

Revisión Sistemática

PENSAR EN MOVIMIENTO:

Revista de Ciencias del Ejercicio y la Salud

EISSN 1659-4436

Vol. 12, No.1, pp. 1- 15



HOY COMO AYER. PARABIOSIS Y SU COMBINACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS PARA DESCUBRIR LOS SECRETOS DE LA SANGRE

TODAY AS YESTERDAY. PARABIOSIS AND ITS COMBINATION WITH OTHER TECHNIQUES IN ORDER TO UNLOCK THE SECRETS OF THE BLOOD

Alfredo Jesús López Dávila, Dr. Ph. D.

alfredo.lopezdavila@ucr.ac.cr

*Universidad de Costa Rica,
Costa Rica*

Manuscrito recibido: 15/07/2013; reenvíos: 26/11/2013, 04/12/2013; aceptado: 10/12/2013;
publicado: 19/02/2014

Resumen

López-Dávila, A. J. (2014). Hoy como ayer. Parabiosis y su combinación con otras técnicas para descubrir los secretos de la sangre. **PENSAR EN MOVIMIENTO: Revista de Ciencias del Ejercicio y la Salud**, 12 (1), 1-15. Este artículo repasa algunos descubrimientos importantes relacionados con la fisiología del ejercicio, los cuales han sido posibles gracias al modelo llamado *parabiosis*. La parabiosis es una preparación fisiológica experimental en la cual dos animales comparten una sola circulación sanguínea. Este método permite demostrar la existencia de factores circulantes en la sangre y el efecto que estos tienen sobre diferentes tejidos. Aunque esta técnica se ha practicado por más de 150 años, sigue siendo muy utilizada y sus alcances se han reforzado gracias al uso de los métodos modernos de la biología molecular como herramienta complementaria. Por medio de experimentos de parabiosis se ha demostrado que en la sangre de modelos animales circulan moléculas capaces –entre otras acciones- de: a) regular la masa grasa corporal por medio de retrocontrol negativo, b) reducir la hipertrofia cardíaca asociada a la disfunción diastólica que ocurre con el envejecimiento c) inhibir la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo y causar disfunciones cognitivas, d) favorecer la remielinización de la médula espinal y e) activar o inhibir la regeneración del músculo esquelético que se da luego de una lesión. El constante descubrimiento de factores que circulan en la sangre y sus efectos en diversos órganos abren nuevas preguntas acerca de los mecanismos moleculares y celulares que explican estos fenómenos y su posible aplicación en la salud del ser humano. La fisiología del ejercicio es una herramienta valiosa para hallar las respuestas.

Palabras claves: Balance energético, hipertrofia cardíaca, neurogénesis, regeneración muscular, remielinización nerviosa.

Abstract

López-Dávila, A. J. (2014). Today as yesterday. Parabiosis and its combination with other techniques in order to unlock the secrets of the blood. **PENSAR EN MOVIMIENTO: Revista de Ciencias del Ejercicio y la Salud**, 12 (1), 1-15. This paper reviews a few important discoveries related to exercise physiology, made possible by the parabiosis model. Parabiosis is an experimental physiological setup in which two animals share a common blood circulation. By means of this approach it is possible to demonstrate the existence of circulating blood factors as well as their effect on several organs. Although parabiosis has been performed for over 150 years, it is at the present time often performed because its combination with modern methods provided by advances in molecular biology makes it much stronger. Using parabiosis, it has been shown that circulating blood factors in animals are capable –among other actions- of a) controlling body fat mass by means of negative feedback b) bringing down ageing-related cardiac hypertrophy and its associated diastolic dysfunction c) inhibiting neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus and impairing cognitive functions d) enhancing remyelination in the spinal cord and e) enhancing or inhibiting regeneration of skeletal muscle after injury. The continuous finding of circulating blood factors and their effect on several organs raises new questions about the cellular and molecular mechanisms explaining such phenomena and its application to human health. Exercise physiology is a valuable tool in order to find the answers.

Keywords: Energetic balance, cardiac hypertrophy, neurogenesis, muscle regeneration, nerve remyelination.

La parabiosis se define como la coexistencia física de dos seres vivos que ocurre espontáneamente (hermanos siameses) o es inducida quirúrgicamente en ratas o ratones, desarrollando una circulación sanguínea compartida y un intercambio rápido y continuo de células y factores sanguíneos (Bunster & Meyer, 1933). A los animales quirúrgicamente unidos se les denomina parabiontes y debido a que están conectados únicamente por su circulación común, este es un modelo sumamente útil para determinar el efecto de factores que circulan en sangre sobre tejidos específicos. La parabiosis se ha practicado por más de 150 años y recientemente en las revistas de más alto impacto¹ se nota un claro incremento tanto en el número de investigaciones experimentales que la utilizan como en la cantidad de revisiones de literatura sobre los últimos hallazgos efectuados. Lo anterior se debe a que actualmente la parabiosis se puede combinar con los métodos modernos de la biología molecular, lo cual fortalece enormemente la calidad de las conclusiones y permite profundizar en el mecanismo molecular que explica los fenómenos sistémicos observados.

Los primeros estudios de parabiosis conocidos datan de 1860 y fueron practicados por Paul Bert en el laboratorio de Claude Bernard en París². En estos experimentos, los dos parabiontes simplemente eran unidos por suturas en su piel, en sus músculos o en la pared abdominal. Bert demostró que luego de pocos días los dos animales compartían la circulación sanguínea, valiéndose de audaces experimentos. Entre otras pruebas, Bert inyectó belladona en uno de sus parabiontes y pronto observó la aparición de midriasis en los ojos del otro

¹ En la última década *Cell* y *Nature* publicaron aproximadamente una docena de estudios cada una.

² Claude Bernard es considerado por muchos el padre de la fisiología. Fue Bernard quien explicó que la vida requiere que las células del organismo se mantengan en un medio que les proporcione condiciones adecuadas de manera constante, fenómeno que hoy es conocido como homeostasis y que depende en gran medida del control de la composición de la sangre y los intersticios.

parabionte (Finerty, [1952](#)). La midriasis inducida por la belladona se debe a que esta contiene atropina, que es un bloqueador de los receptores muscarínicos de acetilcolina presentes en el músculo esfínter pupilar del ojo, lo que impide que el sistema nervioso parasimpático ejerza su efecto de reducir el diámetro de la pupila (Moeller & Maxner, [2007](#)). De hecho, el nombre belladona proviene del italiano y significa mujer bella. Esto se debe a que antiguamente las mujeres la utilizaban en sus párpados para inducir midriasis en sus pupilas y dar un aspecto más atractivo, gracias al mecanismo descrito.

