aislamiento social	Intervenciones multidominio
	Enfermedad renal crónica	Alcohol	
	Cáncer	Tabaco	
	Traumatismos craneoencefálicos	Abuso de sustancias psicoactivas	
	Pérdida de visión o audición	Contaminación atmosférica	
	Depresión	Estrés	
	Trastornos del sueño		

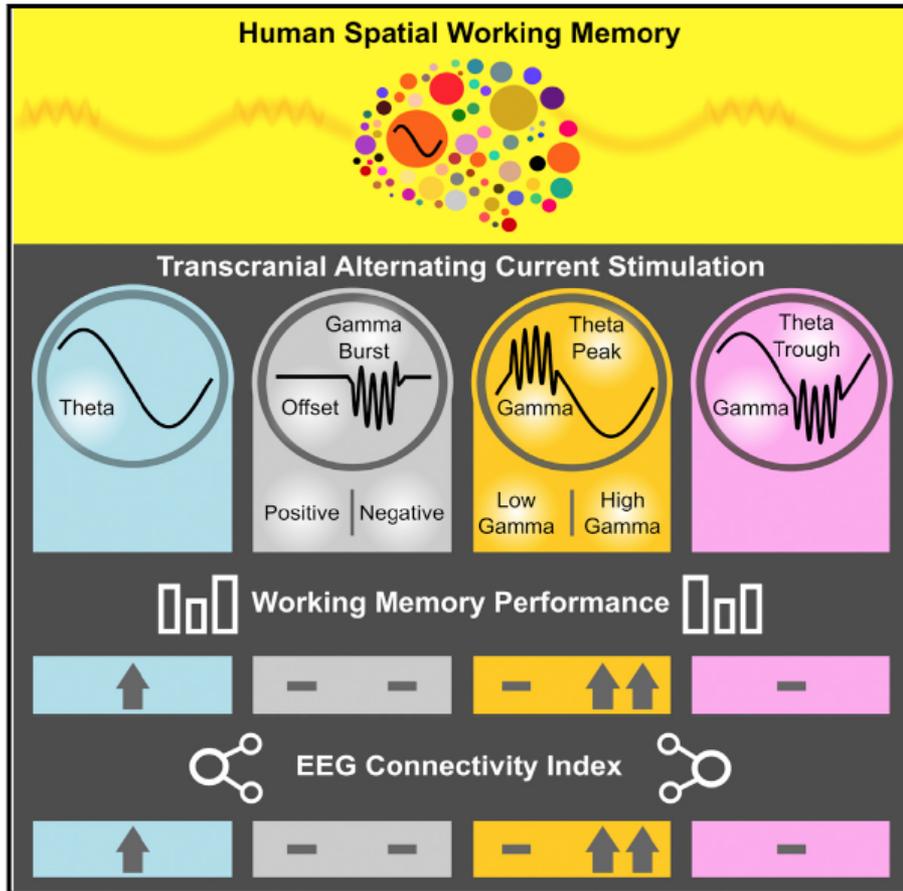
# Interventional approaches to improve cognitive functioning



# Neurophysiological mechanisms underlying cognitive improvement



# tACS: Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex



## Highlights:

- Both theta and theta-gamma cross-frequency tACS improve working memory performance.
- Theta-gamma cross-frequency tACS protocols have greater effect on working memory than theta tACS
- High gamma power over the peak, but not over the trough, of theta wave boosts memory
- The optimal gamma frequencies manifest in the 80 to 100 Hz frequency range

Alekseichuk et al., 2016, Current Biology 26, 1513–1521.  
(Univ. de Göttingen, Alemania)

