

Traducció comentada  
de l'anglès al català  
de l'article de revisió  
“Neurodegenerative diseases:  
exercising toward neurogenesis  
and neuroregeneration”

**Aida Vilà Calafell**

Tutor/a: Núria Fernàndez  
Seminari 202: Traducció científicotècnica

Curs 2013-2014



## **ABSTRACT**

The main purpose of this work is to translate into Catalan a review article about two neurodegenerative diseases (Alzheimer's and Parkinson's), their main causes, such as oxidative stress, and exercise as one of the possible ways to moderate them. These diseases are quite common in our society; however, there is still a need to know them better to improve their diagnosis and treatment. Therefore, the translation of the article provides information about this matter, which currently can be relevant to the Catalan reader and that is the reason why I chose this text. This translation is followed by a linguistic analysis, regarding the most important aspects a translator must be careful about, in any translation but also specifically in the scientific field. In order to elaborate this work, I have consulted different sources, such as Catalan texts about the subject, dictionaries, and scientific translation reference works. They helped me to solve the main difficulties, which were, specially, finding the right option when translating some expressions or words, since any specialized text requires precision and appropriate equivalents; and also, reaching a natural language which does not give evidence that the text was first written in English. Once the work is finished, I believe I have achieved its main objectives, which were translating some specific knowledge to another language and highlighting the main linguistic difficulties with possible solutions. Hence, despite the fact that it is mainly of academic nature, this work can also be useful for any person interested in the article's subject and in the language used in specialized texts.

---

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Introducció</b> .....                | 1  |
| <b>2. Traducció de l'article</b> .....     | 3  |
| <b>3. Comentari de la traducció</b> .....  | 18 |
| <b>3.1.</b> Calcs de l'anglès .....        | 18 |
| <b>3.2.</b> Ús de sigles .....             | 21 |
| <b>3.3.</b> Estil de la redacció .....     | 22 |
| <b>3.4.</b> Tipografia .....               | 25 |
| <b>3.5.</b> Errors del text original ..... | 26 |
| <b>3.6.</b> Glossari .....                 | 28 |
| <b>4. Conclusions</b> .....                | 38 |
| <b>5. Bibliografia del treball</b> .....   | 39 |
| <b>6. Annex</b> .....                      | 42 |

## 1. INTRODUCCIÓ

Aquest treball consisteix en la traducció comentada de l'article de revisió "Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration", extret de la base de dades de PubMed; es pot consultar a l'annex del treball i també a l'enllaç següent: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917219/>

Per contextualitzar el text tractat, podem dir que, bàsicament, se centra en dues malalties neurodegeneratives, que són l'Alzheimer i el Parkinson, de les característiques principals que comparteixen i de les que les diferencien, tant a nivell anatomopatològic com pel que fa a signes clínics. Després es veuen els factors que tenen un paper més important en l'etiologia de les dues malalties i de les relacions que existeixen entre ells; dit de manera resumida, es destaca el paper del ferro com un dels causants principals de l'estrès oxidatiu, fet que porta a l'aparició de les malalties tractades. També es tenen en compte altres aspectes, com ara mutacions genètiques, un transport axonal deteriorat o una disfunció mitocondrial. Finalment, basant-se en diferents estudis, en l'article es considera que el fet de practicar exercici i fer una restricció calòrica puguin ser maneres per tal de regular la neuroregeneració i la neurogènesi i, d'aquesta manera, poder prevenir o bé alentir la progressió d'aquestes malalties.

Pel que fa a l'elecció del text, l'he triat perquè considero que tracta un tema important; les malalties neurodegeneratives són molt freqüents a la nostra societat, però encara queda molt camí per millorar-ne la prevenció i tractament i, per això, cal seguir fent recerca. A més, trobo molt interessant que el fet de practicar exercici, que és una activitat que és l'abast de tothom, pugui ser avantatjós pels pacients que pateixen aquestes malalties.

Quan a l'estructura del treball, es divideix, principalment, en dues parts. En primer lloc, la traducció de l'article cap al català i, per altra banda, una anàlisi traductològica en què es comenten les dificultats més importants i la manera com s'han solucionat, així com altres aspectes importants per a la traducció; aquest apartat es complementa amb l'elaboració d'un glossari en què es recull la traducció i justificació dels termes que poden suposar algun problema o confusió al traductor. Per tal de resoldre tots aquests aspectes s'han consultat diferents fonts, com ara diccionaris, obres de referència i textos paral·lels sobre el tema; estan recollides a la bibliografia, seguint l'estil APA. A més,

també s'han aplicat tots els coneixements adquirits durant la carrera i la tutora del seminari ha fet un seguiment del treball amb les indicacions corresponents.

Finalment, dir que l'objectiu principal del treball és traduir un article que recull allò que s'ha descrit sobre un tema important dins l'àmbit científic i, d'aquesta manera, traslladar un coneixement específic als lectors catalans. A part d'això, amb l'anàlisi de la traducció també es proporciona una font que tracta els aspectes més rellevants del procés de traducció, i més concretament en un text especialitzat del camp científic.

## 2. TRADUCCIÓ DE L'ARTICLE

### **Malalties neurodegeneratives: l'exercici com a mitjà per a regular la neurogènesi i la neuroregeneració**

Actualment, encara no es coneix cap tractament efectiu per a les malalties neurodegeneratives (MN), com ara la malaltia de l'Alzheimer (MA) i la malaltia del Parkinson (MP), tot i la recerca a fons i els assajos clínics que s'estan duent a terme. El conjunt d'aquestes malalties representa la càrrega per al sistema sanitari derivada dels trastorns neurodegeneratius relacionats amb l'edat. Per aquest motiu és molt necessari fer més recerca sobre la patogènesi molecular, la diferenciació histològica i els tractaments clínics de les MN. Com a aspecte important, també cal conèixer al més aviat possible les semblances i diferències que hi ha entre aquestes dues malalties per tal d'identificar quines vies de senyalització del principi i final del procés són iguals o diferents. En aquest article, es dóna especial importància al paper que té el ferro en les MN, ja que aquest element químic és clau en una via subjacent que és freqüent en la producció de l'estrès oxidatiu. Cada vegada hi ha més dades a favor per poder dir que l'estrès oxidatiu fa que les cèl·lules siguin propenses a patir danys a l'ADN, proteïnes i lípids i que, com a tal, és un factor comú que intervé tant en la patogènesi de la MA com de la MP. Per tant, el repte és minimitzar els nivells d'estrès oxidatiu alts i incontrolats sense afectar el metabolisme basal del ferro, ja que aquest últim té un paper essencial en la funció cel·lular. Tot i així, una concentració massa alta de ferro fa que l'estrès oxidatiu augmenti, fet que es deu a la reacció de Fenton. Aquí tractem les dades que fan plantejar-nos que tenir l'hàbit de fer exercici i una restricció alimentària poden ser maneres d'alentir la taxa de neurodegeneració, potser fent que hi hagi neurogènesi o mitjançant vies relacionades amb els antioxidants. També volem tractar les MN de manera àmplia, en el context de les ciències fonamentals i clíniques per tal d'atendre's a les necessitats tant dels metges com dels científics, i destacar la recerca actual que investiga si l'exercici és una mesura terapèutica o preventiva.

**Paraules clau: Malaltia de l'Alzheimer, malaltia del Parkinson, ferro, estrès oxidatiu, exercici.**

## INTRODUCCIÓ

Les malalties neurodegeneratives (MN) augmenten a mesura que la població mundial envella, ja que l'envelliment és un factor de risc important <sup>96</sup>. No cal dir que el patiment de les persones és considerable i que es produeixen grans pèrdues socioeconòmiques que hi tenen relació <sup>53</sup>. També és bastant clar que les diferents MN (com la MA i la MP) poden compartir algunes semblances pel que fa als trets genètics, histopatològics, o conductals, en qualsevol combinació. De manera inevitable, aquest fet fa que hi hagi problemes en el diagnòstic, ja que obtenir un perfil d'antecedents familiars subjectiu, que es basa en proves genètiques objectives, no és l'estratègia òptima. A més, aquest problema també es veu agreujat pel fet que hi ha una carència de biomarcadors apropiats per la MA i la MP. Inclús pel que fa al coneixement de la histopatologia *post mortem*, encara hi ha molts aspectes que cal tractar. Això es pot exemplificar amb la tinció immunohistoquímica de mostres d'encèfal de pacients amb la MP o la MA en què es detecta alfa-sinucleïna ( $\alpha$ -syn)<sup>23</sup>, tot i que els resultats d'aquesta última són una excepció i no una norma. A més, determinar un perfil genètic sense dades objectives complementàries no permet aclarir del tot el problema acabat de mencionar, ja que es poden veure mutacions que es troben tant en la MA com en la MP<sup>14</sup>.

El fet que en l'era moderna hi predomini un estil de vida sedentari ha contribuït del tot a que els problemes relacionats amb l'edat, com ara la demència, hagin augmentat (2009). Aquesta tendència, juntament amb excessos en el consum d'aliments, és preocupant i, de manera inevitable, pot fer que hi hagi un gran augment de MN. Els efectes de l'exercici i de l'alimentació en la funció cerebral s'han tractat amb anterioritat <sup>37</sup> i podrien ser estratègies per combatre el fet acabat d'esmentar; després se'n veuran els arguments.

Basant-nos en aquests antecedents, a continuació proporcionem una revisió de la malaltia de l'Alzheimer i de la malaltia del Parkinson, de la implicació de la hipòtesi del ferro, i destaquem l'eficàcia de l'exercici (mental i físic) i d'una restricció alimentària per tal d'alentir la progressió d'aquestes malalties.

## TIPUS DE MALALTIES NEURODEGENERATIVES

### MALALTIA DE L'ALZHEIMER

La MA és la principal malaltia neurodegenerativa. Es tracta d'un trastorn neurològic progressiu amb una etiologia molt variada, té una forta influència genètica i diverses formes de presentació segons l'edat, sexe i factors relacionats amb l'estil de vida <sup>62</sup>. Pel que fa als EUA, la malaltia afecta, principalment, la població anciana que té més de 65 anys <sup>53</sup>, tot i que hi ha casos en què apareix de manera precoç. A Singapur, el perfil demogràfic és el següent: un 0,8 % en la cohort d'entre 60 i 64 anys, davant d'un sorprenent 32,2 % en els individus de més de 84 anys <sup>66</sup>. La MA de tipus esporàdic (>90 %) apareix a partir d'una combinació de diversos factors genètics, conductals, alimentaris i ambientals; per tant, no existeix cap cura per tal d'afrontar-la. De manera inevitable, això fa que hi hagi un problema notable, tenint en compte les altes esperances de vida, i les poblacions que envelleixen ràpid <sup>66</sup>.

Pel que fa als signes clínics, la MA afecta les facultats mentals del pacient amb conseqüències greus, entre d'altres, de caràcter socioeconòmic <sup>53</sup>. Generalment, a mesura que passa el temps, un pacient amb la MA perd la funció cognitiva normal, en què s'inclouen capacitats de processament de l'emoció, l'aprenentatge i la memòria <sup>62</sup>, i finalment això porta al que generalment es coneix com 'demència' <sup>46</sup>. Quant a l'anatomopatologia, es produeix la característica acumulació de plaques interneuronal i cabdells intraneuronal <sup>58, 62, 42</sup>. Aquestes plaques es formen quan el pèptid  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) forma agregats a l'exterior de les neurones, mentre que els cabdells que es formen a l'interior d'aquestes cèl·lules estan formats, majoritàriament, per la proteïna tau, que està associada a microtúbuls hiperfosforilats <sup>62, 42</sup>. Tot i que en l'encèfal de persones grans en condicions normals també s'hi troben plaques i cabdells, en pacients amb la MA es veu una concentració d'A $\beta$  soluble com a mínim 5 vegades més alta, i la del precipitat d'A $\beta$  pot arribar a ser 100 vegades més alta <sup>42</sup>. Sembla ser que una acumulació d'aquestes proteïnes intra i extra cel·lulars, juntament amb una eliminació escassa, interfereix en la funció neuronal i porta a una mort cel·lular. No obstant això, encara no hi ha un acord sobre quin dels dos factors hi té un paper més important <sup>67</sup>. Tot i així, aquests són de manera evident els objectius terapèutics més destacats <sup>67, 87, 62, 75, 10</sup>.



Es coneixen mutacions genètiques que estan estretament relacionades amb la MA. També s'han investigat a fons alguns gens (*APP*, *PSENI*, *PSEN2m*, *ApoE*)<sup>15, 81</sup>, el colesterol que s'hi associa i factors relacionats amb la inflamació<sup>15, 6, 57</sup>. No obstant això, s'ha plantejat que el dany oxidatiu és un dels mecanismes neuro tòxics més importants tant en l'acumulació d'A $\beta$ <sup>42</sup> com en les lesions anatomopatològiques associades a la proteïna tau<sup>7</sup>. Respecte d'això, examinarem alguns estudis relacionats amb l'estrès oxidatiu i la disfunció mitocondrial en la MA, amb els trastorns neurodegeneratius en general, i tractarem de quina manera l'exercici pot ser una teràpia prometedora.

Concretament, en la MA s'ha descrit un augment de dany oxidatiu en lípids, carbohidrats, proteïnes i ADN de l'encèfal<sup>60, 92, 18, 19, 59</sup>. Com a conseqüència, la manera com es controla el nivell d'estrès oxidatiu és molt probable que tingui un paper important en el curs general de la malaltia. Per això, s'ha posat molt interès a investigar la formació de les espècies reactives de l'oxigen (ERO) i de quina manera pot reduir-se. Entre les diverses fonts de l'estrès oxidatiu que es relacionen amb la MA, hi tenen un paper destacat l'A $\beta$ , la disfunció mitocondrial, i els ions metàl·lics que tenen activitat redox, com ara els de ferro (Fe<sup>2+</sup>) o coure (Cu<sup>2+</sup>). Actualment, es proposa que el fet de practicar exercici podria regular la MA<sup>77</sup>. Aquest aspecte es presenta a la taula 2.

#### **MALALTIA DEL PARKINSON**

Encara que es va descriure aproximadament un segle abans que la MA, la MP (un trastorn del moviment) és el segon trastorn neurodegeneratiu més freqüent a escala mundial. Afecta aproximadament un 1 % de la població anciana ( $\geq 70$  anys) als EUA. A part de la característica tremolor en repòs, altres símptomes són la bradicinèsia, la rigidesa i la inestabilitat postural, que cursen amb demència o una disautonomia<sup>70</sup>. En l'àmbit clínic, aquests símptomes es defineixen com "parkinsonisme". Tot i així, cal establir una distinció entre aquest últim i la pròpia MP, ja que les mostres de parkinsonisme no es poden equiparar amb algú que pateix la malaltia. Quant a l'anatomopatologia, la lesió característica es produeix a la part compacta de la regió de l'encèfal anomenada substància negra (SNpc). Aquí és on es dona una mort selectiva de neurones dopaminèrgiques i d'aquesta manera es produeix una reducció en l'alliberament de neurotransmissors, com ara la dopamina. Aquest fet habitualment implica un deteriorament de la marxa i dels moviments. L'altra característica

anatomopatològica fonamental és la presència de cossos de Lewy, que estan formats, majoritàriament, d'agregats de proteïnes <sup>45</sup>, com ara l' $\alpha$ -sinucleïna.

En l'actualitat, es creu que la genètica influencia l'etiologia d'aquesta malaltia de manera considerable <sup>41</sup>. Després del descobriment, l'any 1997, de mutacions en  $\alpha$ -sinucleïna, hi va haver un avenç en el coneixement de la patogènesi de la MP <sup>73, 49</sup>. Aquest fet va precedir el descobriment de mutacions en altres gens, que són *Parkin*, *PINK1*, *LRRK2* i *DJ-1* <sup>41</sup>. A més de les mutacions en el gen  $\alpha$ -sinucleïna, la seva duplicació <sup>20, 44, 30</sup> i triplicació <sup>86</sup> també s'han relacionat amb formes hereditàries de la MP. Hi ha dades importants que fan considerar que l'exercici té un paper positiu en l'alentiment de la progressió de la MP <sup>23, 31, 38</sup>; aquest fet es presenta a la taula 2.