Muchos han sido los experimentos de parabiosis que se han publicado en estos 153 años. Los conocimientos que estos experimentos han generado son numerosos y el objetivo de esta revisión no es abarcarlos todos, sino seleccionar algunos de ellos que son particularmente interesantes en el área de las ciencias del movimiento humano y la fisiología del ejercicio. Para tal efecto, se analizará un experimento clásico y tres experimentos recientes.

En esta revisión no se propone practicar la “parabiosis del ejercicio” o cosa similar. Esto debido a que lograr que uno de los dos parabiontes se ejercite parece difícil aún en el caso de animales de laboratorio genéticamente diseñados para tolerar la parabiosis. Además esta técnica es inviable en el caso de seres humanos por cuestiones biológicas y éticas incluso en situación de reposo. No obstante, es lógico preguntarse si el ejercicio es una alternativa capaz de producir en humanos los factores circulantes y sus efectos celulares descubiertos en los experimentos de parabiosis que serán presentados. Con base en este razonamiento, a lo largo del artículo se expone a través de casos concretos, cómo el diseño de estudios que incluyen la práctica de ejercicio en modelos animales y humanos no parabióticos constituye una estrategia con gran potencial para continuar adentrándonos en las líneas de investigación abordadas inicialmente a partir de parabiosis en combinación con otras técnicas de la biología molecular. Esto permitiría aportar nuevo conocimiento fisiológico y fisiopatológico básico, además de conocimiento aplicado a la fisiología del ejercicio propiamente, todas ellas áreas del conocimiento con efectos directos en la salud del ser humano.

El experimento de parabiosis de Hervey y la historia de la regulación del peso corporal

A mediados del siglo pasado se discutía si los animales son capaces de regular su equilibrio energético. Esto significaría que la diferencia entre energía utilizada y energía obtenida de los alimentos tiende a ser muy pequeña, por lo que el peso corporal tiende a ser estable. Al respecto surgieron dos teorías: la teoría termostática sugería que el aumento de la temperatura que se da después de comer constituiría la señal que hace que el animal deje de comer. Dicho muy teleológicamente, los animales comen para generar calor corporal (cuando se están enfriando) y dejan de comer para prevenir la hipertermia (cuando están muy calientes) y por consiguiente, regulan simultáneamente temperatura corporal y equilibrio energético (Brobeck, [1948](#)). Por otro lado, la teoría lipostática sugería que la regulación del balance energético no es un mecanismo termosensible sino quimiosensible, en el cual la ingesta de alimentos se regula en función de los metabolitos circulantes derivados de ingestas previas o de algún factor que de alguna manera es producido en proporción a la masa grasa del animal y que causa disminución de la ingesta calórica de manera dosis dependiente (Kennedy, [1953](#)).

En medio de este debate, una célebre publicación de parabiosis abordó el tema (Hervey, [1959](#)). Además de examinar si ciertamente existía control del peso corporal, Hervey quería conocer la naturaleza de la información que este proceso utiliza y la vía mediante la cual esta información llega al hipotálamo (sea esta nerviosa, endocrina, etc.), donde se pensaba que se integraba la posible señal reguladora. En otras palabras, quería conocer en qué consistía el mecanismo fisiológico del control del equilibrio energético, si es que este existía.

Hervey ([1959](#)) demostró que en ratas parabióticas, el inducir una lesión en el hipotálamo ventromedial (el denominado centro de la saciedad, que hace que se produzca la sensación de haber satisfecho el apetito) de una de ellas, hace que esta se vuelva obesa por hiperfagia mientras que su pareja sin lesión hipotalámica se torna extremadamente delgada porque come menos. Los resultados de su estudio -no todos aquí incluidos- claramente sugieren que la rata sin lesión hipotalámica está volviéndose delgada porque su hipotálamo intacto responde a una señal derivada del aumento de peso de la rata con la lesión hipotalámica y que esta señal es capaz de pasar de un animal al otro, posiblemente viajando en sangre. Hervey continúa con una frase fascinante:

...esto implica que alguna información de un cuerpo obeso es capaz de afectar a un hipotálamo intacto de forma tal que la alimentación es reducida. Con base en esta interpretación, los experimentos demuestran lo que en un animal normal, no parabiótico, sería un mecanismo de retrocontrol negativo. ([1959](#), p. 349, traducción propia)

Con este experimento, Hervey hace notorios aportes a la fisiología de la época: a) el peso corporal sí está regulado b) el fenómeno consiste específicamente en retrocontrol negativo c) la señal controladora viaja en sangre y d) actúa en el hipotálamo. Hervey también interpreta sus datos como compatibles con la teoría lipostática de Kennedy, más que con la termostática de Brobeck, pues “el aumento de la masa corporal fue la alteración más obvia y permanente del animal lesionado” ([1959](#), p. 350, traducción propia). A esta señal reguladora se le empezó a llamar entonces el factor lipostático.

Años después, se publica un estudio de parabiosis muy similar al de Hervey ([1959](#)) (Parameswaran, Steffens, Hervey, & de Ruiter, [1977](#)), pero en lugar de inducir una lesión en el hipotálamo ventromedial de uno de los parabiontes, se procedió a estimular con un electrodo el hipotálamo lateral, que es el responsable de que los animales sientan apetito. Al estimular sistemáticamente el hipotálamo lateral de uno de los parabiontes, este se volvió obeso, mientras que el otro se tornó progresivamente delgado, lo cual confirmó los resultados de Hervey.

Los resultados anteriores fueron complementados con estudios de parabiosis de ratones genéticamente obesos debido a diferentes mutaciones recesivas, como los ratones de las cepas *db/db* y *ob/ob*. Ambos tipos de ratones son obesos, aunque ya entonces se sabía que esto se debe a defectos en genes distintos (las proteínas que producen estos genes no estaban en ese entonces identificadas). En la parabiosis de un ratón obeso del tipo *db/db* con uno normal, el obeso no tuvo ningún cambio, pero el sano dejó de comer, perdió peso y finalmente murió de inanición. En la parabiosis de un ratón obeso tipo *ob/ob* con uno normal, el primero disminuyó ligeramente su ingesta de alimentos, mientras que el sano no fue afectado. Esto sugiere que el ratón *db/db* produce el factor lipostático pero no lo detecta en su hipotálamo, mientras que el ratón *ob/ob* no lo produce, aunque su hipotálamo sí responde a él. La interpretación anterior se confirma con parabiosis entre un ratón *db/db* y uno *ob/ob*: el primero no se afecta pero el *ob/ob* se torna afágico y muere de inanición (Coleman & Hummel, [1969](#); Hausberger, [1959](#)). Estos experimentos no solamente contribuyeron a comprender en qué consiste el defecto genético de cada uno de esos dos tipos de ratones, sino que significaron evidencia adicional a favor de la teoría lipostática de Kennedy. No obstante, aún no existía una prueba definitiva de la existencia del mecanismo lipostático, porque sencillamente el factor lipostático no había sido encontrado. La parabiosis únicamente probaba que debería haber alguna señal en la sangre, y que esta ejerce retrocontrol negativo del equilibrio energético en el hipotálamo, pero no la identifica.