ARTICLE

doi:10.1038/nature20587

# Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia

Hannah F. Iaccarino<sup>1,3\*</sup>, Annabelle C. Singer<sup>2,3,4\*</sup>, Anthony J. Martorell<sup>1,3</sup>, Andrii Rudenko<sup>1,3</sup>, Fan Gao<sup>1,3</sup>, Tyler Z. Gillingham<sup>1,3</sup>, Hansruedi Mathys<sup>1,3</sup>, Jinsoo Seo<sup>1,3</sup>, Oleg Kritskiy<sup>1,3</sup>, Fatema Abdurrob<sup>1,3</sup>, Chinnakkaruppan Adaikkan<sup>1,3</sup>, Rebecca G. Canter<sup>1,3</sup>, Richard Rueda<sup>1,3</sup>, Emery N. Brown<sup>1,3,5,6</sup>, Edward S. Boyden<sup>2,3,4</sup> & Li-Huei Tsai<sup>1,3,7</sup>

**nature**  
International journal of science

Neuron  
Article



## Gamma Entrainment Binds Higher-Order Brain Regions and Offers Neuroprotection

Chinnakkaruppan Adaikkan,<sup>1,2</sup> Steven J. Middleton,<sup>3</sup> Asaf Marco,<sup>1,2,8</sup> Ping-Chieh Pao,<sup>1,2,8</sup> Hansruedi Mathys,<sup>1,2,8</sup> David Nam-Woo Kim,<sup>1,2,8</sup> Fan Gao,<sup>1,2,8</sup> Jennie Z. Young,<sup>1,2</sup> Ho-Jun Suk,<sup>4,5,9</sup> Edward S. Boyden,<sup>2,4,5</sup> Thomas J. McHugh,<sup>3</sup> and Li-Huei Tsai<sup>1,2,7,9,\*</sup>



Article

## Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition

Anthony J. Martorell,<sup>1,2,10</sup> Abigail L. Paulson,<sup>3,10</sup> Ho-Jun Suk,<sup>4,5,6,12</sup> Fatema Abdurrob,<sup>1,2,12</sup> Gabrielle T. Drummond,<sup>1,2</sup> Webster Guan,<sup>7</sup> Jennie Z. Young,<sup>1,2</sup> David Nam-Woo Kim,<sup>1,2</sup> Oleg Kritskiy,<sup>1,2</sup> Scarlett J. Barker,<sup>1,2</sup> Vamsi Mangena,<sup>5</sup> Stephanie M. Prince,<sup>3</sup> Emery N. Brown,<sup>1,2,8,10,11</sup> Kwanghun Chung,<sup>1,2,7,8,9</sup> Edward S. Boyden,<sup>2,4,5</sup> Annabelle C. Singer,<sup>3</sup> and Li-Huei Tsai<sup>1,2,9,14,\*</sup>

Grupo de Li-Huei Tsai. Massachusetts Institute of Technology (MIT),  
Cambridge, Massachusetts 02139, USA.

# Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia (Iaccarino et al. (2016). Nature, V. 540)