#### **COMPARACIÓ ENTRE LA MA I LA MP**

Com s'ha dit anteriorment, els pacients amb la MP mostren una gran disfunció del moviment, i altres problemes relacionats, com l'equilibri. En aquest context, la MP és bàsicament un trastorn del moviment, que es deu, principalment, a la mort de neurones dopaminèrgiques del nucli estriat. Per altra banda, la MA és un trastorn de demència agreujat per canvis d'humor, depressió, irritabilitat, i disfunció en l'aprenentatge. Quan s'arriba a la fase terminal de la malaltia, també es presenten trastorns de moviment. A la taula 1, es tracten les principals diferències i semblances entre les dues malalties.

#### **MALALTIES NEURODEGENERATIVES; “LA HIPÒTESI DEL FERRO” I D'ALTRES**

És evident que l'edat avançada per sí sola és un factor clau en l'aparició de les MN <sup>98</sup>. Dit de manera simplificada, l'envelliment causa una acumulació de ferro, la qual cosa fa augmentar l'estrès oxidatiu, i d'aquesta manera apareixen malalties com la MA i la MP. Principalment, aquest fet es produeix mitjançant la reacció de Fenton en produir els radicals hidroxil altament reactius, els quals causen danys a l'ADN, lípids i proteïnes (vegeu el requadre 1). Sens dubte, la hipòtesi del ferro mereix una atenció especial, ja que s'associa estretament amb l'envelliment i les diferents MN <sup>28,48,97</sup>.

En la MA, el ferro no només contribueix al fet que hi hagi estrès oxidatiu <sup>62</sup>, sinó que també té relació amb l'anatomopatologia associada a les plaques, i el dany oxidatiu resultant relacionat amb aquestes estructures <sup>97</sup>. Això es considera important perquè es va veure que l'acumulació fisiològica de ferro en l'encèfal de persones amb la MA es produeix independentment de l'augment normal de ferritina que es deu a l'edat <sup>97</sup>.

Concretament, el ferro pot participar de manera directa en la formació de plaques d'A $\beta$  mitjançant la modulació de la capacitat que té l' $\alpha$ -secretasa de partir la proteïna precursora amiloide (APP)<sup>97</sup> o afavorint la formació d'agregats d'A $\beta$ <sup>58</sup>. L'estrès oxidatiu generat a partir del ferro o de les plaques d'A $\beta$  també pot potenciar l'amiloidogènesi<sup>62</sup>. Aquests processos probablement es produeixen al mateix temps que la formació de ferro durant l'envelliment. A més, l'acumulació de ferro és local i específica en cada cèl·lula (com ara els astròcits a l'hipocamp) i possiblement és la principal causa del dany oxidatiu característic de la MA<sup>97</sup>. En resum, pel que fa a les MN, es dóna molta importància a l'estrès oxidatiu relacionat amb el ferro, el qual s'ha tractat en detall anteriorment<sup>29, 59, 84</sup>. Deixant de banda aquest element químic com a agent causant, cal ser conscient de la interacció que hi ha entre els factors ambientals (el ferro es considera una influència ambiental) i genètics pel que fa a la causa de malalties com la MP<sup>94</sup>. Sovint es mencionen aquests factors per tal de diferenciar el subtipus hereditari i l'espòradic dins les MN<sup>36, 80, 39, 65</sup>.

Sense tractar les altres MN, com ara l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) o la malaltia de Huntington (MH), hi ha altres factors genètics que tenen un paper important en la patogènesi de la MA i la MP. Entre ells hi trobem la influència de proteïnes mal plegades (ApoE,  $\alpha$ -sinucleïna, etc.), la disfunció mitocondrial i la mielinització defectuosa (Figura 1). Per exemple, el paper de l'ApoE (Apolipoproteïna E) s'ha relacionat tant amb la MA com amb la MP<sup>61, 33</sup>. També se sap que altres proteïnes com l' $\alpha$ -sinucleïna afecten la MA i la MP. La importància de la formació d'agregats de proteïnes i el fet que estiguin mal plegades també s'ha examinat a fons en les MN, com la MA, la MP, la ELA i la MH<sup>3, 79, 45</sup>. De manera similar, també hi ha alguns estudis interessants que consideren que certes citocines proinflamatòries, com el factor de necrosi tumoral (TNF- $\alpha$ ), poden ser causants de la MA i la MP (Figura 1). De fet, actualment hi ha projectes que tenen com a objectiu trobar vies adients que puguin combatre les MN mitjançant mètodes antiinflamatoris<sup>90</sup>. Per exemple, s'han començat a administrar fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) i així reduir un grau massa alt de neuroinflamació relacionada amb l'edat. Malauradament, ara com ara encara no hi ha un consens pel que fa a quina és la seva eficàcia<sup>4, 24</sup>. Les controvèrsies causades pels inhibidors COX-2 en els últims anys, encara han fet que hi hagi més dubtes sobre el fet acabat de mencionar.

En un altre punt s'ha descrit la disfunció del transport axonal en les MN <sup>25</sup> i s'ha presentat la possibilitat que hi pugui haver una mielinització defectuosa. Tot i així, altres estructures danyades, com ara els mitocondris, les cinesines i els microtúbuls també poden contribuir en el transport axonal deteriorat <sup>25</sup>. En l'actualitat, hi ha estudis que fan referència al paper de la mielina deteriorada en la MA i altres MN <sup>8,9</sup> (Figura 1). Generalment, en aquestes malalties es produeix la descomposició de la mielina del sistema nerviós central (SNC) o del sistema nerviós perifèric (SNP). També és interessant tenir en compte que la mieloarquitectura podria tenir una gran quantitat de dipòsits de ferro <sup>32</sup>, fet que un cop més reafirma la possible contribució de la desregulació del ferro en les MN. Un altre aspecte recurrent en l'anatomopatologia de la MA i la MP és la implicació que hi té la disfunció mitocondrial; sovint fa que es produeixin conseqüències greus, com el deteriorament de l'acció tampó amb calci, la formació de radicals lliures, l'activació de la transició de la permeabilitat mitocondrial i l'excitotoxicitat que se'n deriva <sup>12</sup>. Existeix la possibilitat que mitjançant el tamponament de l'ATP intracel·lular i dels radicals lliures, es pugui prevenir l'aparició de les MN <sup>12</sup>.

Quan es tenen en compte la gran quantitat d'agents causants de la MA i la MP que coincideixen (Figura 1), potser el més important és que ens preguntem de quina manera els pacients amb una MN poden estar genèticament predisposats a desenvolupar una demència <sup>69</sup>. El fet de conèixer alguns d'aquests factors pot facilitar el diagnòstic i el tractament precoç d'aquests pacients.

#### **PRACTICAR EXERCICI PER TAL DE PREVENIR LA MA I LA MP**

El fet de practicar exercici aporta molts beneficis a l'encèfal i a les funcions cognitives, els quals s'han examinat en detall anteriorment <sup>27, 5, 93</sup>. Quant als pacients amb la MA, diferents estudis aleatoritzats fets recentment han mostrat que l'exercici podria ajudar a reduir la progressió de la malaltia tant de manera directa com indirecta <sup>77, 78, 51</sup>. S'ha postulat que l'exercici podria ajudar a eliminar el pèptid A $\beta$  (el principal agent causant de les lesions anatomopatològiques) en els pacients amb la MA <sup>10</sup>. Mitjançant la producció del factor de creixement nerviós, la qual es potencia a partir de la pràctica d'exercici, es podria prevenir la mort de neurones colinèrgiques i potser atenuar el declivi cognitiu <sup>83</sup>. A mesura que s'envelleix, el metabolisme basal es redueix de forma

natural, i s'especula que fent exercici també es pot ajudar a revertir alguns dels factors de risc de la MA (com ara un nivell baix de testosterona).

En els pacients amb la MP, l'exercici també podria modificar el curs de la malaltia <sup>23,27,31,38</sup>. Podria facilitar una millora de l'estabilitat postural, l'equilibri <sup>26</sup>, i la tremolor <sup>82</sup> d'aquest grup de pacients. També podria ajudar a superar insuficiències del sistema locomotor <sup>31</sup>. S'ha vist que una pràctica d'exercici bàsica podria reduir la producció d'espècies reactives de l'oxigen i del nitrogen en aquest grup de pacients <sup>17</sup>. A més, és possible que l'exercici pogués alleujar la depressió o un baix estat d'ànim <sup>72</sup>, fets que sovint es relacionen amb la MA i la MP. També podria mantenir una bona irrigació cerebral en les persones d'edat avançada <sup>76</sup> i d'aquesta manera prevenir el declivi cognitiu. Per altra banda, pot ser que els canvis en l'hormona de creixement causats per l'exercici puguin tenir un paper a l'hora de potenciar la neuroregeneració (a causa d'un augment del nombre de cèl·lules mare neuronals) <sup>16</sup>.

Els beneficis que té l'exercici encara són més sorprenents en els estudis que s'han fet amb animals. S'ha descrit que podria ajudar en l'aprenentatge i la memòria <sup>93</sup>. També existeixen dades per considerar que l'exercici podria potenciar la neurogènesi <sup>2, 68, 91, 95</sup>. A més, l'hàbit de fer exercici realment podria facilitar el transport axonal d'algunes proteïnes com l'acetilcolinesterasa <sup>47</sup>. Com a fet rellevant per aquesta revisió, s'han obtingut dades a partir d'estudis fets amb animals que permeten dir que l'exercici podria modificar la capacitat antioxidant del cervell si es donen unes circumstàncies concretes <sup>71</sup>. El conjunt d'aquests fets podria alleujar els símptomes o inclús alentir la progressió de la MA i la MP. No obstant això, tot i tenir tot aquest coneixement científic, encara no hi ha un consens pel que fa a la intensitat de l'exercici i al mètode prescriptiu òptim per pacients que pateixen aquestes malalties.

En resum, molts estudis epidemiològics han destacat que l'exercici és efectiu a l'hora de reduir el risc de patir la majoria de malalties relacionades amb l'edat, com la MA i la MP. Tot i així, encara cal conèixer molts aspectes dels resultats biològics i traslladar aquests coneixements a situacions clíniques i extrahospitalàries <sup>34</sup>. A més, a hores d'ara encara no hi ha una estandardització dels criteris de valoració òptims, com ara la duració i intensitat de l'exercici, i els aspectes a tractar, i tampoc sobre si el fet de practicar-ne podria modificar el curs de la malaltia després que ja s'hagi iniciat. A la

taula 2 es presenta una revisió breu d'articles seleccionats que tracten els efectes de l'exercici (mental i físic) en la MA i la MP.

#### ALIMENTACIÓ I FUNCIO CEREBRAL

Recentment s'ha descrit que una restricció calòrica i fer exercici podrien causar una gran quantitat d'efectes sistèmics, com ara de tipus antiinflamatori, una reducció de l'estrès oxidatiu, una estimulació de la plasticitat sinàptica i la inducció de factors neurotròfics de l'encèfal<sup>35, 43</sup>. Això és realment prometedor, ja que l'estrès oxidatiu s'ha considerat durant molt temps com un factor subjacent a l'hora de desencadenar l'aparició de MN<sup>56</sup>. Quant als mecanismes, com que els mitocondris es consideren la font més important d'ERO de les cèl·lules, una restricció alimentària podria reduir-ne directament la formació, mitjançant una reducció de la pèrdua de protons<sup>40, 21</sup>. En canvi, una alimentació amb un alt contingut de grasses pot fer que s'activin i s'expressin certs factors de transcripció, com NF-kappa B i d'aquesta manera es produeixi inflamació<sup>55</sup>, la qual pot fer que hi hagi un augment d'estrès cel·lular. El dany que causen els radicals lliures també és la base de les malalties relacionades amb l'edat<sup>28, 88</sup>. Aquest dany provocat per l'exposició a aquest tipus de radicals durant la vida, concretament a les ERO formades a partir dels mitocondris<sup>11</sup>, pot millorar-se mitjançant una sèrie de sistemes antioxidants que actuen a nivell cel·lular per tal de protegir la integritat de les biomolècules davant el dany oxidatiu. Es van coneixent dades, que provenen tant d'estudis *in vitro* com *in vivo*, que mostren que un augment de la despesa energètica (consum d'ATP) i una restricció alimentària (calòrica) podrien tenir efectes avantatjats en els sistemes corporals, fet que principalment es produeix gràcies a la millora de sistemes antioxidants i factors de creixement sobrerregulats (BDNF i NGF), així com proteïnes citoprotectors<sup>50, 43</sup>. Com a conseqüència, aquests mecanismes moleculars funcionen per tal de reforçar l'eficàcia de la neutralització dels radicals lliures i així reduir el factor de risc del grau d'oxidació relacionat amb l'edat i de patir malalties.

En un altre punt, es tracta el fet que una restricció calòrica també podria fer que hi hagués neurogènesi en els adults, i així prevenir la MA<sup>54</sup>, tot i que el mecanisme neurobiològic encara no es coneix. Seguir una dieta rica en àcids grassos omega 3 també pot ajudar a la funció cerebral<sup>85, 89</sup>. En resum, mentre es protegeix l'organisme contra l'envelliment i la neurodegeneració potser es produeix hormesi<sup>37, 63, 64</sup>.

## PERSPECTIVES PER A LA RECERCA

Si algú dissenyés una anàlisi de sang com a cribratge per a detectar certs biomarcadors que poguessin predir la possibilitat de desenvolupar la MA i la MP, seria quelcom que valdria molt la pena i, de fet, cada cop hi ha més interès a intentar-ho <sup>74</sup>. Com a conclusió, en aquest text plantegem que hi ha moltes coincidències en els mecanismes que porten a la MA i la MP i les possibles estratègies per combatre-les (Figura 2). En aquest article de revisió, es considera que practicar exercici i fer una restricció alimentària (calòrica) podrien ser el camí que cal seguir.

## AGRAÏMENTS

Els autors han estat finançats pel *Biomedical Research Council* de Singapur amb una subvenció per a la recerca (04/1/21/19/335). També voldríem donar les gràcies al Dr. Karthik Harve (Departament d'anatomia, NUS) per fer una correcció de proves d'aquest document original.

**Declaració de conflicte d'interessos:** Els autors declaren que la recerca s'ha dut a terme sense tenir cap relació financera o comercial que pogués ser un conflicte d'interès potencial.

- **FIGURES I TAULES DEL TEXT**

---

**TAULA 1| Diferències i semblances entre la MA i la MP.**

---

**MA**

**MP**

---

**DIFERÈNCIES**

- |  |  |
|--|--|
| • Trastorn de demència.  | • Trastorn del moviment.   |
| • Cabdells i plaques formats per tau i A $\beta$ , respectivament.                 | • Cossos de Lewy formats per $\alpha$ -sinucleïna i ubiquitina.  |
| • Mutacions genètiques en <i>APP</i> , <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> i <i>ApoE</i> . | • Mutacions genètiques en <i>\alpha</i> -sinucleïna, <i>Parkin</i> , <i>PINK1</i> , <i>LRRK2</i> i <i>DJ-1</i> . |

## SEMBLANCES

- Presència de proteïnes mal plegades i insolubles.
- Disfunció del transport axonal.
- Estrès oxidatiu provocat pel ferro.
- Deteriorament dels canals de calci dependents de voltatge de tipus L.