En 1994 Friedman identifica y caracteriza el gen *ob* (el gen mutado en los ratones *ob/ob*), mostrando que codifica para una hormona, que llamó leptina (del griego *leptos*, delgado) y que se expresa en el tejido adiposo blanco. Esta hormona circula en sangre de manera proporcional a la magnitud de la masa grasa corporal. Su administración produce pérdida de masa grasa de forma dosis dependiente, pues aumenta el gasto calórico y suprime el apetito (efecto anorexígeno). Luego se identificó al gen *db* (el gen mutado en los ratones *db/db*), que codifica justamente para el receptor de leptina, expresado en el hipotálamo y otros tejidos sin el cual la leptina no ejerce sus efectos (Friedman & Halaas, [1998](#)). El clonaje de los genes *ob* y *db* y la caracterización de las proteínas que codifican, permitió completar el mecanismo básico sugerido por Hervey ([1959](#)) con sus experimentos de parabiosis, pues significó haber encontrado el factor lipostático y su receptor hipotalámico. Nótese que pasaron 35 años, desde que Hervey sugiere la existencia del factor lipostático hasta que Friedman completa el mecanismo y halla la señal específica presente en la sangre. Hoy en día, este paso se puede dar de manera simultánea, pues en una misma publicación se pueden hacer los estudios de parabiosis y los experimentos de la biología molecular que identifican puntualmente al factor circulante en sangre y su receptor.

Cuando se identificó al producto del gen *ob*, se publica (Harris, [1997](#)) rápidamente otro estudio de parabiosis entre ratones normales y ratones *ob/ob* y se encuentra que luego de unirlos, la leptina aparece en la sangre de los ratones *ob/ob* - a pesar de que no la producen naturalmente, debido a su defecto genético- que pronto comienzan a perder peso. Poco después, cuando el tratamiento con leptina exógena recombinante estuvo disponible, se hicieron nuevos estudios de parabiosis de parejas de ratones tipo *ob/ob*, tratando con leptina a uno de ellos. Se observó que ambos ratones redujeron su peso, confirmando que la leptina es el factor lipostático propuesto por Kennedy y Hervey aunque tal vez no es el único (Halaas et al., [1997](#)).

Pronto se publicaron estudios que por medio del ejercicio pudieron aportar información adicional acerca del mecanismo lipostático que había sido previamente descrito con parabiosis. Un notable ejemplo es el elegante experimento de Hilton y Loucks ([2000](#)), que demostró que la concentración plasmática de leptina se reduce a mediano plazo (pocos días) ante una situación de equilibrio energético negativo, independientemente si esto ocurre por aumentar la cantidad de ejercicio o por reducir la ingesta de alimentos. El experimento implica además que la leptina actúa acoplado la cantidad de alimento ingerido con la cantidad de energía utilizada, pues no se debe olvidar que uno de sus principales efectos es el anorexígeno. Nótese cómo el modelo experimental del ejercicio aporta nuevo conocimiento fisiológico básico, que contribuye a la comprensión del mecanismo homeostático regulador del peso corporal que hace 60 años empezó a ser dilucidado por Kennedy.

Una vez conocido el mecanismo mediante el cual la leptina responde ante el equilibrio energético del sujeto, otros autores han sugerido que es posible aprovechar este conocimiento básico para aplicarlo en el contexto del rendimiento deportivo. Por ejemplo, concentraciones crónicamente reducidas de leptina podrían representar información de gran ayuda para detectar casos de sobreentrenamiento, en los cuales se da excesivo esfuerzo físico con insuficiente recuperación, o para concluir que los atletas no están reponiendo adecuadamente su gasto calórico de competencia (Jürimäe, Mäestu, Jürimäe, Mangus, & von Duvillard, [2011](#)). Un ejemplo concreto de lo anterior, es el caso de competencias intensas, prolongadas y en días consecutivos, como ocurre en ciclismo profesional.

La parabiosis heterocrónica y el nuevo factor sanguíneo antihipertrofia cardiaca

Recientemente se publicó un estudio en la revista *Cell* que incluye parabiosis heterocrónica (los dos parabiontes son de diferente edad) e isocrónica (los dos parabiontes son de la misma edad) por cuatro semanas (Loffredo et al., [2013](#)). En la parabiosis heterocrónica, un parabionte era un ratón de 2 meses y su pareja un ratón envejecido de 23 meses. En la parabiosis isocrónica se utilizó dos ratones de 2 meses o dos de 23 meses. Antes y después del experimento los autores determinaron la relación *peso del corazón / longitud de la tibia* de los animales, que es utilizado para relativizar el tamaño del corazón al tamaño del animal.

Los autores demostraron, que con respecto a ratones viejos no parabióticos, así como con respecto a ratones parabióticos isocrónicos viejos, los ratones parabióticos heterocrónicos viejos (aquellos ratones viejos que fueron unidos por cuatro semanas con ratones jóvenes) tienen significativamente más pequeño el índice *peso del corazón / longitud de la tibia*. Adicionalmente, los autores encontraron que los cardiomiocitos de los ratones parabióticos heterocrónicos viejos fueron significativamente más pequeños que los de ratones viejos no parabióticos, así como de ratones parabióticos isocrónicos viejos. Todo esto significa que cuando los cardiomiocitos envejecidos de un ratón de 23 meses son sometidos a la circulación sanguínea de un ratón de 2 meses, el fenotipo celular hipertrófico del ratón envejecido involucrena y se asemeja más al de ratones jóvenes, al tiempo que el corazón como un todo reduce su tamaño.

Los animales jóvenes suelen presentar menor presión arterial media (PAM) pues entre otros fenómenos, producen más factores vasodilatadores endoteliales (óxido nítrico, prostaciclina) y menos factores vasoconstrictores endoteliales (angiotensina-II, endotelinas). Esto previene la hipertrofia cardiaca (Dai, Chen, Johnson, Szeto, & Rabinovitch, [2012](#); Najjar, Scuteri, & Lakatta, [2005](#)). Si los ratones viejos con corazones hipertrofiados experimentaran reducciones en su presión arterial media cuando comparten su circulación con los ratones jóvenes, este cambio podría ser la razón que explica la disminución de su hipertrofia cardiaca. No obstante, los autores no encontraron reducciones significativas de la presión arterial de los ratones parabióticos heterocrónicos viejos, a pesar de la clara disminución observada en el volumen cardiaco y volumen de los cardiomiocitos. La PAM también está regulada por los péptidos del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Estos péptidos no solo tienen un efecto vasopresor capaz de modificar la presión arterial, sino que retienen sodio y líquido a nivel renal, por lo que disminuyen el flujo urinario y consecuentemente aumentan el volumen circulante de sangre y la PAM (Carey, [2013](#)). Sin embargo, los autores no encontraron diferencias significativas en la concentración de los péptidos del SRAA de los ratones parabióticos heterocrónicos viejos con respecto a ratones viejos no parabióticos o ratones viejos y jóvenes sometidos a parabiosis isocrónica. Todos estos resultados implican que la remodelación cardiaca observada en los ratones viejos sometidos a la circulación de ratones jóvenes no puede ser explicada por un efecto hemodinámico con solo el hecho de encontrarse en parabiosis ni por haber compartido factores endoteliales y péptidos con conocidos efectos sobre la presión arterial. Los resultados más bien sugieren que existe un factor circulante en la sangre de un ratón que es capaz de remodelar al corazón del otro.