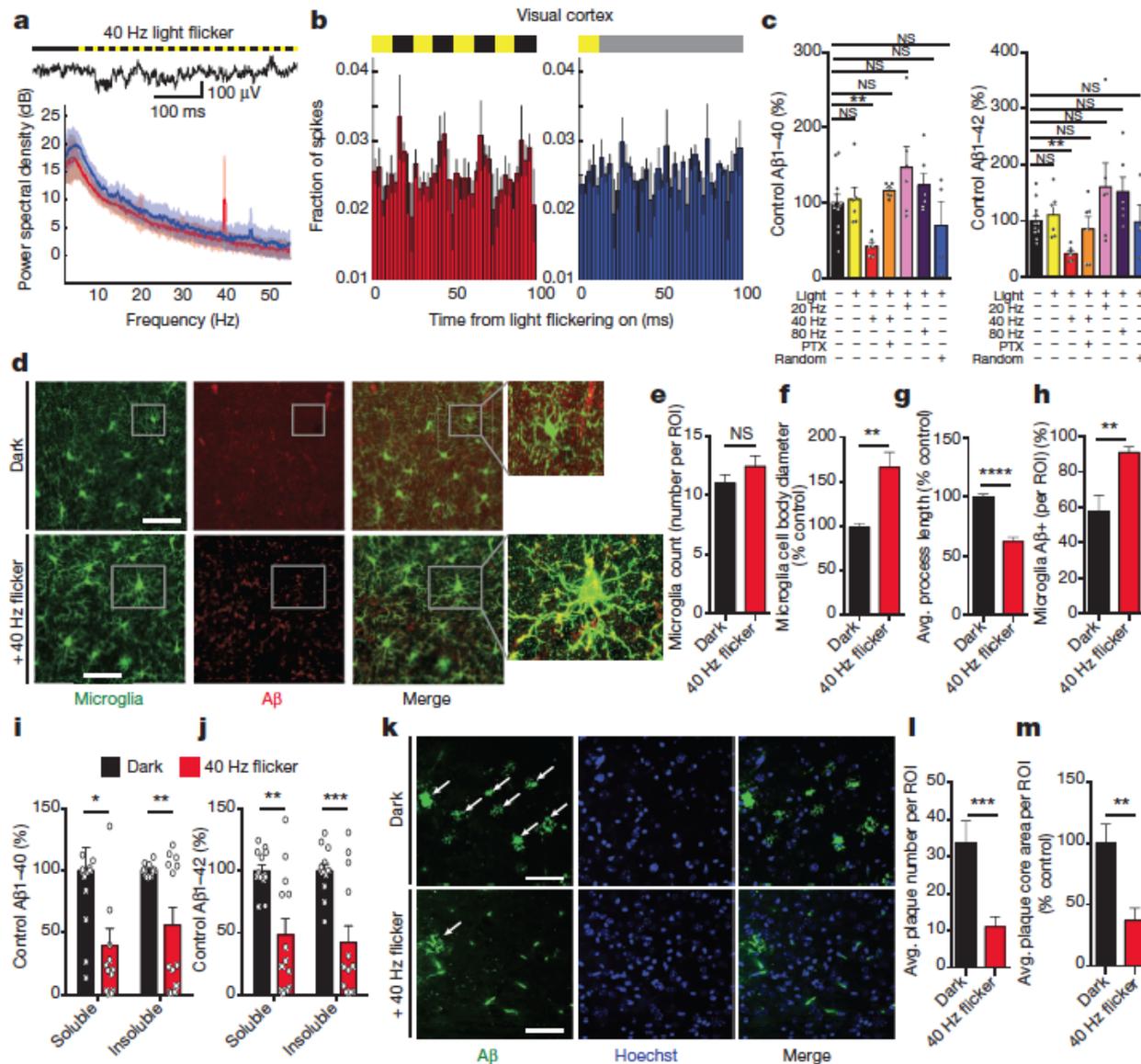
1. Se aplicaron, con técnicas optogenéticas, estímulos oscilatorios en distintas bandas de frecuencia, a poblaciones de interneuronas de varias áreas corticales de ratones “modelo de EA”.

- Solamente la estimulación con frecuencias gamma (40 Hz), pero no otras, **redujeron los niveles de las isoformas de  $\beta$ -amiloide** ( $A\beta$  1–40 y  $A\beta$  1–42).
- El perfil de expresión genética reveló inducción de genes asociados con transformaciones morfológicas de la microglía, y el análisis histológico confirmó incremento de co-localización de la microglía con  $A\beta$ .