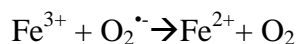
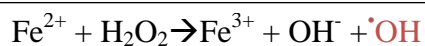
TAULA 2| Selecció d'articles sobre els efectes de l'exercici a l'encèfal (extrets a partir d'una cerca a PubMed: paraules clau – *Alzheimer's, Parkinson's disease, exercise, brain*).

| Malaltia objectiu         | Metodologia (Epidemiologia, revisió, metaanàlisi, etc.) | Implicacions  | Referències                  | Comentaris   |
|---------------------------|---|---|------------------------------|--|
| MP, MA i altres malalties | Revisió de dades biològiques                            | L'exercici podria potenciar respostes neuroregeneratives, neuroadaptatives i neuroprotectores, mitjançant factors neurotròfics. Altres implicacions inclouen la prevenció de la depressió, del declivi cognitiu associat a l'envelliment, i de la MA i la MP. No es coneixen els mecanismes exactes però és possible que incloguin vies metabòliques i neuroquímiques de la medul·la espinal i l'encèfal. | Dishman et al. (2006)        | Els efectes de l'exercici són molt amplis i no es limiten a les malalties neurològiques. L'exercici també pot contrarestar els efectes de l'estrès, mitjançant el sistema nerviós autònom i el neuroendocrí. |
| MA                        | Estudi epidemiològic                                    | Els adults amb la memòria subjectiva deteriorada (en risc de patir la MA), mostren una petita millora en la cognició  | Lautenschlager et al. (2008) | Aquest és un dels pocs assajos clínics aleatoritzats. Com a dada important, els  |

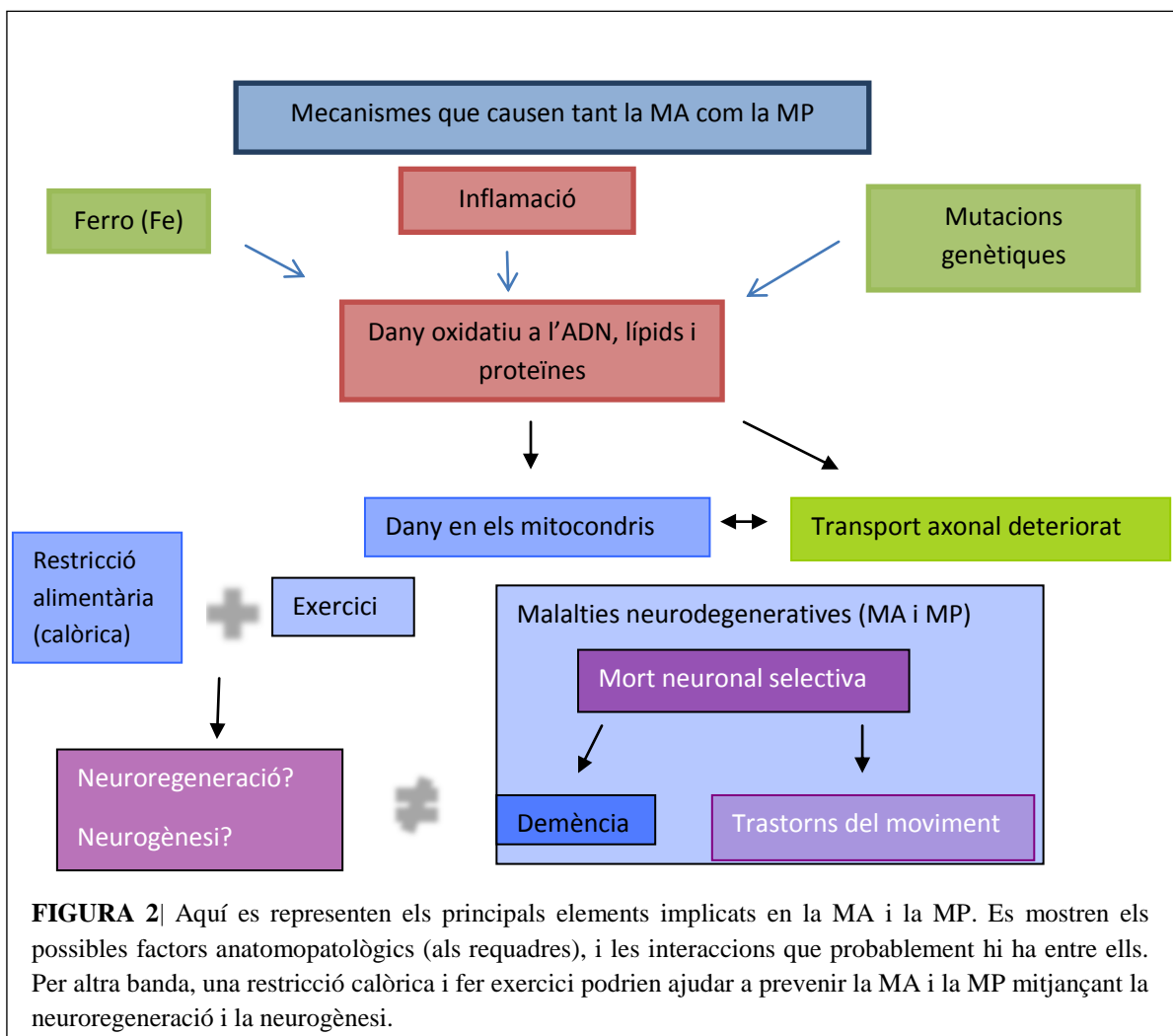
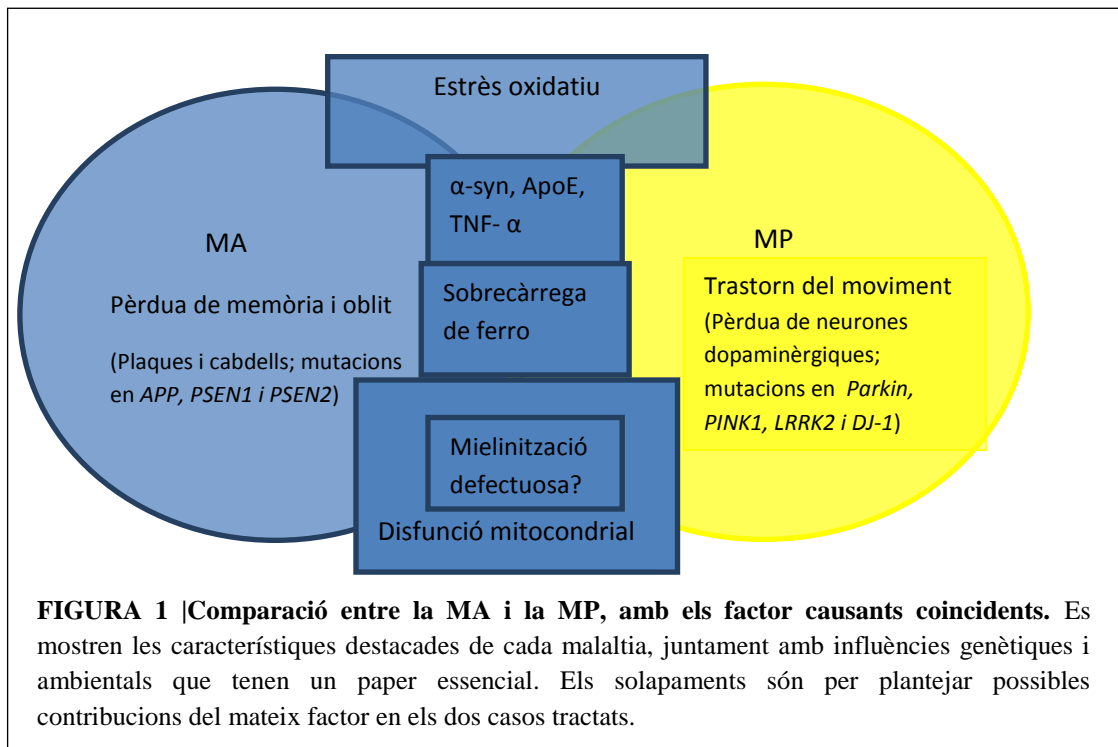


|          |  |   |                             |  |
|----------|--|---|-----------------------------|--|
|          |  | durant 18 mesos, després d'haver seguit un programa d'activitat física de 24 setmanes.  |                             | investigadors desconeixien a quin grup de tractament s'havia assignat cada pacient d'aquest estudi.  |
| MA       | Epidemiologia i revisió de metaanàlisi | L'exercici podria millorar la funció cognitiva dels pacients ancians que pateixen la MA. Això podria alterar els hàbits que regeixen un estil de vida, com ara l'alimentació, l'activitat cognitiva i la física, en combatre la MA.           | Rolland et al. (2007, 2008) | En l'estudi de Rolland et al. (2007), amb aquest assaig clínic aleatoritzat, els autors van arribar a la conclusió que l'exercici va ajudar a alentir la reducció de la puntuació de les activitats de la vida diària (AVD). Van recomanar seguir un programa d'exercici simple de fins una hora de durada dos cops per setmana. |
| Demència | Estudi epidemiològic                   | En aquest estudi prospectiu es va descriure que els ancians que adquireixen hàbits esportius (físics) i de lectura (mentals) redueixen el risc de demència un 25 %, durant un període de 15 anys.   | Le Godd et al. (2009)       | Els autors van concloure que un estil de vida actiu podria, realment, prevenir la demència. Aquest article està escrit en francès.   |
| MP       | Revisió de metaanàlisi                 | L'exercici enfortidor és beneficiós pels pacients amb la MP. Ajudarà a millorar les funcions de les activitats de la vida diària (AVD), com ara l'equilibri i els moviments. Concretament, l'estat dels músculs i dels ossos també millorarà. | Falvo et al. (2008)         | Es recomana que l'exercici de resistència s'inclouï en els mètodes de tractament dels pacients amb la MP.  |

|         |                       |   |                       |  |
|---------|-----------------------|---|-----------------------|--|
| MP      | Revisió i metaanàlisi | L'exercici ajuda a millorar el funcionament físic, la qualitat de vida relacionada amb la salut, la força, l'equilibri i la marxa dels pacients amb la MP.  | Goodwin et al. (2008) | Es destaca, raonablement, que no hi ha un consens pel que fa als paràmetres de l'exercici (quantitat, tipus d'exercicis, etc.) en els diferents estadis de la malaltia.                                |
| MP      | Revisió               | L'exercici va fer que hi hagués millores en la realització d'activitats d'estabilitat postural i equilibri en pacients amb la MP. Tot i així, la intensitat i l'abast òptims de l'exercici (quantitat, tipus d'activitats) en els diferents estadis de la malaltia encara no són clars. | Dibble et al. (2009)  | Cal que es facin estudis de més llarg termini per tal d'investigar si els beneficis relacionats amb l'exercici es conserven de manera prolongada.  |
| MA i MP | Revisió               | L'exercici podria reduir el risc de patir trastorns neurològics associats a l'edat, com ara la MA i la MP. No obstant això, encara no es coneixen bé els mecanismes subjacents a aquests efectes avantatjosos.  | Garraux (2008)        | Cal dur a terme més recerca científica per tal d'aclarir quins són els mecanismes mitjançant els quals l'exercici influeix en el cervell quan aquest envulleix. Aquest article està escrit en francès. |



**REQUADRE 1** | Reacció de Fenton: Consisteix en la conversió del ferro (II) ( $\text{Fe}^{2+}$ ) a ferro (III) ( $\text{Fe}^{3+}$ ) mitjançant la reacció amb el peròxid d'hidrogen ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). El radical hidroxil ( $\text{OH}$ ) es forma com a subproducte. A més, amb la presència de l'anió superòxid ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), el  $\text{Fe}^{3+}$  pot tornar a convertir-se en  $\text{Fe}^{2+}$ , el qual alhora pot formar part d'un altre cicle de reacció amb el  $\text{H}_2\text{O}_2$  per tal de produir més  $\text{OH}$ . A part d'això, el grup  $\text{OH}$  podria formar-se mitjançant la reacció entre el  $\text{H}_2\text{O}_2$  i el  $\text{O}_2$ .



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Avitzur, O. Your brain: use it or lose it. *Consum. Rep.* 2009 octubre; 74: 12.
2. Aberg, E., Perlmann, T., Olson, L., Brene, S. Running increases neurogenesis without retinoic acid receptor activation in the adult mouse dentate gyrus. *Hippocampus.* 2008 agost; 18: 785-792.
3. Agorogiannis, E. I., Agoroginnis, G. I., Papadimitriou, A. Hadjigorgiou, G. M. Protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Neuropatho. Appl. Neurobiol.* 2004 juny; 30(3): 215-224.

**NOTA DE LA TRADUCTORA:** S'han traduït les tres primeres referències segons la norma Vancouver, ja que en algun cas es pot demanar al traductor que adapti la bibliografia segons els criteris de la revista o font en què es publicarà l'article. La resta no s'han traduït per qüestions pràctiques i es poden consultar a l'annex del treball. Cal dir que la bibliografia del text original s'ha numerat, i d'aquesta manera a la traducció s'hi fa referència mitjançant números per facilitar la lectura.

### 3. COMENTARI DE LA TRADUCCIÓ

A l'hora de traduir un text científic cal tenir en compte diversos aspectes per aconseguir una bona traducció i el mateix resultat que el text original, com ara l'estil de la redacció, la terminologia emprada i les estructures gramaticals, entre altres. No oblidem que l'objectiu principal del traductor és traslladar cap a una nova llengua els coneixements sobre un tema específic i sobretot assegurar-ne la comprensió. A continuació, es tracten els aspectes acabats de mencionar i es mostren diferents exemples del text, acompanyats de la manera com s'han resolt.

#### 3.1. CALCS DE L'ANGLÈS

Un dels elements més importants quan es tradueix des de qualsevol llengua és evitar l'ús de calcs (ja sigui de termes o d'estructures gramaticals), ja que fan que la llengua no sigui natural i alguns conceptes poden interpretar-se de manera errònia; a més, evidencien que es tracta d'una traducció poc cuidada. Aquí se'n mostren alguns exemples:

(1) *A high fat diet is capable of inducing the activation and expression of certain transcription factors, and hence inflammation which may lead to increased cellular stress* → [...] inflamació, la qual pot fer que hi hagi un augment d'estrès cel·lular.

En aquesta oració, s'ha d'evitar calcar l'estructura i, per tant, no posarem 'un estrès cel·lular augmentat', ja que no és una estructura pròpia del català.

(2) *Exercise could improve cognitive function in the aged and AD patients* → L'exercici podria millorar la funció cognitiva dels pacients ancians que pateixen la MA.

Utilitzar la mateixa estructura pot fer que l'oració no s'interpreti correctament; pot semblar que parli de persones ancianes o bé d'altres que tenen la MA, i en aquest cas els pacients tenen les dues característiques.

(3) *Lewy bodies which are largely composed of aggregated proteins* → Cossos de Lewy, que estan formats, majoritàriament, d'agregats de proteïnes.

He optat per parlar 'd'agregats de proteïnes', i no utilitzar l'estructura 'proteïnes agregades', perquè la primera és més pròpia del llenguatge de l'àmbit en què ens trobem.

A continuació, veiem un recull de paraules del text que solen utilitzar-se en articles de l'àmbit científic i que sovint es tradueixen de manera directa cap al català, a més d'alguns mots del llenguatge general que també considero que cal tenir en compte. Tot i que això no implicaria un error de sentit en tots els exemples, aquí es proposa una equivalència més adient i genuïna. S'ha tingut en compte el context en què apareixen i, per tant, alguns termes poden tenir altres opcions de traducció.

- |   |   |
|---|---|
| (4) <i>Elevated level</i> → Un nivell alt | (10) <i>Ability</i> → Capacitat                 |
| (5) <i>Various sources</i> → Diferents    | (11) <i>Familial form</i> → De tipus hereditari |
| (6) <i>To promote</i> → Potenciar         | (12) <i>To suggest</i> → Plantejar, proposar    |
| (7) <i>Behavioural</i> → Conductual       | (13) <i>Normal</i> → En condicions normals      |
| (8) <i>Body</i> → Organisme               | (14) <i>Typical</i> → Que és característic      |
| (9) <i>Diet</i> → Alimentació             | (15) <i>Use of NSAID</i> → Administració d'AINE |

(16) *Muskuloeskeletal system* → Aparell locomotor

(17) *Autonomic system* → Sistema nerviós autònom

(18) *Secondary* → Que és conseqüència d'un altre fet

(19) *Compromised axonal transport* → Deteriorat, afectat

(20) *The second most common neurodegenerative disorder* → El segon més freqüent

(21) *Mutations in genes, including Parkin, PINK1, LRRK2 and DJ-1* → [...] que són *Parkin, PINK1, LRRK2* i *DJ-1*.