Loffredo et al. ([2013](#)) demostraron que no hay diferencias significativas entre el tamaño relativo de los corazones de ratones jóvenes no parabióticos y los de ratones parabióticos heterocrónicos jóvenes, lo que implica que el corazón de ratones jóvenes no evoluciona hacia el fenotipo hipertrofiado de un corazón envejecido cuando es sometido a la circulación de un ratón anciano. Entonces no es posible concluir que los ratones ancianos producen un factor sanguíneo hipertrófico que agrande su corazón y el de los ratones jóvenes que se encuentran en parabiosis con ellos, sino que los ratones jóvenes producen un factor antihipertrófico y

cuando los ratones envejecidos son sometidos a este factor, su corazón se remodela, reduciendo su hipertrofia.

En décadas anteriores, aquí habría terminado el estudio de Loffredo et al. (2013), concluyendo que hay algo en la sangre joven con efecto antihipertrófico. Pero hoy en día, los avances metodológicos de la biología molecular permiten por fortuna ir mucho más allá, hasta dilucidar el mecanismo celular mediante el cual el factor circulante produce su efecto. Para esto, se midió la expresión de ciertos marcadores moleculares conocidos, que ya han sido asociados a la hipertrofia en cardiomiocitos (como el péptido cerebral natriurético y el péptido atrial natriurético, PCN y PAN respectivamente). En los ratones parabióticos heterocrónicos viejos, el PCN y el PAN cardiacos demostraron ser significativamente inferiores con respecto a ratones parabióticos isocrónicos jóvenes y a ratones jóvenes no parabióticos. Esto sugiere que la circulación de un animal joven induce un proceso de regresión activa de la hipertrofia cardíaca en los corazones viejos, que todavía no ocurre en corazones jóvenes aún no hipertrofiados. Adicionalmente, los ratones parabióticos heterocrónicos viejos mostraron un mayor nivel de transcripción de una de las principales proteínas del cardiomiocito responsables de inducir la relajación cardíaca durante la diástole (SERCA por sus siglas en inglés). Se ha demostrado que la transcripción de SERCA disminuye con la edad, lo cual dificulta la relajación del corazón (disfunción diastólica) y conduce a su hipertrofia (Dai et al., 2012). Así, los autores concluyen que el factor circulante en la sangre de los ratones jóvenes “modifica las vías moleculares intracelulares asociadas a la hipertrofia cardíaca y disfunción diastólica en ratones viejos” (Loffredo et al, 2013, p. 832, traducción propia).

Finalmente, Loffredo et al. (2013) comparan el plasma de ratones jóvenes con el de ratones viejos sometidos a parabiosis isocrónica y heterocrónica. La comparación, realizada por análisis proteómico de amplio espectro (estudia numerosas proteínas, sus características y modificaciones) incluyó también 69 aminoácidos y aminos y 142 lípidos. Así se identificó al GDF11 (growth differentiation factor 11) como una molécula cuya concentración aumenta en la sangre de los ratones viejos al ser sometidos a parabiosis con ratones jóvenes. Esta molécula está relacionada con la hormona del crecimiento, se expresa en muchos tejidos (en gran medida en el bazo) y su producción declina con la edad. Cuando los autores aplicaron GDF11 a cultivos de cardiomiocitos, observaron efectos antihipertróficos y cuando lo aplicaron por 30 días a ratones de 23 meses, observaron los mismos efectos que presentaron los ratones viejos sometidos a parabiosis heterocrónica (disminución en la expresión de PCN y PAN, incremento en la expresión de SERCA, reducción del tamaño de los cardiomiocitos y disminución del índice *peso del corazón / longitud de la tibia*). Los autores demostraron así en un mismo estudio (y no en 35 años), cuál es el factor sanguíneo que media los efectos observados en los experimentos de parabiosis y su mecanismo de acción molecular.

Los resultados de Loffredo et al. (2013) son importantes porque la hipertrofia de los miocitos es una característica típica de envejecimiento cardíaco capaz de producir disfunción diastólica, patología que de hecho está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes con falla cardíaca de edad avanzada. El diagnóstico y adecuado tratamiento médico de la disfunción diastólica es un tema que recién se empieza a desarrollar. A la fecha prácticamente no existe evidencia que indique que los tratamientos médicos típicos de falla cardíaca mejoren la situación de estos pacientes (aunque son usados para contener factores etiológicos y de comorbilidad), pues estos tratamientos tradicionalmente se han concebido para tratar la disfunción sistólica, incluyendo los tratamientos de implante intratorácico (Alagiakrishnan et al., 2013).

A partir del estudio de Loffredo et al. (2013), es lógico pensar que pronto se estudiará la presencia y el efecto de GDF11 en humanos y hasta su potencial terapéutico en adultos

mayores con hipertrofia cardiaca. El diseño de estudios que incluyen ejercicio puede aportar mucho para ampliar el conocimiento referente al efecto antihipertrófico descubierto y las primeras preguntas válidas son: a) ¿cuál es el efecto de diferentes de diferentes protocolos de ejercicio en modelos animales de hipertrofia cardiaca por envejecimiento, así como en humanos de diferentes edades?, b) ¿qué relación existe entre los resultados con el efecto del ejercicio sobre GDF11³, PCN, PAN, SERCA, entre otros?, c) ¿actúan los potenciales efectos del ejercicio por medio de otras vías de señalización intracelular?.

Parabiosis heterocrónica, neurogénesis y función cognoscitiva de ratones y humanos

Recientemente, un interesante estudio de parabiosis publicado en la revista *Nature* (Villeda et al., [2011](#)) analizó el efecto de esta sobre la neurogénesis, el aprendizaje y la memoria en ratones. La neurogénesis es la generación diaria de miles de neuronas en el sistema nervioso central y está relacionada a procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria (Deng, Aimone, & Gage, [2010](#)). Inicialmente los autores analizaron cambios que se presentan en el giro dentado del hipocampo (una estructura cerebral relacionada con la memoria en ratones y humanos) cuando los ratones envejecen y encontraron disminuciones en la neurogénesis, incrementos en la neuroinflamación, disminución en la plasticidad sináptica (capacidad de formar nuevas sinapsis o modificar las ya existentes, proceso muy relacionado con el aprendizaje (Morgado-Bernal, [2011](#)) y trastornos de ciertas funciones cognitivas.