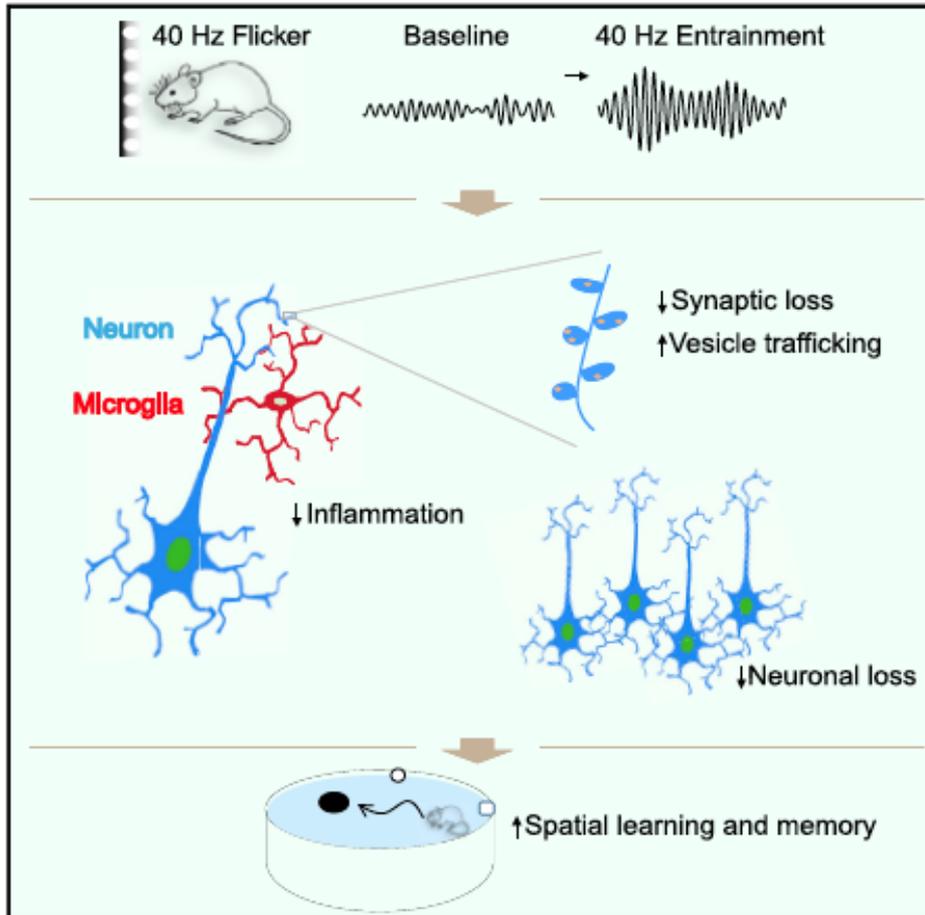
2. Posteriormente, llevaron a cabo otro estudio con estimulación no invasiva con destellos de luz a 40 Hz, demostrando que **reducía los niveles de  $\beta$ -amiloide** en el córtex visual de ratones “EA” que aún no tenían placas; y **reducían la carga de placas** en los ratones “EA” que sí las tenían.

- Los hallazgos ponen de manifiesto que la ritmicidad gamma tiene la función de reclutar respuestas neuronales y gliales que atenúan la patología asociada a la EA en ratones.

# Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia (Iaccarino et al. (2016). Nature, V. 540)