L'estructura 'incloent' no és idiomàtica en català, per tant cal buscar equivalents segons cada cas. Aquí, per exemple, s'esmenten tots els gens als quals es fa referència.

(22) *Common mutations can be found for both AD and PD* → Mutacions que es troben tant en la MA com en la MP.

Utilitzar 'comú' en aquest cas podria interpretar-se de manera errònia, ja que aquest mot també té el sentit d' 'habitual'.

- **Preposicions**

Mai hem d'oblidar la importància de les preposicions, ja que en anglès aporten molt significat a l'oració i, per tant, poden modificar-ne tot el sentit. Així doncs, no sempre poden traduir-se de manera directa, sinó que l'equivalent dependrà del conjunt de la frase. Vegem-ne uns exemples:

(23) *Metabolic and neurochemical pathways in the spinal cord and brain* →

Vies metabòliques i neuroquímiques de la medul·la espinal i l'encèfal.

(24) *Tangles that build up within the cell* → Cabdells que es formen a l'interior de les cèl·lules.

(25) *This frequently translates into impairment of gait and movements* → Aquest fet habitualment implica un deteriorament de la marxa i dels moviments.

(26) *Oxidative stress contributed by iron or from A $\beta$  plaque* → L'estrès oxidatiu generat a partir del ferro o de les plaques d'A $\beta$ .

Veiem que la preposició 'in' designa possessió, localització; per això no utilitzem 'a', sinó 'de' o 'que es troba en'. Tampoc traduirem 'within' per 'a', perquè es perdria el sentit que dona l'anglès. Quant a la preposició 'into', expressa la idea de 'donar lloc a' i, per tant, no s'ha traduït per 'en'. Per altra banda, 'from' indica d'on prové un element, per això s'ha d'evitar traduir-la per 'de'; en aquest cas s'ha utilitzat 'generat a partir de', ja que l'estrès oxidatiu no és un element que provingui de les plaques o el Fe, sinó que aquests elements fan que n'hi hagi.

Aquestes oracions també ens serveixen a tall d'exemple per fixar-nos que alguns elements escrits en singular (com ara 'the cell' o 'A $\beta$  plaque') s'han traduït en forma de plural, perquè és la forma més adient i natural de redactar-ho en català.

### 3.2. ÚS DE SIGLES

Un altre element destacat d'aquest tipus de textos és el fet d'utilitzar sigles per referir-se a diferents conceptes (ja siguin malalties, substàncies, estudis, etc.). Són útils perquè sovint un terme apareix escrit molts cops o bé perquè se sol designar amb aquesta abreviació. En la traducció, per no crear problemes de comprensió al lector, és recomanable que les sigles es desenvolupin el primer cop que apareixen al text, tal com es recull, per exemple, al *Llibre d'estil de la UPF* (2005). Així doncs, tot i que al text original la majoria no ho estan, a la traducció sí que les he desenvolupat. Per altra banda, s'ha de saber en quins casos es tradueixen o bé es deixen en anglès, i per això cal seguir una coherència durant tot el text i un criteri, que en aquest cas s'ha basat en la freqüència d'ús dins l'àmbit científic. Felix Rodríguez (1990) tracta aquest aspecte i recull diferents punts de vista pel que fa a la traducció d'aquest tipus d'abreviació; en podem extreure que s'acostumen a traduir les sigles de termes que estan introduïts a la llengua meta i que es coneixen amb una designació pròpia o els que tenen un ús més general, no tan restringit de l'àmbit especialitzat. Per altra banda, hi ha sigles que comparteixen un codi comú en les diferents llengües i, d'aquesta manera, es coneixen amb una designació internacional. Tot i que existeixen aquestes indicacions, no sempre es compleixen, ja que al llarg dels anys s'han seguit diferents tendències; per exemple, quant a les substàncies, es parla d'ATP (sigla no traduïda), però també d'ADN (de l'anglès 'DNA'). Tenint això en compte, i aplicant els coneixements adquirits a l'assignatura de traducció científica, vegem com s'han tractat les sigles del text:

Les sigles que designen una malaltia s'han traduït:

(27) AD → MA (malaltia de l'Alzheimer)

(28) ALS → ELA (esclerosi lateral amiotròfica)

(29) NDD → MN (malalties neurodegeneratives)

Cal recordar que, com també es menciona al *Llibre d'estil de la UPF*, en català no s'utilitza cap marca de plural en les sigles (ni duplicant les lletres, ni afegint 's' al final).



Pel que fa a les sigles d'una substància, s'han deixat en anglès:

(30) APP → APP (proteïna precursora amiloide)

(31) TNF- $\alpha$  → TNF- $\alpha$  (factor de necrosi tumoral)

(32) DNA → ADN (àcid desoxiribonucleic)

En aquest cas s'ha traduït perquè es tracta d'unes sigles molt introduïdes a la llengua catalana.

En els casos en què es designa un grup de substàncies, les sigles s'han traduït:

(33) NSAID → AINE (antiinflamatoris no esteroïdals)

(34) ROS → ERO (espècies reactives de l'oxigen)

Altres casos en què s'utilitzen sigles són, per exemple:

(35) CNS → SNC (sistema nerviós central)

S'ha traduït perquè les sigles estan fixades a la llengua catalana.

### 3.3. ESTIL DE LA REDACCIÓ

S'ha de tenir present que l'anglès és una llengua molt sintètica, però, tot i així, amb poques paraules es dona molta informació. Això fa que a l'hora de traduir-la, en aquest cas cap al català, s'hagin de reformular frases o bé afegir-hi algun element per assegurar que s'entén el que es vol dir o simplement per aconseguir una llengua més natural i cohesionar la redacció. Per exemplificar-ho, vegem algunes frases extretes del text i de quina manera s'han traduït. En totes elles he optat per explicar bé allò que es vol dir, prioritzant la comprensió del lector.

(36) *Tau-pathologies* → Lesions anatomopatològiques associades a la proteïna tau.

(37) *Working mechanisms of exercise in the aging brain* → Mecanismes mitjançant els quals l'exercici influeix en el cervell quan aquest envelleix.

(38) *Lower testosterone* → Un nivell baix de testosterona.

(39) *Soluble A $\beta$  is at least 5 times higher in AD patients* → En pacients amb la MA, es veu una concentració d'A $\beta$  soluble com a mínim 5 vegades més alta.

(40) *It may also maintain cerebral blood flow* → També permet que hi hagi una bona irrigació cerebral.

(41) *Increased energy expenditure and dietary restriction could exert beneficial effects on bodily systems, working primarily through improved antioxidant systems* → [...] fet que principalment es produeix gràcies a la millora de sistemes antioxidants.

Per poder reformular l'oració, en aquest cas calia entendre a què feia referència el gerundi, ja que pot semblar que aquest només complementi 'bodily systems' i no tota l'oració.

Per altra banda, també cal fixar-se en l'ordre dels elements d'algunes oracions per interpretar-les de manera correcta, sobretot pel que fa als adjectius o elements que complementen noms. Per exemplificar-ho, tenim els casos següents:

(42) *Hyper-phosphorylated microtubule-associated tau protein* → La proteïna tau, que està associada a microtúbuls hiperfosforilats.

(43) *Exercise induced growth hormone changes may play a role in promoting neuroregeneration* → Canvis en l'hormona de creixement provocats per l'exercici.

Aquí, l'element que es relaciona amb l'exercici són els canvis en l'hormona, i no aquesta última per sí sola.

(44) *Emotion, learning and memory processing skills* → Capacitats de processament de l'emoció, aprenentatge i memòria.

En aquestes frases calia entendre bé la relació de sentit entre els diferents elements per poder veure a quin nom fan referència els adjectius o, en el cas del tercer exemple, entendre si el nom té un o més complements. Aquest tipus d'oracions són de les que poden causar més dificultats, ja que, com bé sabem, l'ordre dels elements oracionals no és el mateix en català que en anglès i aquesta llengua prescindeix de preposicions i marques de gènere i nombre, les quals ajuden a relacionar els elements de l'oració.

- **Gerundis i pronoms**

Un dels altres elements que s'han de cuidar pel que fa a l'estil de la redacció és evitar les estructures que no són pròpies de la llengua meta; un cas important són els gerundis, que s'utilitzen molt en els textos anglesos. Una possible opció és traduir-los per substantius, per tant:

(45) *Dietary restriction would directly reduce the generation of it by minimizing proton leakage* → [...] Una restricció alimentària podria reduir-ne directament la formació mitjançant una reducció de la pèrdua de protons.

Aquest exemple també ens permet veure que el pronom 'it' (que aquí es refereix a les ERO) no s'ha traduït pel pronom demostratiu 'aquest', el qual es desaconsella en català, sinó que s'ha utilitzat un pronom feble equivalent.

- **Registre del text**

En qualsevol traducció, cal adaptar-se al registre i estil que requereix el text, que en aquest cas ha de ser formal i, per tant, això s'ha de tenir en compte quan escollim entre diferents termes vàlids. També influenciarà a l'hora de conservar o substituir certes expressions del text original. Per exemplificar-ho:

(46) *Autonomic dysfunction* → Disautonomia

Podem utilitzar mots formats amb prefixos que aportin el mateix significat; en aquest cas 'dis-' implica 'que hi ha una anomalia'.

(47) *Bradykinesia, rigidity, and postural instability with accompanying dementia* → La bradicinèsia, la rigidesa i la inestabilitat postural, que cursen amb demència.

Aquí, s'ha optat per 'cursar amb', perquè té un registre més alt i, per tant, és més adient que altres formes com ara 'juntament amb'.

(48) *This trend [...] may inevitably set the stage for an explosion in NDD* → Aquesta tendència pot fer que hi hagi un gran augment de MN.

(49) *There is no single magic remedy to tackle this problem* → No existeix cap cura miraculosa per tal d'afrontar aquest problema.

En les dues últimes oracions, veiem expressions que serien pròpies de textos amb un registre menys formal, així que he optat per neutralitzar-les.

(50) *Genetic, histopathology and/or behavioral traits* → Trets genètics, histopatològics, o conductals, en qualsevol combinació.

Aquesta forma es desaconsella, ja que la preposició ‘o’ no és exclouent com en anglès, així doncs s’ha desenvolupat el sentit que hi aporta. A més, la barra inclinada té un ús més restringit en català, per això totes les que apareixen al text amb funció de preposició (com ara, AD/PD), també s’han substituït.

(51) *Biomarker* → Biomarcador (contra ‘marcador biològic’)

En aquest cas, els dos conceptes són correctes però si ens fixem en la seva freqüència d’ús optarem pel primer. Navarro (2005), per exemple, recomana l’ús d’aquest equivalent. Cal adaptar-se a les expressions que s’utilitzen més dins l’àmbit que tractem, encara que hi hagi altres opcions que també es considerin correctes.

### 3.4. TIPOGRAFIA

Un altre aspecte que no s’ha d’oblidar és l’ús d’elements tipogràfics. Concretament, en aquest text s’ha utilitzat la cursiva per tal de destacar dos aspectes diferents. En primer lloc, a l’hora d’escriure el nom dels gens (i així diferenciar-los de la proteïna que codifiquen); s’ha utilitzat aquesta marca tant si els noms estan desenvolupats com si estan abreviats, i així es segueix el mateix criteri. Per altra banda, també s’ha emprat la cursiva per marcar els llatínismes o anglicismes. Així doncs, al text trobem exemples com ara *Parkin* i *in vitro*.

### 3.5. ERRORS DEL TEXT ORIGINAL

En el text original s'han trobat dos errors que podien causar problemes de comprensió i que, per tant, calia resoldre; són els següents:

(52) *Exercice helped to reduce activites of daily living (ADL) score* → L'exercici va ajudar a alentir la reducció de la puntuació de les activitats de la vida diària (AVD).

Les AVD són aquelles activitats que es relacionen amb l'acompliment de tasques quotidianes que permeten que una persona visqui amb una certa independència (com la cura personal, activitats domèstiques bàsiques, mobilitat, etc.). S'utilitzen com a paràmetre per valorar si un individu és o no dependent. Com més baixa és la puntuació, més dependent és la persona. Així doncs, qualsevol pacient d'Alzheimer té menys puntuació a mesura que la malaltia avança, i el que fa l'exercici és que aquesta reducció sigui més lenta. En el text original, doncs, hi ha una incoherència de sentit, ja que l'exercici no ajuda a reduir la puntuació (fet que seria negatiu), sinó a que la reducció s'alenteixi.

(53) *Emerging evidences, both in in vitro and in vitro studies have shown that [...]* → Es van coneixent dades, que provenen tant d'estudis *in vitro* com *in vivo*, que mostren [...].

Veiem que es repeteix el terme 'in vitro' per designar dos tipus d'estudis diferents. El segon es tracta d'un estudi *in vivo*, ja que per dur-lo a terme es canvia l'alimentació d'un grup d'animals.

Per comprovar aquests errors i solucionar-los, es van consultar els articles als qual es fa referència per entendre el que realment es volia dir. Amb això veiem que el traductor s'ha d'assegurar que allò que es diu al text és correcte i arreglar-ho perquè l'error no aparegui també a la traducció. A més, cal valorar la importància de les referències bibliogràfiques, ja que així es pot consultar el que apareix al text per tenir-ne una idea molt més detallada.

Per altra banda, cal recordar que també és feina del traductor fer més entenedor algun aspecte que cregui que pot causar incomprensió, sigui o no un error, sempre que estigui segur que fent-ho no traeix allò que es vol dir al text original. És el cas de la figura 1 de l'article:

(54) *Plaques and Tangles: APP, PSEN1, PSEN2* → Plaques i cabdells; mutacions en *APP, PSEN1* i *PSEN2*.

A l'hora de traduir els elements separats per dos punts de dins els parèntesis, vaig pensar que un lector que no és expert en el tema i només es miri la figura com a resum del text podria interpretar malament la relació de sentit que hi ha entre ells; sovint els dos punts introdueixen exemples, i per això els he substituït, a més d'afegir-hi el mot 'mutacions' per fer-ho del tot entenedor.

Finalment, al final de l'apartat '*exercising to prevent AD/PD*' podem llegir l'oració '*the following section presents a non-exhaustive review of selected literatures on the effects of exercise (mental and physical) on AD and PD*'. L'apartat que hi ha a continuació se centra en els efectes d'una restricció alimentària i l'oració esmentada més aviat parla del que apareix a la taula 2, que es troba a la pàgina anterior; per tant, l'oració s'ha de modificar tenint en compte la posició que tindrà la taula dins el text.

### 3.6. GLOSSARI

En aquest subapartat, es recullen alguns termes extrets del text que poden suposar alguna dificultat al traductor o bé tenen interès a l'hora de traduir un text científic, ja sigui perquè poden tenir diferents traduccions segons el context o bé perquè no són traduccions directes. Amb aquest glossari es posa de manifest que el tipus de terminologia emprada en aquest camp ha de ser molt precisa i adequada en cada cas. Pel que fa a les fonts consultades, cal esmentar que en els casos en què l'obra és en castellà, després s'ha fet una segona consulta per tal d'obtenir l'equivalent català.

|  |
|--|
| <b>1) BASIC SCIENCE —————&gt; CIÈNCIA FONAMENTAL</b>   |
| <p><b>CONTEXT:</b><br/>It is also our intention to cover NDD in a broad sense, in the context of <b>basic</b> and clinical sciences.</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b><br/>És aquella que es du a terme amb l'objectiu de tenir-ne més coneixements, sense un fi pràctic immediat. En traduir aquest concepte s'ha de prioritzar l'adjectiu 'fonamental' per davant de 'bàsica o teòrica', els quals solen entendre's com a sinònims.<br/>La ciència aplicada n'és el terme oposat.</p> <p><b>Font:</b> (11)</p>   |
| <b>2) BLINDED —————&gt; ASSAIG AMB CEGAMENT</b> (Els investigadors desconeixien a quin grup de tractament s'havia assignat cada pacient de l'estudi).  |
| <p><b>CONTEXT:</b><br/>Importantly, the experimenters were <b>blinded</b> to the study.</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b><br/>Aquí s'utilitza un terme general que en el camp científic adquireix un sentit molt específic; per tant, és un exemple de la terminologia emprada als textos especialitzats. En cas que s'opti per explicar el terme a l'hora de traduir-lo, no s'ha de confondre quina és la informació que es desconeix, i també tenir en compte que hi ha tres graus diferents de cegament, segons qui la desconeix (pacients, investigador, avaluador).</p> <p><b>FONT:</b> (3)</p> |

3) **BRAIN** → **CERVELL O ENCÈFAL**

**CONTEXT:**

The classical lesion occurs in the **brain** region called Substantia Nigra pars compacta.