Seguidamente se demostró que la parabiosis isocrónica de dos ratones jóvenes (3 a 4 meses) o de dos ratones viejos (18 a 22 meses), no generó cambios en la neurogénesis de los animales. Por el contrario, la parabiosis heterocrónica de un ratón joven con uno viejo aumentó la neurogénesis en el animal viejo y la redujo en el joven. Adicionalmente, en ratones jóvenes no parabióticos, la neurogénesis, la capacidad de aprendizaje y la memoria se vieron negativamente afectadas cuando fueron inyectados con plasma de ratones viejos, cosa que no sucedió cuando fueron inyectados con plasma de ratones jóvenes. En su conjunto, estos resultados sugieren que existen factores circulantes que tienen un efecto inhibitorio de la neurogénesis, que tienen relevancia funcional porque deterioran la función cognitiva y que se producen más en los animales viejos.

Mientras que en décadas anteriores la última frase del párrafo anterior habría sido el final del estudio, hoy en día este apenas comienza. Los autores tomaron los cerebros de los ratones jóvenes parabióticos y los partieron en láminas delgadas para estudiar la potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés) por medio de técnicas electrofisiológicas (estudio de canales iónicos, voltajes transmembrana etc). Las láminas de ratones parabióticos heterocrónicos jóvenes mostraron una reducción de la LTP, con respecto a los parabioticos isocrónicos jóvenes. La LTP es un fenómeno nervioso que ha sido relacionado con el aprendizaje y la memoria a través del reforzamiento de las sinapsis cerebrales (Morgado-Bernal, [2011](#)).

Luego de un análisis proteómico de numerosas citoquinas plasmáticas (66 exactamente) y otras moléculas de los ratones sometidos a parabiosis heterocrónica, los autores centraron su atención en una citoquina llamada CCL11, pues su concentración plasmática incrementó paulatinamente durante el proceso de envejecimiento de los ratones no parabióticos y aumentó súbitamente en los ratones jóvenes que fueron sometidos a parabiosis heterocrónica. Aunque

³ Si el GDF11 es una molécula que comparte características con la hormona del crecimiento, es válido preguntarse si el ejercicio modifica su concentración plasmática, pues se ha demostrado que el ejercicio modifica la secreción de hormona del crecimiento (Thomas et al., [2013](#)).

las citoquinas son moléculas tradicionalmente relacionadas con el sistema inmunológico y los procesos inflamatorios, cada vez se descubren más funciones alternativas de estas moléculas, especialmente activas –aunque no solamente- durante el desarrollo de diversos tejidos, incluyendo el sistema nervioso central (Ransohoff, [2011](#)).

Luego de haber identificado la citoquina CCL11, los autores la inyectaron en la cavidad abdominal de ratones jóvenes no parabióticos y observaron una disminución de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, efecto que no fue observado cuando inyectaron CCL11 de manera conjunta con anticuerpos capaces de neutralizarla. También los autores estudiaron la capacidad de las células madre nerviosas para generar células nerviosas y observaron que esta se reduce significativamente luego de someter las células madre al plasma de ratones envejecidos, así como luego de someterlas directamente a CCL11.

Aún no satisfechos, los autores inyectaron citoquina CCL11 de manera directa en el giro dentado del hipocampo de manera hemilateral en ratones vivos y observaron una disminución de la neurogénesis de manera selectiva en el hemihipocampo inyectado. El efecto no ocurrió en el otro hemihipocampo, donde solo se inyectó el vehículo correspondiente. Seguidamente, los autores inyectaron el giro dentado del hipocampo contralateral de los mismos ratones con anticuerpos capaces de inactivar la CCL11 y posteriormente inyectaron CCL11 intraabdominalmente. En el hemihipocampo inyectado con los anticuerpos, no hubo reducciones de la neurogénesis a pesar de la administración intraabdominal de CCL11. Finalmente, para determinar la relevancia fisiológica de todas estas maniobras, un grupo de ratones jóvenes fue tratado con CCL11. Estos ratones demostraron deterioro del aprendizaje y la memoria, tal y como ocurrió con los ratones jóvenes que fueron expuestos al plasma de ratones viejos.

El estudio de Villeda et al. ([2011](#)) no logra identificar el efecto molecular e intracelular de CCL11 que explique su acción antineurogénesis en el sistema nervioso central. No obstante, ya otros autores han formulado algunas hipótesis basadas en trabajos experimentales, en donde sugieren que la CCL11 actúa a través de la microglía (células cerebrales que producen citoquinas), disminuyendo la proliferación de células madre cerebrales o inhibiendo la acción antiinflamatoria en el cerebro de la interleuquina-4 (Ransohoff, [2011](#)).

Independientemente del mecanismo celular y molecular que explique el efecto observado de CCL11, los datos de Villeda et al. ([2011](#)) son relevantes, porque actualmente existe interés en comprender mejor los mecanismos mediante los cuales se generan nuevas células nerviosas en el cerebro adulto, las ventajas de estos fenómenos y la problemática asociada a su inhibición. Es sabido que los factores que afectan negativamente a la neurogénesis -como el envejecimiento- afectan también al aprendizaje y la memoria (Ransohoff, [2011](#)). Los datos del estudio sugieren que las células madre cerebrales no se tornan totalmente incapaces de producir neurogénesis con el envejecimiento del cerebro, sino que son inhibidas por factores circulantes en sangre, que se incrementan con el paso de los años y que al ser eliminados, permiten que la neurogénesis nuevamente se active.

El estudio de Villeda et al. ([2011](#)) no es el único estudio reciente de parabiosis heterocrónica que demuestra beneficios sobre el sistema nervioso de animales viejos. La remielinización, por ejemplo, es un proceso regenerativo del sistema nervioso central (SNC) que produce nuevas capas de mielina a partir de células madre. Con el envejecimiento se da una disminución de la remielinización, lo cual afecta al SNC y dificulta darle terapia en enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple. Un grupo de autores (Ruckh et al., [2012](#)) recientemente demostró por parabiosis heterocrónica que la circulación de ratones

jóvenes logra que en ratones viejos se reactive la remielinización, lo cual abre una nueva esperanza para estos pacientes por medio del uso de terapias que favorecen la remielinización.