# Gamma Entrainment Binds Higher-Order Brain Regions and Offers Neuroprotection



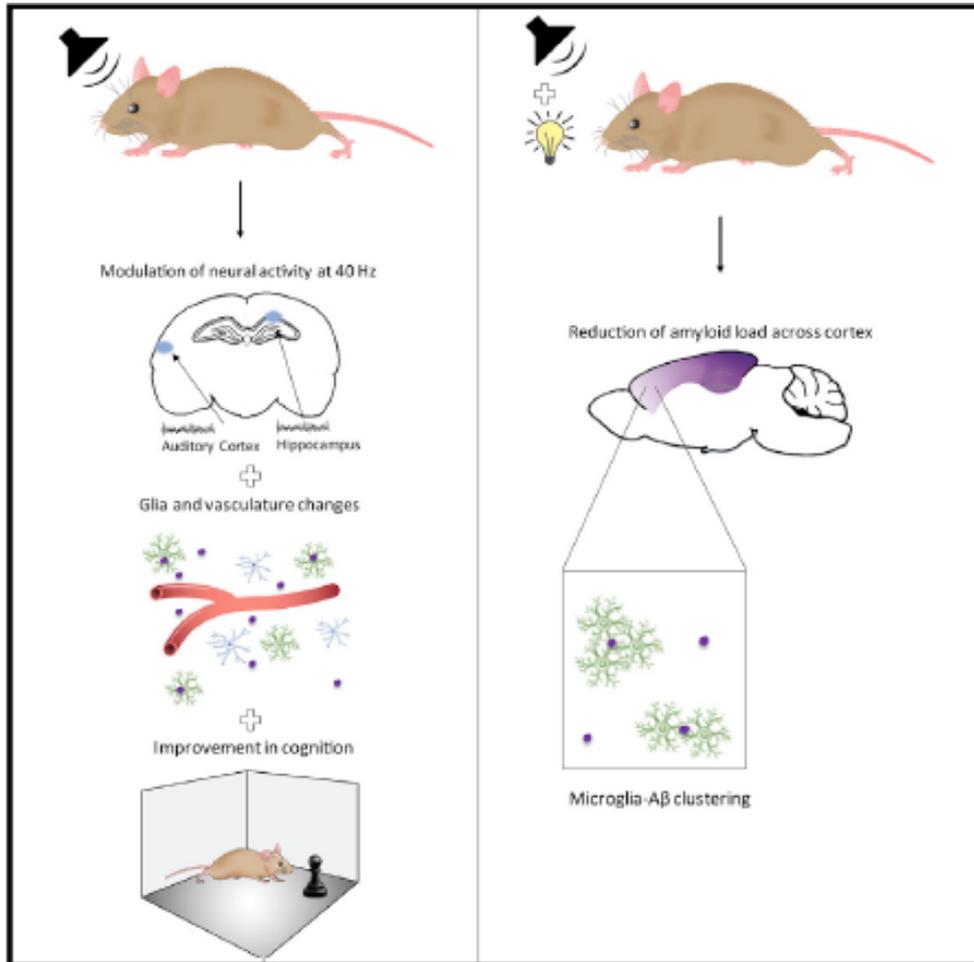
## In Brief:

Chronic application of patterned visual stimulation in neurodegeneration mouse models to entrain gamma oscillations results in preservation of neuronal and synaptic density across multiple brain regions.

## Highlights:

- 40-Hz visual stimulation entrains gamma oscillations in V1, CA1, and PFC
- GENUS reduces neuronal and synaptic loss in mouse models of neurodegeneration
- GENUS modifies synaptic signaling and synaptic-plasticity related proteins
- GENUS improves spatial learning and memory in Tau P301S and CK-p25 mice

# Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition



## In Brief:

Auditory stimulation combined with light-induced gamma oscillations in the hippocampus CA1 and auditory cortex regions of the brain reduces amyloid levels and improves memory in animal models of Alzheimer's disease.

## Highlights

- Auditory gamma entrainment using sensory stimuli (GENUS) boosts hippocampal function
- GENUS affects microglia, astrocytes, and vasculature in auditory cortex and HC
- Auditory plus visual GENUS induces microglia clustering around plaques
- Auditory plus visual GENUS reduces amyloid pathology throughout neocortex

# CONCLUSIONES

- ✓ En un momento en el que varias industrias farmacéuticas cancelan sus líneas de investigación y los ensayos clínicos en curso con fármacos para la EA y otras enfermedades neurodegenerativas, es importante destacar que existen diversas estrategias no farmacológicas que están demostrando su utilidad para modificar la plasticidad neural (en neuronas y en la microglía) y para mejorar la función cerebral en roedores, pero también en humanos sanos o con enfermedades neurodegenerativas.
- ✓ Algunas de esas técnicas (tDCS, tACS, TMS) están siendo utilizadas en humanos, aportando resultados prometedores.
- ✓ Otras (estimulación lumínica y/o sonora de frecuencia gamma) aún tienen que ser probadas con humanos para determinar su eficacia.
- ✓ Son necesarios estudios de intervención bien diseñados y controlados, tanto monodominio como multidominio, para comprobar sus efectos individuales y combinados.
- ✓ Para ello son necesarios más recursos económicos para la investigación y garantía de continuidad en dichos estudios.