**JUSTIFICACIÓ:**

El mot 'brain' no sempre es tradueix d'una manera apropiada, ja que en anglès s'utilitza per referir-se al 'cervell' (format pels dos hemisferis cerebrals), però en molts casos també pot emprar-se per designar 'l'encèfal' (és a dir, el conjunt format pel cervell, cerebel i tronc encefàlic). Per tant, sempre caldrà veure quina és la millor solució per ser al més precisos possible en la traducció. En l'exemple, he optat per encèfal, ja que la substància negra es troba en el mesencèfal (situat al tronc encefàlic). En altres casos, com ara 'brain function', parlem de funció cerebral.

**FONT:** (13) , (14)

4) **BREAKDOWN** → **DESCOMPOSICIÓ**

**CONTEXT:**

Typically, in NDD there is myelin **breakdown** in the CNS or PNS.

**JUSTIFICACIÓ:**

La mielina és una substància que envolta els axons de les neurones. En aquest cas parlem de descomposició. Aquest terme es podria traduir per 'desintegració' o 'degradació' en altres contextos, com ara a nivell atòmic o molecular i també és un mot propi d'altres àmbits en què, per exemple, trobem equivalents com 'interrupció' o 'descompensació'.

**FONT:** (5), (14)



5) **BUFFERING** —————> **ACCIÓ TAMPÓ**

**CONTEXT:**

This often leads to severe consequences such as impaired calcium **buffering**.

**JUSTIFICACIÓ:**

Es fa referència al sistema amortidor mitjançant el qual es regula el pH, en aquest cas a través del calci. Evitarem traduir-ho per termes més generals com 'regulació', ja que existeix un terme més concret, i tot i que l'anglicisme 'buffer' està molt estès, caldria prioritzar els equivalents catalans.

**FONT:** (6), (14)

6) **CLINICAL MANIFESTATION** —————> **SIGNE CLÍNIC**

**CONTEXT:**

In terms of **clinical manifestations**, AD affects the mental faculty of a patient with severe consequences.

**JUSTIFICACIÓ:**

Es tracta de les manifestacions objectives d'una malaltia, que es poden mesurar i són perceptibles per un observador; el mot que designa aquest concepte és 'signe'. Traduir-ho directament per 'manifestació clínica' es consideraria un calc. Per altra banda, s'ha de recordar que el terme 'síntoma' es diferencia de 'signe' pel fet que el primer és un element subjectiu, és a dir, que el percep el pacient.

**FONT:** (6)

7) **COMMUNITY** —————> **ÀMBIT EXTRAHOSPITALARI**

**CONTEXT:**

There are still many gaps to be filled between biological findings and translating that understanding to situations in the clinic and **community**.

**JUSTIFICACIÓ:**

El terme s'usa per designar allò que es troba fora de l'àmbit clínic. He optat per la traducció més transparent per assegurar la comprensió del concepte, ja que el calc 'comunitat' en català pot donar la idea d'un grup tancat d'individus.

**FONT:** (14)

8) **DISORDER** → **TRASTORN**

**CONTEXT:**

Alzheimer's disease is a progressive neurological **disorder** of broad etiology with a strong genetic influence.

**JUSTIFICACIÓ:**

Tot i que el terme 'desordre' s'utilitza molt en les ciències de la salut per referir-se a una alteració morbosa de l'organisme, es considera un calc que s'ha d'evitar, ja que aquesta significat apareix al *Diccionari enciclopèdic de medicina* a l'entrada de 'trastorn'. Per altra banda, el mot 'trastorn' també pot ser l'equivalent del terme anglès 'condition'.

**FONT:** (14), (6)

9) **DRUG** → **FÀRMAC**

**CONTEXT:**

The use of non-steroidal anti-inflammatory **drugs** (NSAID) to reduce exceedingly high level of age-related neuroinflammation has been undertaken.

**JUSTIFICACIÓ:**

El terme anglès 'drug' és molt general i s'utilitza per designar diferents conceptes, que poden ser 'fàrmac, substància, medicament o droga' (aquest últim per fer referència a les drogues d'addició o estupefaents); veiem, per tant, que té diferents sentits. És per això que en català cal ser més precís i veure quina és la traducció més adient segons el context. Concretament en el cas del text, es parla d'un grup de fàrmacs.

**FONT:** (1), (14)

|   |
|---|
| <b>10) EARLY → PRECOÇ</b>   |
| <p><b>CONTEXT:</b></p> <p>The disease primarily affects the aged population above the age of 65 in the USA, although there are instances for <b>early</b> onset.</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b></p> <p>En aquest cas concret, s'ha traduït per 'precoç' perquè l'adjectiu designa l'aparició de la malaltia en persones no ancianes i, per tant, abans del que es considera habitual. Aquest adjectiu també es tradueix per 'precoç' quan fa referència a la detecció o tractament d'una malaltia (en aquest cas té un valor positiu). En altres contextos, 'early' pot traduir-se per 'inicial' o 'prematur', aquest últim amb una connotació negativa.</p> <p><b>FONT:</b> (3), (14)</p> |
| <b>11) ENERGY EXPENDITURE → DESPESA ENERGÈTICA</b>  |
| <p><b>CONTEXT:</b></p> <p>Emerging evidences, [...] have shown that increased <b>energy expenditure</b> (ATP usage) and dietary (calorie) restriction could exert beneficial effects [...].</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b></p> <p>Es tracta d'un terme en què cal ser precís per ser fidels a l'original. La despesa energètica és la relació entre el consum d'energia i l'energia necessària per l'organisme. Per tant, no ho traduirem per 'consum d'energia'.</p> <p><b>FONT:</b> (21)</p>   |
| <b>12) EVIDENCE → PROVA, DADA OBJECTIVA</b>   |
| <p><b>CONTEXT:</b></p> <p>There is substantial <b>evidence</b> suggesting the positive role of exercise towards slowing the progression of PD.</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b></p> <p>En anglès, 'evidence' fa referència a una informació que ha estat provada, confirmada, realitzant anàlisis, estudis, etc. 'Evidència' és un calc que no aporta el mateix sentit en català i, per això, cal substituir-lo per conservar el significat que volem donar.</p> <p><b>FONT:</b> (14)</p>  |

13) FAMILY HISTORY —————> ANTECEDENTS FAMILIARS

**CONTEXT:**

This inevitably leads to problems with diagnosis, as subjective **family history** profiling, [...] is not the optimal approach.

**JUSTIFICACIÓ:**

En el camp mèdic, parlem d'antecedents familiars per referir-nos a si els ascendents d'un pacient han patit una malaltia, etc. Cal evitar 'història familiar', ja que és una traducció directa que no s'utilitza en el context en què ens trobem.

**FONT:** (4)

14) FINDINGS —————> RESULTATS

**CONTEXT:**

It is exemplified by the positive immuno-staining of brain samples of PD and AD patients for alpha-synuclein, although the **findings** in the latter are an exception.

**JUSTIFICACIÓ:**

Es tracta de les dades obtingudes o fets observats després de fer un estudi, prova, etc. Dins l'estructura d'un article de recerca científica, és la part en què es presenta aquesta informació. D'aquesta manera, no hem de traduir-ho per altres equivalents, com ara 'descobriments'.

**FONT:** (3), (14)

15) MANAGEMENT —————> TRACTAMENT

**CONTEXT:**

There is therefore an urgent need to further research into the molecular pathogenesis, histological differentiation, and clinical **management** of NDD.

**JUSTIFICACIÓ:**

En l'àmbit de les ciències mèdiques, 'management' s'entén com el tractament que reben els pacients, la conducta a seguir amb una persona que pateix una malaltia. Per tant, no utilitzarem el mot 'gestió', el qual pot ser un equivalent adient en altres contextos.

**FONT:** (6), (14)

|   |
|---|
| <b>16) NEUROPROTECTIVE FACTOR —————&gt; FACTOR NEUOTRÒFIC</b>   |
| <p><b>CONTEXT:</b></p> <p>Caloric restriction and exercise could result in a myraid of systemic effects, including anti-inflammatory [...] and induction of <b>neuroprotective factors</b> in the brain.</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b></p> <p>Són un grup de proteïnes que afavoreixen la supervivència de les neurones. Formen part d'una família de factors de creixement capaços d'unir-se a receptors de determinades cèl·lules per estimular-ne la supervivència, creixement o diferenciació. Calia entendre de quina substància es tractava i de quina era la seva funció per tal de trobar un equivalent correcte, ja que hi ha termes similars que designen altres substàncies.</p> <p><b>FONT:</b> (7)</p> |
| <b>17) OUTCOME —————&gt; CRITERI DE VALORACIÓ</b>   |
| <p><b>CONTEXT:</b></p> <p>There is still no standardization for optimal <b>outcomes</b>, such as duration of exercise [...]</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b></p> <p>En un assaig clínic, són els paràmetres que es tenen en compte per valorar els efectes d'una intervenció terapèutica. Cal fixar-se en el context d'ús per no confondre-ho amb 'resultats', que es l'altra possible traducció del terme.</p> <p><b>FONT:</b> (8)</p>  |
| <b>18) PATHOLOGY —————&gt; ANATOMOPATOLOGIA</b>   |
| <p><b>CONTEXT:</b></p> <p>In terms of <b>pathology</b>, the classical lesion occurs in the brain region called SNpc.</p> <p><b>JUSTIFICACIÓ:</b></p> <p>Cal allunyar-se de l'anglès, ja que en català es parla d'anatomopatologia o d'anatomia patològica (que és la ciència que estudia les alteracions morfològiques o lesions dels òrgans malalts). Per altra banda, 'patologia' s'entén com la branca de la medicina que estudia les malalties. En un altre context, 'pathology' també podria traduir-se per 'malaltia'.</p> <p><b>FONT:</b> (3), (14)</p>  |

19) PROGRESSION —————> PROGRESSIÓ

**CONTEXT:**

There is substantial evidence suggesting the positive role of exercise toward slowing the **progression** of PD.

**JUSTIFICACIÓ:**

En aquest cas, s'ha traduït de manera directa per 'progressió', ja que s'entén que la malaltia va endavant, que evoluciona de manera negativa. No he optat pels equivalents 'curs' o 'evolució' (de l'anglès 'course' i 'evolution') perquè són termes més generals que no tenen connotació ni negativa ni positiva.

Com a dada complementària, dir que en oposició a 'progressió', el terme que implicaria una millora en la malaltia és 'remissió' (de l'anglès 'remission').

**FONT:** (14), (3), (6)

20) RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL —————> ASSAIG CLÍNIC ALEATORITZAT

**CONTEXT:**

The authors concluded in this **randomized, controlled trial** that exercise helped to reduce activities of daily living (ADL) score.

**JUSTIFICACIÓ:**

En l'àmbit científic, el mot 'assaig' pot entendre's amb el sentit de 'prova' o d' 'estudi'. En aquest cas, 'assaig clínic' designa un estudi clínic que es fa per avaluar l'eficàcia d'una intervenció i en què l'investigador controla les condicions en què es desenvolupa. En el cas de l'aleatoritzat (i no 'aleatori') l'assignació dels participants als grups d'estudi es fa de manera aleatòria.

Per altra banda, es recomana parlar d'assaig clínic comparatiu (i no 'controlat'), ja que en català el terme 'controlar' no recull el sentit de l'anglès. Ara bé, quan és de tipus aleatoritzat, podem designar-lo prescindint del terme 'comparatiu' ja que, el fet que sigui aleatoritzat ja implica que existeix un grup comparatiu.

**FONT:** (1), (3), (14)

21) TO SCREEN —————> CRIBRAR

**CONTEXT:**

It may be worthwhile if one could design a blood test to **screen** for certain biomarkers which could predict the chances of developing AD and PD.

**JUSTIFICACIÓ:**

Segons el *Termcat*, el cribratge es defineix com “una recerca sistemàtica indiscriminada que s'aplica a un conjunt d'elements per a descobrir els que tenen alguna particularitat específica”. El seu objectiu és detectar problemes de salut abans que es manifestin o s'expressin clínicament, i així poder-ne millorar el pronòstic o la cura. Veiem, doncs, que a l'hora d'escollir l'equivalent d'aquest terme, cal ser precís perquè designi el mateix que l'original.

**FONT:** (1), (3)

22) ANTIOXIDANT STATUS —————> CAPACITAT ANTIOXIDANT

**CONTEXT:**

There is some evidence from animal studies that exercise could help to alter the antioxidant **status** in the brain under certain circumstances.

**JUSTIFICACIÓ:**

El mot ‘status’ fa referència a la situació o estat en què es troba un individu respecte un fet determinat (per exemple, quant al tabaquisme, es pot ser fumador o no fumador), per tant s'entén com una classificació, jerarquia. En el cas del text, però, i tenint en compte el que s'hi explica, fa referència a la capacitat que té el cervell d'eliminar l'excés d'ERO o reparar els danys conseqüents, fet que es potencia amb l'exercici, i per tant, he optat pel terme ‘capacitat’.

**FONT:** (23), (14)

23) UPSTREAM AND DOWNSTREAM →

VIES DE SENYALITZACIÓ

SIGNALING PATHWAYS

DEL PRINCIPI I FINAL DEL PROCÉS

**CONTEXT:**

There is also an urgency to understand the similarities and differences between these two diseases so as to identify the common or different **upstream** and **downstream** signaling pathways.

**JUSTIFICACIÓ:**

‘Upstream’ i ‘downstream’ són paraules del llenguatge general que s'utilitzen en diferents casos per aportar un significat específic, i no només en l'àmbit científic. En cada cas cal entendre quin sentit donen al terme al qual complementen i així trobar una bona traducció. Tenint en compte el context en què apareixen, aquests termes marquen la ubicació de les vies de senyalització de l'aparició i curs de les malalties tractades, és a dir, les que es donen al principi i al final del procés.

Per altra banda, aquests conceptes poden fer referència a altres aspectes, com ara a la cadena d'ADN o ARN, ja que ‘upstream’ es refereix al sentit 5' i ‘downstream’ al 3'; en l'aparell circulatori, al sentit en què va la sang; també pot poden relacionar-se amb factors favorables i desfavorables per tal que es produeixi un fet.

**FONT:** (9), (14), (22)



#### **4. CONCLUSIONS**

Un cop acabat el treball, opino que m'ha servit per veure la gran precisió que es necessita a l'hora de traduir un text de l'àmbit científic i, per tant, qualsevol text de tipus especialitzat, ja que un petit error pot canviar el sentit original. També m'ha fet ser conscient d'aspectes que cal cuidar perquè el text s'adapti d'una manera adequada a la nova llengua, allunyant-se dels cales que evidencien que el text s'ha traduït de manera poc cuidada i que fan que no sigui idiomàtic.

A més, després d'haver elaborat el treball i de tot el procés de traducció i anàlisi, opino que a partir d'ara no cometré l'error d'utilitzar un equivalent sense abans comprovar les altres possibles opcions de traducció, ja que la millor opció sempre pot dependre del context d'ús.

Per altra banda, he pogut valorar la importància dels textos paral·lels i de les obres consultades, ja que ajuden a entendre conceptes que el traductor pot desconèixer, i permeten traduir amb més seguretat un tema en què cal ser molt fidel al text original.