En estas líneas de investigación relacionadas con el sistema nervioso central, la fisiología del ejercicio ya ha aportado conocimiento interesante y puede aportar mucho más. Si los datos parecen decirnos que los tejidos nerviosos envejecidos son capaces de mantenerse y repararse adecuadamente si se les provee factores circulantes apropiados o si se eliminan los inapropiados, es lógico preguntarse si este tipo de fenómenos se pueden favorecer o inhibir a través de ejercicio.

Ya se ha observado que el ejercicio aeróbico puede favorecer la neurogénesis en el hipocampo (hasta 50% mayor producción de neuronas en el giro dentado, proceso que inicia incluso por una sola sesión de ejercicio) así como diferentes procesos cognitivos como el aprendizaje, el razonamiento, el tiempo de reacción, resolución de problemas, entre otros (Curlik & Shors, [2013](#); Kronenberg et al., [2006](#)). No obstante, según estos estudios aún queda mucho por hacer para dilucidar los mecanismos celulares y moleculares que expliquen la relación entre ejercicio, neurogénesis y función cognitiva. La buena noticia entonces es que el ejercicio se puede utilizar como herramienta para activar estos procesos cerebrales, como punto de partida para luego proceder a su explicación, haciendo uso de los recursos modernos de la biología molecular. Un aporte relevante sería conocer el efecto de diferentes protocolos de ejercicio sobre la concentración plasmática de CCL11 en ratones o en personas de diferentes edades. Por cierto, en su estudio Villeda et al. ([2011](#)) también midieron las concentraciones sanguíneas de CCL11 en humanos y encontraron que en promedio, estas se triplican entre los 20 y 90 años. Los autores no cuantificaron el efecto del ejercicio sobre la concentración de CCL11 en estos sujetos.

También es sabido que el músculo esquelético produce factores inflamatorios pleiotrópicos circulantes como la interleuquina-6 que es la primera mioquina que fue descrita y a partir de la cual el músculo esquelético se considera un órgano endocrino. Su producción en el músculo esquelético se incrementa de manera proporcional a la intensidad del ejercicio (aumenta hasta en cien veces o más), circulando en sangre y causando efectos en otros órganos del cuerpo que en concentraciones adecuadas suelen ser beneficiosos (Febbraio & Pedersen, [2005](#); Pedersen & Fischer, [2007](#)). No obstante, la interleuquina-6 tiene efectos proinflamatorios, se produce en el cerebro ante lesiones, y en altas cantidades demostró tener un efecto inhibitorio de la neurogénesis en el giro dentado hipocampal en ratones (Vallières, Campbell, Gage, & Sawchenko, [2002](#)). Al tomar en cuenta lo anterior, así como el hecho de que el ejercicio excesivo y extenuante produce inflamación de grandes grupos musculares y otros tejidos que a su vez están relacionados con la producción de interleuquina-6 y otras mioquinas (Paulsen, Mikkelsen, Raastad, & Peake, [2012](#)) sería relevante evaluar de qué manera las pruebas de larga duración (maratones, ultramaratones, *ironman*, ciclismo profesional, etc.) o de muy alta intensidad (fisicoculturismo, pruebas de velocidad, etc.) pueden tener más bien efectos inhibitorios de la neurogénesis, pues producen altas cantidades de factores pleiotrópicos inflamatorios como la interleuquina-6 y otras mioquinas que el músculo libera en sangre durante ejercicio. Este tipo de estudios no solo permitiría prescribir mejor el ejercicio de manera que beneficie al cerebro y el resto del SNC a largo plazo, sino que además contribuiría a comprender los mecanismos fisiológicos que regulan funciones neurológicas tan esenciales como lo son el aprendizaje y la memoria en sujetos de diferentes edades, así como la remielinización en pacientes de esclerosis múltiple.

Parabiosis heterocrónica y regeneración del músculo esquelético

En el músculo esquelético, las células madre (tradicionalmente llamadas células satélite porque se encuentran muy cercanas a las células musculares maduras) son responsables de la respuesta celular regenerativa que se observa tras una lesión (Conboy & Rando, [2005](#)). Unas 24 horas después de una lesión, se produce un ligando llamado Delta, tanto en las células musculares maduras como en las células satélite cercanas a la zona afectada. Delta, a su vez activa al receptor Notch de las células satélite, lo cual modifica la expresión de ciertos genes, causando la proliferación celular y diferenciación de las células satélite en células intermedias progenitoras. Posteriormente, las células progenitoras se diferenciarán en mioblastos, lo cual requiere de otras moléculas, como Numb (interesantemente, un inhibidor de Notch). En las fases finales de la regeneración, los mioblastos se funden formando miotubos multinucleados que finalmente formarán fibras musculares esqueléticas maduras. La inhibición de los fenómenos intracelulares asociados a la activación del receptor Notch impide que la regeneración se complete adecuadamente (Luo, Renault, & Rando, [2005](#)). Con la edad se da una disminución gradual en la capacidad regenerativa del músculo (así como de otros tejidos) y se sabe que esto no se debe a una reducción del número de células satélite musculares, sino a una disminución de su proliferación y diferenciación para formar nuevas fibras musculares tras la lesión (Conboy & Rando, [2005](#)).

Ante este tipo de pérdida de la capacidad regenerativa que el músculo esquelético presenta con la edad, cabe preguntarse si esto se debe a una incapacidad de las células satélite para responder a los estímulos que activan su proliferación y diferenciación tras la lesión o por el contrario, a un faltante de los estímulos que las activan. Para contestar esta pregunta, se diseñó un experimento (Conboy et al., [2005](#)) publicado en la revista *Nature*, que incluyó tanto parabiosis heterocrónica como isocrónica, utilizando ratones jóvenes de 2 a 3 meses de edad y ratones viejos de 19 a 26 meses de edad. Luego de 5 semanas de parabiosis, los músculos de los miembros delanteros de los ratones fueron lesionados. En los ratones jóvenes sometidos a parabiosis heterocrónica e isocrónica, la regeneración muscular tras la lesión fue muy buena, mientras que en los ratones parabióticos isocrónicos viejos fue muy pobre. Por su parte, los ratones parabióticos heterocrónicos viejos tuvieron una mejoría significativa de su capacidad de regeneración muscular tras la lesión, que además se debió a la activación de sus viejas células satélite y no a la llegada de nuevas células satélite provenientes del ratón joven.

Para explorar el mecanismo que explica los resultados hallados, los autores midieron la expresión del ligando Delta en las células satélite de los ratones parabióticos y hallaron que esta se incrementa significativamente luego de la lesión inducida en los ratones jóvenes sometidos a parabiosis isocrónica y heterocrónica, así como en los ratones parabióticos heterocrónicos viejos. Esto no ocurrió en los ratones parabióticos isocrónicos viejos (de hecho constituye la respuesta típica del músculo envejecido ante una lesión). Estos resultados indican que la circulación de un animal joven es capaz de aumentar la capacidad regenerativa del músculo envejecido, pues induce en este tejido la expresión de los factores esenciales de señalización intracelular que activan la diferenciación y proliferación de las células satélite.