## 5. BIBLIOGRAFIA DEL TREBALL

1. Baños, J., et al. (2005). Normalització de termes en recerca clínica amb medicaments. *Zeitschrift für Katalanistik* 18. 11–29. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [http://www.romanistik.uni-freiburg.de/pusch/zfk/18/03\\_Banos.pdf](http://www.romanistik.uni-freiburg.de/pusch/zfk/18/03_Banos.pdf)
2. Caballeria, A. (2013). *Estudi del procés de neurodegeneració*. Vic: Universitat de Vic. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [http://repositori.uvic.cat/bitstream/handle/10854/2356/trealu\\_a2013\\_caballeria\\_albert\\_estudi.pdf?sequence=1](http://repositori.uvic.cat/bitstream/handle/10854/2356/trealu_a2013_caballeria_albert_estudi.pdf?sequence=1)
3. Centre de terminologia de la llengua catalana. (2014). *Cercaterm*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.termcat.cat/ca/Cercaterm>
4. Clínica Corachan (s. d.). *Revisió mèdica integral dona*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.corachan.com/ca/page.asp?id=264>
5. Clínica Dam. (2011). *Anàlisi de proteïna bàsica de mielina en LCR*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.clinicadam.com/salud/5/003370.html>
6. Diccionaris de l'enciclopèdia. (2013). *Diccionari enciclopèdic de medicina*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.medic.cat/>
7. Drobnic, F., et al. (2013). *L'activitat física millora l'aprenentatge i el rendiment escolar*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [http://issuu.com/hospitalsantjoandedeu/docs/2013\\_05\\_15\\_informe\\_faros\\_07\\_cat/19](http://issuu.com/hospitalsantjoandedeu/docs/2013_05_15_informe_faros_07_cat/19)
8. Fundació Dr. Antoni Esteve. (2002). *Termes de recerca clínica de medicaments*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Recursos/Serveis\\_linguistics/altres\\_recursos\\_terminologics/documents/termes\\_clinmedicam.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Recursos/Serveis_linguistics/altres_recursos_terminologics/documents/termes_clinmedicam.pdf)
9. Gehlert, S., et al.. (2008). Targeting health disparities: a model linking upstream determinants to downstream interventions. *Health affairs (Project Hope)* 27. 339-349. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2494954/?tool=pmcentrez&report=abstract>

10. Gómez, G. (s. d.). *Importància del pèptid precursor de l'amiloide i les presenilines en la malaltia de l'Alzheimer*. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2013/113339/TFG\\_gemmagomezgiro.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2013/113339/TFG_gemmagomezgiro.pdf)
11. Institut d'Estudis Catalans. (1990). *La recerca científica i tecnològica a Catalunya*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://books.google.es/books?id=XEGiCMJ6ThgC&printsec=frontcover&dq=La+recerca+cient%20ADfica+i+tecnol%20B2gica+a+Catalunya&hl=ca&sa=X&ei=e7iBU5WGAYqU0QWS0oCwCw&ved=0CDIQ6AEwAA#v=onepage&q=La%20recerca%20cient%20ADfica%20i%20tecnol%20B2gica%20a%20Catalunya&f=false>
12. Lane, M.A., et al. (1996). Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93. 4159-4164. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC39504/>
13. Muntané, G. (2007). Sinucleïnopaties. *Omnis Cellula* 13.14-20. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://revistes.iec.cat/index.php/OC/article/view/29154/43765>
14. Navarro, F. A. (2005). *Diccionari crític de dudas inglés-español de medicina*. (2a ed.). Madrid: McGraw-Hill. Interamericana.
15. Real Academia Nacional de Medicina. (2012). *Diccionario de términos médicos*. Madrid: Médica Panamericana.
16. Rodríguez, F. (1990). *La traducción de las siglas inglesas*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/19082/1/Felix\\_Rodriguez\\_Traduccion\\_siglas\\_inglesas.pdf](http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/19082/1/Felix_Rodriguez_Traduccion_siglas_inglesas.pdf)
17. Rolland, Y., et al. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year dandomized, controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55. 158-165. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302650>

18. Santpere, G. (2007). La demència. La malaltia de l'Alzheimer. *Omnis cellula* 13.6-13. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000173/00000035.pdf>
19. Susín, S. (2013). *Parkinson. Mitocondris, mutacions i mort neuronal*. Vic: Col·legi Sant Miquel dels Sants. Recuperat 8 de maig de 2014, des de [http://secundaria.uvic.cat/\\_treballs/d1e774d32a987f41208567cc4226b2d51ffa4219\\_Parkinson,%20mitocondris,%20mutacions....pdf](http://secundaria.uvic.cat/_treballs/d1e774d32a987f41208567cc4226b2d51ffa4219_Parkinson,%20mitocondris,%20mutacions....pdf)
20. Universitat Pompeu Fabra. (2005). *Llibre d'estil de la Universitat Pompeu Fabra*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.upf.edu/leupf/>
21. Veronese, C., et al. (2013). Basal energy expenditure measured by indirect calorimetry in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Nutrición Hospitalaria* 28. 142-147. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6152.pdf>
22. Willard, S., et al. (2013). Glutamate, glutamate receptors and downstream signaling pathways. *International Journal of Biological Sciences* 9 (9). 948–959. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805900/>
23. Zamora, R. (2007). *Dietary modulation of plasma antioxidant deficiencies: effect of mediterranean diet*. Recuperat 8 de maig de 2014, des de <http://www.recercat.net/handle/2072/3843?show=full>

**24. Article traduït:**

Ang, ET., et al. (2010). Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2. 1-8. Recuperat 19 de març de 2014, des de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917219/>

## **6. ANNEX: ARTICLE ORIGINAL**



# Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration

Eng-Tat Ang<sup>1</sup>, Yee-Kit Tai<sup>2</sup>, Shun-Qiang Lo<sup>2</sup>, Raymond Seet<sup>3</sup> and Tuck-Wah Soong<sup>2,4\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Anatomy, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

<sup>2</sup> Department of Physiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

<sup>3</sup> Department of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

<sup>4</sup> National Neuroscience Institute, Novena, Singapore

## Edited by:

Massimo Tabaton, University of Genoa, Italy

## Reviewed by:

Gianluigi Zanusso, University of Verona, Italy

Fabrizio Tagliavini, Istituto Neurologico C. Besta, Italy

## \*Correspondence:

Tuck-Wah Soong, Department of Physiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, MD9, 2 Medical Drive, Singapore 117597, Singapore.  
e-mail: phsstw@nus.edu.sg

Currently, there is still no effective therapy for neurodegenerative diseases (NDD) such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) despite intensive research and ongoing clinical trials. Collectively, these diseases account for the bulk of health care burden associated with age-related neurodegenerative disorders. There is therefore an urgent need to further research into the molecular pathogenesis, histological differentiation, and clinical management of NDD. Importantly, there is also an urgency to understand the similarities and differences between these two diseases so as to identify the common or different upstream and downstream signaling pathways. In this review, the role iron play in NDD will be highlighted, as iron is key to a common underlying pathway in the production of oxidative stress. There is increasing evidence to suggest that oxidative stress predisposed cells to undergo damage to DNA, protein and lipid, and as such a common factor involved in the pathogenesis of AD and PD. The challenge then is to minimize elevated and uncontrolled oxidative stress levels while not affecting basal iron metabolism, as iron plays vital roles in sustaining cellular function. However, overload of iron results in increased oxidative stress due to the Fenton reaction. We discuss evidence to suggest that sustained exercise and diet restriction may be ways to slow the rate of neurodegeneration, by perhaps promoting neurogenesis or antioxidant-related pathways. It is also our intention to cover NDD in a broad sense, in the context of basic and clinical sciences to cater for both clinician's and the scientist's needs, and to highlight current research investigating exercise as a therapeutic or preventive measure.

**Keywords: Alzheimer's, Parkinson's, iron, oxidative stress, exercise**

## INTRODUCTION

Neurodegenerative diseases (NDD) in on the rise, as the global population grows older, since aging is a prominent risk factor (Yankner et al., 2008). Needless to say, human's sufferings are considerable, and the associated socioeconomic losses are enormous (Leifer, 2003). It is also reasonably clear that the different NDD (AD/PD) may share some similarities in genetic, histopathology and/or behavioral traits. This inevitably leads to problems with diagnosis, as subjective family history profiling, supported by objective genetic testing is not the optimal approach. To further compound this problem, there is a lack of suitable biomarkers for AD/PD. Even with post-mortem histopathology, there are still many gaps in knowledge that need to be addressed. This is exemplified by the positive immuno-staining of brain samples of PD and AD patients for alpha synuclein ( $\alpha$ -syn) (Crews et al., 2009), although the findings in the latter are an exception, rather than a rule. In addition, genetic profiling without complementary evidence cannot fully clarify the above problem, as common mutations can be found for both AD and PD (Bertoli-Avella et al., 2004).

Prevailing sedentary lifestyle in this modern era has definitely contributed to the increase in age-related problems such as dementia (2009). This trend coupled with overindulgence in food consumption is worrying and may inevitably set the stage for an

explosion in NDD. The effects of exercise and diet on brain function has previously been elaborated on (Gomez-Pinilla, 2008), and may be used as strategies to combat the above problem. The rationale for these shall be discussed later.

With that background, we shall provide below a review for Alzheimer's disease (AD), and Parkinson's disease (PD), the implications of the "Iron hypothesis" and to highlight the efficacy of exercise (mental and physical) and dietary restriction in slowing the progression of these diseases.

## TYPES OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

### ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease is the leading neurodegenerative disease. It is a progressive neurological disorder of broad etiology with a strong genetic influence, and with varied presentation according to age, sex and life style factors (Mattson, 2004). The disease primarily affects the aged population above the age of 65 in the USA (Leifer, 2003), although there are instances of early onset. In Singapore, the demographic profile is as follows: 0.8% amongst the 60- to 64-year-old cohort, to a staggeringly 32.2% amongst individuals above 84 years of age (Ministry of Health, Singapore, 2007). Sporadic form of AD (>90%) arises from a combination of various genetic, behavioral, dietary and environmental factors; hence there is no single magic

remedy to tackle this problem. Inevitably, this presents a significant problem, in view of the extended life expectancies, and rapidly graying populations (Ministry of Health, Singapore, 2007).

In terms of clinical manifestations, AD affects the mental faculty of a patient with severe consequences inclusive of socioeconomic cost (Leifer, 2003). Typically, an AD patient loses normal cognitive function over time, including emotion, learning and memory processing skills (Mattson, 2004), ultimately leading to what is generally termed as “dementia” (Jalbert et al., 2008). In terms of pathology, there is the characteristic accumulation of inter-neuronal “Plaques” and intra-neuronal “Tangles” (Maccioni et al., 2001; Mudher and Lovestone, 2002; Mattson, 2004; Halliwell and Gutteridge, 2007). “Plaques” form when the peptide,  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ), aggregate outside of the neuron, while the “Tangles” that build up within the cell are mainly composed of hyper-phosphorylated microtubule-associated tau protein (Mattson, 2004; Halliwell and Gutteridge, 2007). Although “Plaques and Tangles” are also found in normal aged brains, soluble  $A\beta$  is at least 5 times higher, while precipitated  $A\beta$  may be about 100 times higher in an AD patient (Halliwell and Gutteridge, 2007). Accumulation of these intra- and extra-cellular proteins coupled with poor clearance of it seems to interfere with neuronal function and induce neuronal death. However, there is still no consensus as to whether which of the two factors plays a more significant role (Mudher and Lovestone, 2002). Nonetheless, these factors are obviously the most prominent therapeutic targets (Mudher and Lovestone, 2002; Soto, 2003; Mattson, 2004; Roberson and Mucke, 2006; Bates et al., 2009).

There are known mutations in a few genes that are closely linked to AD. Some genes (APP, PSEN1, PSEN2, ApoE) (Bertram and Tanzi, 2008; Sando et al., 2008), related cholesterol and inflammatory factors have also been extensively investigated (Beffert et al., 1998; Bales et al., 2002; Lott and Head, 2005). However, it has been suggested that oxidative damage is one of the most integral neurotoxic mechanisms in both  $A\beta$  accumulation (Halliwell and Gutteridge, 2007) and tau pathologies (Ballatore et al., 2007). In that connection, we shall be reviewing some studies in relation to oxidative stress and mitochondria dysfunction in AD, to neurodegenerative disorders in general, and we shall discuss how exercise may be a promising therapy.

Specifically, increased oxidative damage to brain lipids, carbohydrates, proteins and DNA in AD has been reported (Markesbery, 1999; Varadarajan et al., 2000; Butterfield and Kanski, 2001; Butterfield and Lauderback, 2002; Mariani et al., 2005). Hence, the management of oxidative stress level is highly likely to play an important role, in the overall disease course. As such, there has been much interest in investigating ROS generation, and how this may be minimized. Of the various sources of oxidative stress proposed for AD:  $A\beta$ , mitochondria dysfunction, and redox-active metal ions like iron ( $Fe^{2+}$ ) and copper ( $Cu^{2+}$ ) ions play important roles. There is a current view suggesting that exercise could in fact moderate AD (Rolland et al., 2008). This is presented in **Table 2**.

### PARKINSON'S DISEASE

Although described about a century before AD, PD (a movement disorder) is the second most common neurodegenerative disorder worldwide. It affects approximately 1% of the aged

population ( $\geq$  age of 70) in the USA. In addition to the classical resting tremor, other symptoms include bradykinesia, rigidity, and postural instability with accompanying dementia or autonomic dysfunction (Olanow and Tatton, 1999). These symptoms are clinically defined as “parkinsonism”. However, a distinction should be drawn between the latter and PD itself, as display of “parkinsonism” does not equate someone with the disease. In terms of pathology, the classical lesion occurs in the brain region called Substantia Nigra pars compacta (SNpc). Here, selective death of dopaminergic neurons occurs, thereby resulting in a reduction in the release of neurotransmitters such as dopamine. This frequently translates into impairment of gait and movements. The other cardinal pathology is the presence of Lewy bodies which are largely composed of aggregated proteins (Irvine et al., 2008), such as alpha ( $\alpha$ ) synuclein.

It is now believed that genetics influenced the etiology of this disease substantially (Hardy et al., 2006). A leap toward the understanding of PD pathogenesis took place after the discovery of mutations in  $\alpha$ -synuclein in 1997 (Polymeropoulos et al., 1997; Kitada et al., 1998). This was followed by discoveries of mutations in other genes, including Parkin, PINK1, LRRK2 and DJ-1 (Hardy et al., 2006). In addition to the mutations in the  $\alpha$ -synuclein gene, duplication (Chartier-Harlin et al., 2004; Ibanez et al., 2004; Eriksen et al., 2005) and triplication (Singleton et al., 2004) of the gene have also been linked to familial forms of PD. There is substantial evidence suggesting the positive role of exercise toward slowing the progression of PD (Crizzle and Newhouse, 2006; Falvo et al., 2008; Goodwin et al., 2008). This is presented in **Table 2**.

### AD VERSUS PD

As mentioned earlier, PD patients exhibit much movement dysfunction, and other related issues such as balance. In that context, PD is essentially a movement disorder, primarily due to the death of dopaminergic neurons in the striatum. On the other hand, AD is a dementia disorder compounded by mood swings, depression, irritability, and learning dysfunction. Toward the terminal phase of the disease, movement disorders will also be featured. In the following section, the major differences and similarities will be discussed (**Table 1**).

**Table 1 | Differences and similarities between AD and PD.**

| AD   | PD   |
|--|--|
| <b>DIFFERENCES</b>                                 |  |
| Dementia disorder                                  | Movement disorder  |
| Tangles and Plaques made up of Tau and $A\beta$    | Lewy bodies made up of alpha-synuclein and ubiquitin                   |
| Genetic mutation in APP, PSEN1, PSEN2, ApoE        | Genetic mutation in $\alpha$ -synuclein, Parkin, PINK1, LRRK2 and DJ-1 |
| <b>SIMILARITIES</b>                                |  |
| Presence of misfolded and insoluble proteins       |  |
| Axonal transport dysfunction                       |  |
| Iron induced oxidative stress                      |  |
| Dysfunctional L-type voltage gated calcium channel |  |

**Table 2 | Selected literatures on the effects of exercise on the brain (from a PubMed search: keywords – Alzheimer's, Parkinson's disease, exercise, brain).**

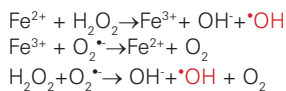
| Targeted disease              | Methodology (Epidemiological, Review, meta-analysis, etc) | Implications  | References                   | Comments   |
|-------------------------------|---|---|------------------------------|--|
| PD and AD, and other diseases | A review on the biological evidences                      | Exercise could promote neuroregenerative, neuroadaptive, and neuroprotective responses via neurotrophic factors. Other implications include the prevention of depression, cognitive decline associated with aging, AD and PD. The exact mechanisms are not known but possibly include metabolic and neurochemical pathways in the spinal cord and brain | Dishman et al. (2006)        | The effects of exercise are wide reaching, and are not confined to neurological diseases. Exercise may also counteract the effects of stress via the autonomic and neuroendocrine system   |
| AD                            | Epidemiological study                                     | Adults with subjective memory impairment (at risk of AD), after undergoing a 24-weeks program of physical activity showed a modest improvement in cognition over an 18-month follow-up period   | Lautenschlager et al. (2008) | This is one of the few randomized controlled trial. Importantly, the experimenters were blinded to the study   |
| AD                            | Epidemiological, +meta-analysis review                    | Exercise could improve cognitive function in the aged and AD patients. This may alter the rules governing lifestyles habits such as diet, cognitive activity and physical activity, in combating AD   | Rolland et al. (2007, 2008)  | In the Rolland et al. (2007), the authors concluded in this randomized, controlled trial that exercise helped to reduce activities of daily living (ADL) score. They recommended a simple exercise program twice a week, up to an hour |
| Dementia                      | Epidemiological study                                     | It was reported in this prospective study that aged people adopting a sporting (physical) and reading (mental) habit reduces the risk of dementia by 25%, over a period of 15 years   | Le Goff et al. (2009)        | The authors concluded that an active lifestyle could in fact prevent dementia. This article is in French   |
| PD                            | Meta-analysis review                                      | Strengthening exercise is beneficial for PD patients. It will help to improve activities of daily living (ADL) functions such as balance and movements. Specifically, muscle and bone health will also improve  | Falvo et al. (2008)          | It is recommended that resistive exercise be incorporated into treatment approaches for PD patients  |
| PD                            | Review + meta-analysis                                    | Exercise helps improve physical functioning, health-related quality of life, strength, balance and gait for PD patients   | Goodwin et al. (2008)        | Correctly pointed out that there is a lack of consensus on exercise parameters (dosing, component exercises etc) at different stages of the disease  |
| PD                            | Review  | Exercise resulted in improvements in postural stability and balance task performance in PD patients. However, the optimal delivery and extent of exercise (dosing, types of activities) at different stages of the disease are not clear  | Dibble et al. (2009)         | There is a need to have longer-term studies to investigate if exercise related gains are retained long term  |
| AD/PD                         | Review  | Exercise could reduce the risk of age-associated neurological disorders such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. However, the mechanisms underlying these beneficial effects remain poorly understood  | Garraux (2008)               | This is a need to conduct more scientific research to elucidate the working mechanisms of exercise in the aging brain. This article is in French   |

## NEURODEGENERATION DISEASES – “THE IRON HYPOTHESIS” AND OTHERS

It is obvious that old age alone is a key factor in the onset of NDD (Yankner et al., 2008). A simplistic notion would be aging results in the accumulation of iron, which will increase oxidative stress, thus causing diseases like AD and PD. This occurs

primarily via the Fenton reaction in producing the highly reactive hydroxyl radicals, which are involved in causing damage to DNA, lipid and protein (see box below). Aply, “The iron hypothesis” deserves special attention as it is tightly linked to aging and the various NDD (Egana et al., 2003; Ke and Ming Qian, 2003; Zecca et al., 2004).





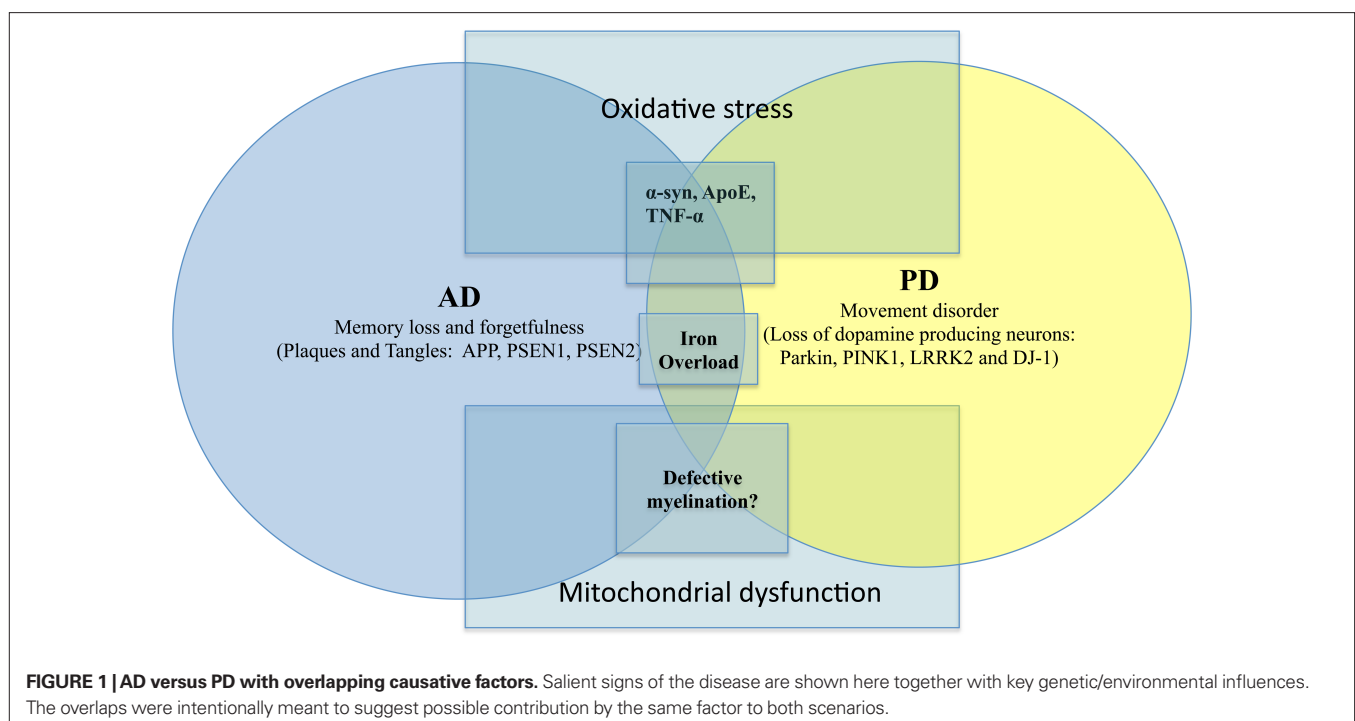
Fenton reaction. This involves the conversion of iron (II) ( $\text{Fe}^{2+}$ ) to iron (III) ( $\text{Fe}^{3+}$ ) through the reaction with hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Hydroxyl radical ( $\cdot\text{OH}$ ) is generated as a by-product. Additionally, in the presence of superoxide anion ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ),  $\text{Fe}^{3+}$  can be converted back to  $\text{Fe}^{2+}$ , which in turn can go through another cycle of reaction with  $\text{H}_2\text{O}_2$  to generate more  $\cdot\text{OH}$ . Besides,  $\cdot\text{OH}$  could be generated through the reaction between  $\text{H}_2\text{O}_2$  and  $\text{O}_2^{\cdot-}$ .

In AD, iron does not only contribute to oxidative stress (Mattson, 2004), but it is also involved in plaque pathology, and the resulting plaque-related oxidative damage (Zecca et al., 2004). This is important because it was shown that physiological iron accumulation in AD brains is independent of normal age-related increase in ferritin (Zecca et al., 2004). Specifically, iron can participate directly in  $\text{A}\beta$  plaque formation by modulating the ability of  $\alpha$ -secretase to cleave APP (Zecca et al., 2004) or by facilitating  $\text{A}\beta$  aggregation (Maccioni et al., 2001). Oxidative stress contributed by iron or from  $\text{A}\beta$  plaque, may also further promote amyloidogenesis (Mattson, 2004). These processes are likely taking place concurrently with iron build up during the aging process. Furthermore, iron accumulation is both regional- and cell-specific (e.g., hippocampus and astrocytes) possibly accounting for the preferential oxidative damage characteristic in AD (Zecca et al., 2004). In summary, the role of iron related oxidative stress in relation to NDD is significant and have been thoroughly discussed previously by others (Emerit et al., 2004; Mariani et al., 2005; Shibata and Kobayashi, 2008).

Moving away from iron as a causative agent, one has to be mindful of the interaction between environmental (iron is considered to be an environmental influence) and genetic factors in causing diseases such as PD (Wszolek et al., 1997). These factors are often cited in an attempt to differentiate NDD into the familial and sporadic subtypes (Goldberg et al., 1993; Rossor et al., 1996; Gros-Louis et al., 2006; McNaught and Olanow, 2006).

Without dwelling into the other NDD such as ALS or HD, there are other genetic factors which play important roles in the pathogenesis of AD and PD. Such include the influences of misfolded proteins (Apolipoprotein E,  $\alpha$ -synuclein, etc), mitochondrial dysfunction and defective myelination (Figure 1). For instance, the role of ApoE (Apolipoprotein E) has been implicated in both AD and PD (Masliah et al., 1996; Gallardo et al., 2008). Other proteins such as  $\alpha$ -syn are also known to affect AD and PD. The importance of protein aggregation and misfolding has also been thoroughly reviewed in NDD such as AD, PD, ALS, HD (Agorogiannis et al., 2004; Ross and Poirier, 2004; Irvine et al., 2008). Similarly, there are also interesting studies suggesting the role of certain pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ ) in causing AD and PD (Figure 1). Indeed, there are now initiatives to find suitable ways to combat NDD via anti-inflammatory strategy (Tweedie et al., 2007). For instance, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) to reduce exceedingly high level of age-related neuroinflammation has been undertaken. Unfortunately to this date, there is still a lack of consensus regarding its efficacy (Aisen et al., 2003; de Craen et al., 2005). This was further confounded by the controversies involving COX-2 inhibitors in recent years.

On another note, dysfunctional axonal transport in NDD (De Vos et al., 2008) has been reported suggesting a possibility that there may be defective myelination. However, other damaged



structures such as mitochondria, kinesin and microtubules may also contribute to compromised axonal transport (De Vos et al., 2008). There are now studies alluding to the role of dysfunctional myelin in AD and other NDD (Bartzokis, 2004; Bartzokis et al., 2007) (**Figure 1**). Typically, in NDD there is myelin breakdown in the CNS or PNS. It is also interesting to note that myeloarchitecture may be laden with iron deposits (Fukunaga et al., 2010), again reaffirming the possible contributory role of iron dysregulation in NDD. Another recurring theme in AD/PD pathology is the involvement of mitochondrial dysfunction. This often leads to severe consequences such as impaired calcium buffering, generation of free radicals, activation of the mitochondrial permeability transition and secondary excitotoxicity (Beal, 1998). There is a chance that via the buffering of intracellular ATP and free radicals, the onset of NDD may be prevented (Beal, 1998).

Perhaps, more importantly, in considering the vast overlapping causative agents for AD and PD (**Figure 1**), we have to ask how NDD patients may be genetically predisposed to developing dementia (Novakovic et al., 2005). Knowing some of these factors may help in early diagnosis and treatment for these patients.

### EXERCISING TO PREVENT AD/PD

The benefits of exercise to the brain and its cognitive functions are voluminous, and have been thoroughly reviewed by others (Dishman et al., 2006; Ang and Gomez-Pinilla, 2007; Winter et al., 2007). In AD patients, recent randomized controlled trials have shown that exercise could in fact help slow disease progression both directly and indirectly (Rolland et al., 2007, 2008; Lautenschlager et al., 2008). It is postulated that exercise could help to clear amyloid-beta peptide (main pathological driver) in AD patients (Bates et al., 2009). Via exercise induced nerve growth factor production, the death of cholinergic neurons could be prevented and perhaps attenuate cognitive decline (Scott and Crutcher, 1994). With aging, the basal metabolism will naturally fall, and it is speculated that with exercise, this may also help to reverse some of the risk factors (such as lower testosterone) for AD.

In PD patients, exercise could also alter the course of the disease (Crizzle and Newhouse, 2006; Dishman et al., 2006; Falvo et al., 2008; Goodwin et al., 2008). Exercise could help to improve postural stability, balance (Dibble et al., 2009), and tremor (Schalow et al., 2005) in this group of patients. It could also help to overcome musculoskeletal deficiencies (Falvo et al., 2008). At the basic level, it has been found that exercise could reduce the production of reactive oxygen and nitrogen species in this group of patients (Bloomer et al., 2008). Exercise could also possibly alleviate depression or negative mood (Peluso and Guerra de Andrade, 2005) often associated with AD and PD. It may also maintain cerebral blood flow in the retirees (Rogers et al., 1990) thereby preventing cognitive decline. It is also possible that exercise induced growth hormone changes may play a role in promoting neuroregeneration (by increasing neural stem cells) (Blackmore et al., 2009).

From animal studies, the benefits of exercise are even more startling. It has been reported that exercise could help with learning and memory (Winter et al., 2007). There are also evidences to suggest that exercise could in fact enhance neurogenesis (Aberg et al., 2008; Naylor et al., 2008; Van Praag, 2008; Wu et al., 2008).

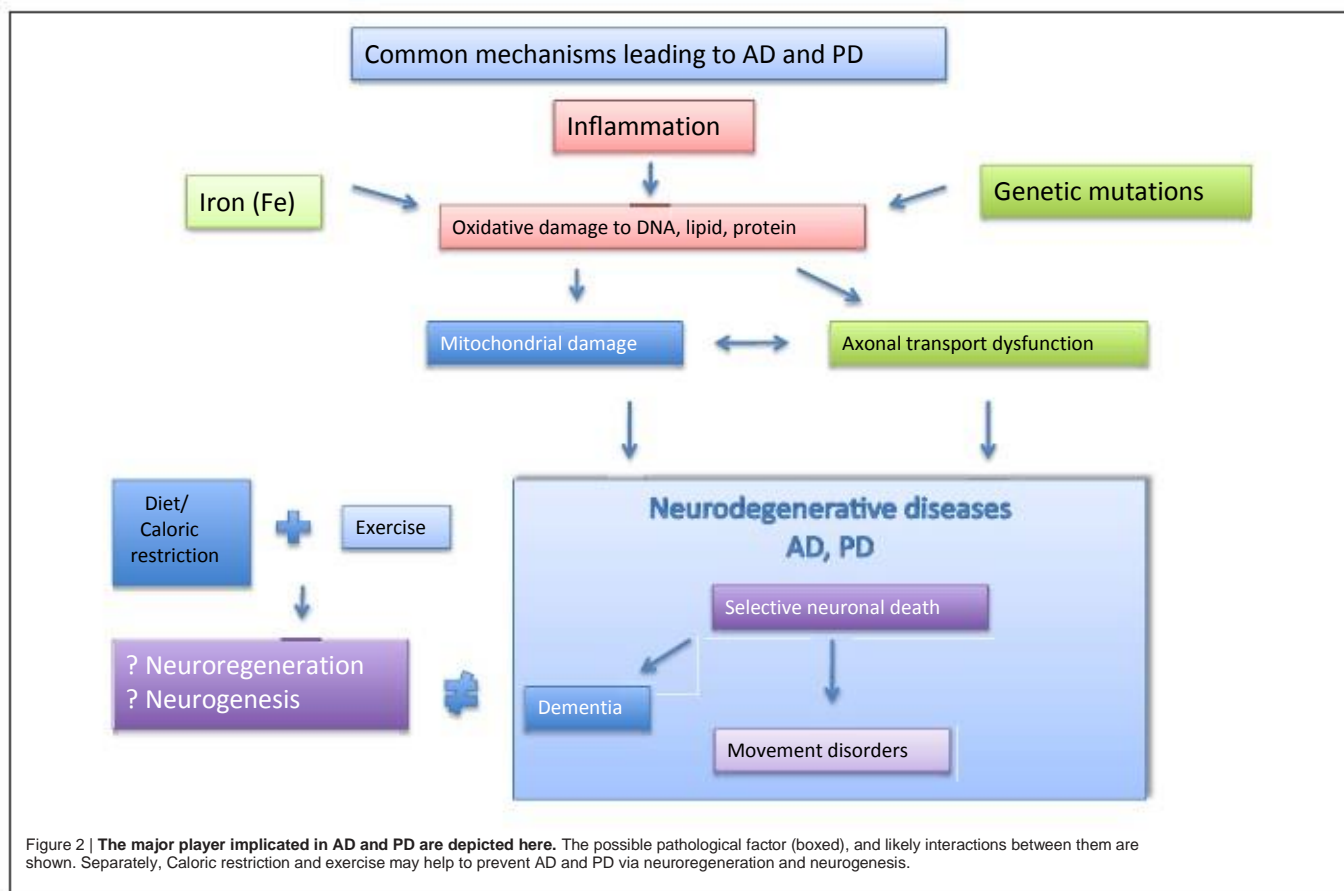
Furthermore, sustained exercise could in fact facilitate axonal transport of certain proteins such as acetylcholinesterase (Jasmin et al., 1988). Pertinent to this review, there is some evidence from animal studies that exercise could help to alter the antioxidant status in the brain under certain circumstances (Ozkaya et al., 2002). Collectively, this could well alleviate symptoms or even delay the progression of AD/PD. However, even with all these scientific knowledge, there is still no agreement concerning the optimal exercise intensity, and prescription strategy for patients suffering from AD/PD.