Finalmente, los autores extrajeron células satélite de ratones jóvenes y de ratones viejos y las cultivaron en presencia de plasma de ratones jóvenes o de ratones viejos. Las células satélite viejas cultivadas con plasma de ratones viejos expresaron significativamente menos Delta que las células satélite jóvenes cultivadas con plasma de ratones jóvenes o viejos. No obstante, cuando las células satélite viejas fueron cultivadas con plasma de ratones jóvenes, aumentaron significativamente su expresión de Delta y activaron al receptor Notch. El plasma de ratones jóvenes también aumentó significativamente la proliferación de células satélite

asociadas a fibras musculares obtenidas de ratones viejos, cosa que no se obtuvo utilizando plasma de ratones viejos.

Todos estos experimentos demuestran que aunque envejeczan, las células satélite mantienen su potencial de regenerar el músculo esquelético y que este se manifiesta si se les proveen los componentes presentes en el plasma de ratones jóvenes, factores que por lo tanto son capaces de revertir los procesos celulares y moleculares relacionados con el deterioro de la proliferación y diferenciación de las células satélite que se experimenta con la edad y que dificulta la regeneración tras una lesión. Finalmente, se debe anotar que se presentó una leve inhibición del aumento postlesión de la expresión de Delta en las células satélite de los ratones parabióticos heterocrónicos jóvenes (comparados con los ratones parabióticos isocrónicos jóvenes), así como un efecto inhibitorio del plasma de ratones viejos en la expresión de Delta en los cultivos de células satélite de ratones jóvenes. Entonces, si bien el plasma de los ratones jóvenes tiene factores que favorecen la regeneración del músculo esquelético, el plasma de ratones viejos tiene factores que la inhiben. Nótese que el estudio de Conboy et al. (2005) no identifica dichos factores sino que solo demuestra que deben existir, lo cual implica que aún faltan piezas en el rompecabezas.

Es interesante recordar que no solo las lesiones, sino también el ejercicio activa a las células satélite musculares, lo cual genera hipertrofia (Luo et al., 2005). Lo anterior implica que el ejercicio puede ser utilizado como herramienta para activar controlada y sistemáticamente a las células satélite musculares, con el fin de dilucidar los mecanismos moleculares y vías de señalización intracelular que regulan la miogénesis. Por ejemplo, se ha reportado que el ejercicio aumenta el número de células satélite en animales jóvenes y viejos al igual que en adultos mayores. El ejercicio también parece favorecer la activación del receptor Notch de las células satélite así como su señalización intracelular (Arthur & Cooley, 2012). Por esto, un análisis proteómico combinado con un modelo sistemático de ejercicio podría contribuir a descubrir los factores que según Conboy et al. (2005) circulan en el plasma de ratones jóvenes y viejos, que favorecen e inhiben la regeneración muscular respectivamente (las piezas faltantes en su rompecabezas).

Conclusiones

La sangre es mucho más que un líquido transportador de gases y nutrientes. La sangre encierra enormes cantidades de factores circulantes que por su efecto en diversos tejidos, pueden modificar sensiblemente la composición corporal, los sistemas cardiovascular, nervioso, muscular esquelético y ciertas funciones cognitivas cerebrales, entre otros aspectos esenciales de la calidad de vida y salud del ser humano. Por medio de estudios de parabiosis se puede deducir la existencia de estos factores, su completa identificación así como la secuencia de eventos celulares y moleculares que explican sus acciones beneficiosas o contraproducentes, no siempre ha sido posible, pero recientemente se han dado logros enormes. Los modelos animales y humanos de ejercicio combinados con los nuevos métodos de la biología molecular pueden contribuir significativamente a llenar estos vacíos de conocimiento, pues sirven de complemento a los estudios de parabiosis, hasta ahora publicados, para avanzar en el conocimiento fisiológico y fisiopatológico básico, que a su vez constituye la base de la medicina y las diferentes formas de terapia. Además, a futuro este tipo de estudios permitiría generar mejoras en la prescripción de ejercicio, dirigidas a pacientes con cardiomiopatías, trastornos neuromusculares o de composición corporal y cognitivos, así como a atletas y adultos mayores. Finalmente, es obvio que los mecanismos celulares que se puedan descubrir pueden ser sujeto de manipulación farmacológica en el futuro. En nuestras manos está asumir todos estos retos y sueños.

Referencias

- Alagiakrishnan, K., Banach, M., Jones, L. G., Datta, S., Ahmed, A., & Aronow, W. S. (febrero, 2013). Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults. *Annals of Medicine*, 45(1), 37-50. doi: 10.3109/07853890.2012.660493 Ir a artículo <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/07853890.2012.660493>
- Arthur, S. T., & Cooley, I. D. (2012). The effect of physiological stimuli on sarcopenia; impact of Notch and Wnt signaling on impaired aged skeletal muscle repair. *International Journal of Biological Sciences*, 8(5), 731-760. doi: 10.7150/ijbs.4262 Ir a artículo <http://www.ijbs.com/v08p0731.htm>
- Brobeck, J. R. (julio, 1948). Food intake as a mechanism of temperature regulation. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 20(6), 545-552. Ir a artículo <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602369/>
- Bunster, E., & Meyer, R. (febrero, 1933). An improved method of parabiosis. *The Anatomical Record*, 57(4), 339-343. doi: 10.1002/ar.1090570404 Ir a artículo <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.1090570404/abstract>
- Carey, R. M. (2013). The intrarenal renin-angiotensin and dopaminergic systems: control of renal sodium excretion and blood pressure. *Hypertension*, 61, 673-680. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00241 Ir a artículo <http://hyper.ahajournals.org/content/61/3/673.full>
- Coleman, D. L., & Hummel, K. P. (noviembre, 1969). Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *American Journal of Physiology*, 217(5), 1298-1304. Ir a artículo <http://ajplegacy.physiology.org/content/217/5/1298.extract>
- Conboy, I. M., Conboy, M. J., Wagers, A. J., Girma, E. R., Weissman, I. L., & Rando, T. A. (2005). Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 433, 760-764. doi: 10.1038/nature03260 Ir a artículo <http://www.nature.com/nature/journal/v433/n7027/full/nature03260.html>
- Conboy, I. M., & Rando, T. A. (2005). Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle. *Cell Cycle*, 4(3), 407-410. doi: 10.4161/cc.4.3.1518 Ir a artículo <https://www.landesbioscience.com/journals/cc/article/1518/?nocache=1172289792>
- Curlik, D. M., & Shors, T. J. (enero, 2013). Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*, 64, 506-514. Ir a artículo <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390812003632?np=y>
- Dai, D. F., Chen, T., Johnson, S. C., Szeto, H., & Rabinovitch, P. S. (2012). Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease. *Antioxid & Redox Signal*, 16(12), 1492-1526. doi: 10.1089/ars.2011.4179 Ir a artículo <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2011.4179>
- Deng, W., Aimone, J., & Gage, F. H. (mayo, 2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 11. doi:10.1038/nrn2822 Ir a artículo <http://www.nature.com/nrn/journal/v11/n5/abs/nrn2822.html>
- Febbraio, M. A., & Pedersen, B. K. (julio, 2005). Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 33(3), 114-119. Ir a artículo http://journals.lww.com/acsm-essr/Abstract/2005/07000/Contraction_Induced_Myokine_Production_and.3.aspx
- Finerty, J. C. (julio, 1952). Parabiosis in physiological studies. *Physiological Reviews*, 32(3), 277-302. Ir a artículo <http://physrev.physiology.org/content/32/3/277.full.pdf+html>
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (octubre, 1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770. doi: 10.1038/27376 Ir a artículo <http://www.nature.com/nature/journal/v395/n6704/full/395763a0.html>

- Halaas, J. L., Boozer, C., Blair-West, J., Fidahusein, N., Denton, D. A., & Friedman, J. M. (1997). Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceeding of the National Academy Sciences of the United States of America*, 94(16), 8878-8883. Ir a artículo <http://www.pnas.org/content/94/16/8878.full.pdf>
- Harris, R. B. (junio, 1997). Loss of body fat in lean parabiotic partners of ob/ob mice. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 272, R1809-1815. Ir a artículo <http://ajpregu.physiology.org/content/272/6/R1809>
- Hausberger, F. X. (febrero, 1959). Behavior of transplanted adipose tissue of hereditarily obese mice. *The Anatomical Record*, 135(2), 109-113. doi: 10.1002/ar.1091350205 Ir a artículo <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.1091350205/abstract>
- Hervey, G. R. (1959). The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *The Journal of Physiology*, 145(2), 336-352. Ir a artículo <http://jp.physoc.org/content/145/2/336.full.pdf>
- Hilton, L. K., & Loucks, A. B. (enero, 2000). Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 278(1), E43-49. Ir a artículo <http://ajpendo.physiology.org/content/278/1/E43>
- Jürimäe, J., Mäestu, J., Jürimäe, T., Mangus, B., & von Duvillard, S. P. (marzo, 2011). Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60(3), 335-350. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.009 Ir a artículo [http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(10\)00063-6/abstract](http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(10)00063-6/abstract)
- Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 140(901), 578-596. doi:10.1098/rspb.1953.0009 Ir a artículo <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/140/901/578.full.pdf+html>
- Kronenberg, G., Bick-Sander, A., Bunk, E., Wolf, C., Ehninger, D., & Kempermann, G. (octubre, 2006). Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiology of Aging*, 27(10), 1505-1513. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.016 Ir a artículo [http://www.neurobiologyofaging.org/article/S0197-4580\(05\)00260-5/abstract](http://www.neurobiologyofaging.org/article/S0197-4580(05)00260-5/abstract)
- Loffredo, F. S., Steinhauser, M. L., Jay, S. M., Gannon, J., Pancoast, J. R., Yalamanchi, P., . . . Lee, R. T. (mayo, 2013). Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*, 153(4), 828-839. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.015 Ir a artículo [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(13\)00456-X](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(13)00456-X)
- Luo, D., Renault, V. M., & Rando, T. A. (agosto-octubre, 2005). The regulation of Notch signaling in muscle stem cell activation and postnatal myogenesis. *Seminars in Cell Developmental Biology*, 16(4-5), 612-622. doi: 10.1016/j.semcdb.2005.07.002 Ir a artículo <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952105000832>
- Moeller, J. J., & Maxner, C. E. (setiembre, 2007). The dilated pupil: an update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7(5), 417-422. Ir a artículo <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11910-007-0064-9>
- Morgado-Bernal, I. (marzo, 2011). Learning and memory consolidation: linking molecular and behavioral data. *Neuroscience*, 176, 12-19. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.12.056 Ir a artículo <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452210016933>
- Najjar, S. S., Scuteri, A., & Lakatta, E. G. (2005). Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*, 46(3), 454-462. doi: 10.1161/01.HYP.0000177474.06749.98 Ir a artículo <http://hyper.ahajournals.org/content/46/3/454.abstract>

- Parameswaran, S. V., Steffens, A. B., Hervey, G. R., & de Ruiter, L. (mayo, 1977). Involvement of a humoral factor in regulation of body weight in parabiotic rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 232(5), R150-157. Ir a artículo <http://ajpregu.physiology.org/content/232/5/R150>
- Paulsen, G., Mikkelsen, U. R., Raastad, T., & Peake, J. M. (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exercise Immunology Review*, 18, 42-97. Ir a artículo <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/transfusionsmedizin/institut/eir/content/2012/42/article.pdf>
- Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (abril, 2007). Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacological Sciences*, 28(4), 152-156. doi: 10.1016/j.tips.2007.02.002 Ir a artículo [http://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147\(07\)00046-6](http://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147(07)00046-6)
- Ransohoff, R. M. (setiembre, 2011). Ageing: Blood ties. *Nature*, 477(7362), 41-42. doi: 10.1038/477041a Ir a artículo <http://www.nature.com/nature/journal/v477/n7362/abs/477041a.html>
- Ruckh, J. M., Zhao, J. W., Shadrach, J. L., van Wijngaarden, P., Rao, T. N., Wagers, A. J., & Franklin, R. J. (enero, 2012). Rejuvenation of regeneration in the aging central nervous system. *Cell Stem Cell*, 10(1), 96-103. doi: 10.1016/j.stem.2011.11.019 Ir a artículo <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590911005807>
- Thomas, G. A., Kraemer, W. J., Comstock, B. A., Dunn-Lewis, C., Maresh, C. M., & Volek, J. S. (setiembre, 2013). Obesity, Growth Hormone and Exercise. *Sports Medicine*, 9 (43), 839-849.. doi: 10.1007/s40279-013-0064-7 Ir a artículo <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40279-013-0064-7>
- Vallières, L., Campbell, I. L., Gage, F. H., & Sawchenko, P. E. (2002). Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. *The Journal of Neuroscience*, 22(2), 486-492. Ir a artículo <http://www.jneurosci.org/content/22/2/486.full.pdf>
- Villeda, S. A., Luo, J., Mosher, K. I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., . . . Wyss-Coray, T. (setiembre, 2011). The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 477(7362), 90-94. doi: 10.1038/nature10357 Ir a artículo <http://www.nature.com/nature/journal/v477/n7362/full/nature10357.html>



Esta obra está bajo una

[Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 3.0 Costa Rica.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/cr/)