In summary, numerous epidemiological studies have pointed out that exercise is efficacious in reducing the risk of most age-related diseases such as AD and PD. However, there are still many gaps to be filled between biological findings and translating that understanding to situations in the clinic and community (Garraux, 2008). Furthermore, there is still no standardization for optimal outcomes, such as duration of exercise, intensity, point of intervention, and whether exercise could reverse the course of the disease after onset. These are issues, which undoubtedly will need further investigations and research. The following section presents a non-exhaustive review of selected literatures on the effects of exercise (mental and physical) on AD and PD.

### DIET AND BRAIN FUNCTION

It has been reported recently that caloric restriction and exercise could result in a myriad of systemic effects, including anti-inflammatory, reduction of oxidative stress; promotion of synaptic plasticity, and induction of neuroprotective factors in the brain (Gillette-Guyonnet and Vellas, 2008; Hofer et al., 2008). This is indeed promising, as oxidative stress has long been an underlying factor to trigger the onset of NDD (Linseman, 2009). In terms of mechanisms, since the mitochondria is known as the major source of ROS in the cell, dietary restriction would directly reduce the generation of it by minimizing proton leakage (Hagopian et al., 2005; Civitarese et al., 2007). Conversely, a high fat diet is capable of inducing the activation and expression of certain transcription factors like NF-kappa B and hence inflammation (Liao et al., 1993), which might lead to increased cellular stress. Free radical damage also underlies age-related diseases (Egana et al., 2003; Stankiewicz and Brass, 2009). The damage due to exposure to free radical throughout life, especially ROS generated by the mitochondria (Bayir and Kagan, 2008), is ameliorated by a repertoire of antioxidant systems acting at the cellular level to protect the integrity of biomolecules from oxidative damage. Emerging evidences, both in *in vitro* and *in vivo* studies have shown that increased energy expenditure (ATP usage) and dietary (calorie) restriction could exert beneficial effects on bodily systems, working primarily through improved antioxidant systems, upregulated growth factors (BDNF and NGF) as well as cytoprotective proteins (Lane et al., 1996; Hofer et al., 2008). As a consequence, these molecular mechanisms work to enhance the efficiency of free radical neutralization so as to reduce the risk factor of age-related oxidative load and diseases.

On another note, caloric restriction could also promote adult neurogenesis, and hence prevent AD (Levenson and Rich, 2007) although the neurobiological mechanism is still unknown. Selecting diet enriched with Omega 3 fatty acids could also help



brain function (Sinclair et al., 2007; Tassoni et al., 2008). In summary, hormesis is perhaps taking place while protecting the body against aging and neurodegeneration (Gomez-Pinilla, 2008; Mattson, 2008a,b).

## PERSPECTIVES FOR FUTURE RESEARCH

It may be worthwhile if one could design a blood test to screen for certain biomarkers which could predict the chances of developing AD and PD, and indeed there are now growing interest in such endeavors (Rachakonda et al., 2004). In conclusion, we propose

here that there is much overlap in the mechanisms leading to AD/PD and the possible strategies to combat it (Figure 2). We propose in this review that exercise coupled with diet/caloric restriction may be the way forward.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are funded by a Singapore BMRC research grant (04/1/21/19/335). We would also like to thank Dr Karthik Harve (Department of Anatomy, NUS) for proof reading this manuscript.

## REFERENCES

- Avitzur, O. (2009). Your brain: use it or lose it. *Consum. Rep.* 74, 12.
- Aberg, E., Perlmann, T., Olson, L., and Brene, S. (2008). Running increases neurogenesis without retinoic acid receptor activation in the adult mouse dentate gyrus. *Hippocampus* 18, 785–792.
- Agorogiannis, E. I., Agorogiannis, G. I., Papadimitriou, A., and Hadjigeorgiou, G. M. (2004). Protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 30, 215–224.
- Aisen, P. S., Schafer, K. A., Grundman, M., Pfeiffer, E., Sano, M., Davis, K. L., Farlow, M. R., Jin, S., Thomas, R. G., and Thal, L. J. (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 289, 2819–2826.
- Ang, E. T., and Gomez-Pinilla, F. (2007). Potential therapeutic effects of exercise to the brain. *Curr. Med. Chem.* 14, 2564–2571.
- Bales, K. R., Dodart, J. C., Demattos, R. B., Holtzman, D. M., and Paul, S. M. (2002). Apolipoprotein E, amyloid, and Alzheimer disease. *Mol. Interv.* 2, 363–375, 339.
- Ballatore, C., Lee, V. M., and Trojanowski, J. (2003). Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid-beta peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Mol. Psychiatry* 14, 469–486.
- Bartokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 25, 5–18; author reply 49–62.
- Bartokis, G., Lu, P. H., and Mintz, J. (2007). Human brain myelination and amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 3, 122–125.
- Bates, K. A., Verdile, G., Li, Q. X., Ames, D., Hudson, P., Masters, C. L., and Martins, R. N. (2009). Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid-beta peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Mol. Psychiatry* 14, 469–486.
- Bayir, H., and Kagan, V. E. (2008). Bench-to bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis—there is nothing more practical than a good theory. *Crit. Care* 12, 206.
- Beal, M. F. (1998). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta* 1366, 211–223.
- Beffert, U., Danik, M., Krzykowski, P., Ramassamy, C., Berrada, F., and Poirier, J. (1998). The neurobiology of apolipoproteins and their receptors in the CNS and Alzheimer's disease. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 27, 119–142.

14. Bertoli-Avella, A. M., Oostra, B. A., and Heutink, P. (2004). Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Hum. Genet.* 114, 413–438.
15. Bertram, L., and Tanzi, R. E. (2008). Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 768–778.
16. Blackmore, D. G., Golmohammadi, M. G., Large, B., Waters, M. J., and Rietze, R. L. (2009). Exercise increases neural stem cell number in a growth hormone-dependent manner, augmenting the regenerative response in aged mice. *Stem Cells* 27, 2044–2052.
17. Bloomer, R. J., Schilling, B. K., Karlage, R. E., Ledoux, M. S., Pfeiffer, R. F., and Callegari, J. (2008). Effect of resistance training on blood oxidative stress in Parkinson disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40, 1385–1389.
18. Butterfield, D. A., and Kanski, J. (2001). Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins. *Mech. Ageing Dev.* 122, 945–962.
19. Butterfield, D. A., and Lauderback, C. M. (2002). Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 32, 1050–1060.
20. Chartier-Harlin, M. C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., Douay, X., Lincoln, S., Levecque, C., Larvor, L., Andrieux, J., Hulihan, M., Waucquier, N., Defebvre, L., Amouyel, P., Farrer, M., and Destee, A. (2004). Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 364, 1167–1169.
21. Civitarese, A. E., Carling, S., Heilbronn, L. K., Hulver, M. H., Ukropcova, B., Deutsch, W. A., Smith, S. R., and Ravussin, E. (2007). Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med.* 4, e76. doi:10.1371/journal.pmed.0040076
22. Crews, L., Tsigelny, I., Hashimoto, M., and Masliah, E. (2009). Role of synucleins in Alzheimer's disease. *Neurotox. Res.* 16, 306–317.
23. Crizzle, A. M., and Newhouse, I. J. (2006). Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? *Clin. J. Sport Med.* 16, 422–425.
24. de Craen, A. J., Gussekloo, J., Vrijsen, B., and Westendorp, R. G. (2005). Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am. J. Epidemiol.* 161, 114–120.
25. De Vos, K. J., Grierson, A. J., Ackerley, S., and Miller, C. C. (2008). Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 151–173.
26. Dibble, L. E., Addison, O., and Papa, E. (2009). The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *J. Neurol. Phys. Ther.* 33, 14–26.
27. Dishman, R. K., Berthoud, H. R., Booth, F. W., Cotman, C. W., Edgerton, V. R., Fleshner, M. R., Gandevia, S. C., Gomez-Pinilla, F., Greenwood, B. N., Hillman, C. H., Kramer, A. F., Levin, B. E., Moran, T. H., Russo-Neustadt, A. A., Salamone, J. D., Van Hooissen, J. D., Wade, C. E., York, D. A., and Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring)* 14, 345–356.
28. Egana, J. T., Zambrano, C., Nunez, M. T., Gonzalez-Billaut, C., and Maccioni, R. B. (2003). Iron-induced oxidative stress modify tau phosphorylation patterns in hippocampal cell cultures. *Biometals* 16, 215–223.
29. Emerit, J., Edeas, M., and Bricaire, F. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.* 58, 39–46.
30. Eriksen, J. L., Przedborski, S., and Petrucelli, L. (2005). Gene dosage and pathogenesis of Parkinson's disease. *Trends. Mol. Med.* 11, 91–96.
31. Falvo, M. J., Schilling, B. K., and Earhart, G. M. (2008). Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. *Mov. Disord.* 23, 1–11.
32. Fukunaga, M., Li, T. Q., Van Gelderen, P., De Zwart, J. A., Shmueli, K., Yao, B., Lee, J., Maric, D., Aronova, M. A., Zhang, G., Leapman, R. D., Schenck, J. F., Merkle, H., and Duy, J. H. (2010). Layer-specific variation of iron content in cerebral cortex as a source of MRI contrast. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 3834–3839.
33. Gallardo, G., Schluter, O. M., and Sudhof, T. C. (2008). A molecular pathway of neurodegeneration linking alpha-synuclein to ApoE and Abeta peptides. *Nat. Neurosci.* 11, 301–308.
34. Garraux, G. (2008). Preserve brain function...through physical exercise? *Rev. Med. Liege* 63, 293–298.
35. Gillette-Guyonnet, S., and Vellas, B. (2008). Caloric restriction and brain function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11, 686–692.
36. Goldberg, Y. P., Andrew, S. E., Theilmann, J., Kremer, B., Squitieri, F., Telenius, H., Brown, J. D., and Hayden, M. R. (1993). Familial predisposition to recurrent mutations causing Huntington's disease: genetic risk to sibs of sporadic cases. *J. Med. Genet.* 30, 987–990.
37. Gomez-Pinilla, F. (2008). The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. *Ageing Res. Rev.* 7, 49–62.
38. Goodwin, V. A., Richards, S. H., Taylor, R. S., Taylor, A. H., and Campbell, J. L. (2008). The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 23, 631–640.
39. Gros-Louis, F., Gaspar, C., and Rouleau, G. A. (2006). Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* 1762, 956–972.
40. Hagopian, K., Harper, M. E., Ram, J. J., Humble, S. J., Weindruch, R., and Ramsey, J. J. (2005). Long-term calorie restriction reduces proton leak and hydrogen peroxide production in liver mitochondria. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 288, E674–E684.
41. Hardy, J., Cai, H., Cookson, M. R., Gwinn-Hardy, K., and Singleton, A. (2006). Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann. Neurol.* 60, 389–398.
42. Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York: Oxford University Press.
43. Hofer, T., Fontana, L., Anton, S. D., Weiss, E. P., Villareal, D., Malayappan, B., and Leeuwenburgh, C. (2008). Long-term effects of caloric restriction or exercise on Dna and Rna oxidation levels in white blood cells and urine in humans. *Rejuvenation Res.* 11, 793–799.
44. Ibanez, P., Bonnet, A. M., Debarges, B., Lohmann, E., Tison, F., Pollak, P., Agid, Y., Durr, A., and Brice, A. (2004). Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364, 1169–1171.
45. Irvine, G. B., El-Agnaf, O. M., Shankar, G. M., and Walsh, D. M. (2008). Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol. Med.* 14, 451–464.
46. Jalbert, J. J., Daiello, L. A., and Lapane, L. (2008). Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol. Rev.* 30, 15–34.
47. Jamin, B. J., Lavoie, P. A., and Gardiner, P. F. (1988). Fast axonal transport of labeled proteins in motoneurons of exercise-trained rats. *Am. J. Physiol.* 255, C731–C736.
48. Ke, Y., and Ming Qian, Z. (2003). Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2, 246–253.
49. Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., and Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392, 605–608.
50. Lane, M. A., Baer, D. J., Rumpler, W. V., Weindruch, R., Ingram, D. K., Tilmont, E. M., Cutler, R. G., and Roth, G. S. (1996). Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 4159–4164.
51. Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., Van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R., and Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 300, 1027–1037.
52. Le Goff, M., Helmer, C., Foubert-Samier, A., Cowplli-Bony, P., Berr, C., and Dartigues, J. F. (2009). Activities in retired people and the risk of dementia. *C. R. Biol.* 332, 378–384.
53. Leifer, B. P. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51, S281–S288.
54. Levenson, C. W., and Rich, N. J. (2007). Eat less, live longer? New insights into the role of caloric restriction in the brain. *Nutr. Rev.* 65, 412–415.
55. Liao, F., Andalibi, A., Debeer, F. C., Fogelman, A. M., and Lusis, A. J. (1993). Genetic control of inflammatory gene induction and NF-kappa B-like transcription factor activation in response to an atherogenic diet in mice. *J. Clin. Invest.* 91, 2572–2579.
56. Linseman, D. A. (2009). Targeting oxidative stress for neuroprotection. *Antioxid. Redox Signal.* 11, 421–424.
57. Lott, I. T., and Head, E. (2005). Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol. Aging* 26, 383–389.
58. Maccioni, R. B., Munoz, J. P., and Barbeito, L. (2001). The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch. Med. Res.* 32, 367–381.
59. Mariani, E., Polidori, M. C., Cherubini, A., and Mecocci, P. (2005). Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 827, 65–75.
60. Markesbery, W. R. (1999). The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 56, 1449–1452.
61. Masliah, E., Mallory, M., Veinbergs, I., Miller, A., and Samuel, W. (1996). Alterations in apolipoprotein E expression during aging and neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.* 50, 493–503.
62. Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430, 631–639.
63. Mattson, M. P. (2008a). Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Res. Rev.* 7, 43–48.
64. Mattson, M. P. (2008b). Hormesis defined. *Ageing Res. Rev.* 7, 1–7.
65. McNaught, K. S., and Olanow, C. W. (2006). Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic

- Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 27, 530–545.
66. Ministry of Health, Singapore (2007). Dementia, MOH Clinical Practice Guidelines 3/2007. Available at: <http://www.moh.gov.sg/cpg>.
67. Mudher, A., and Lovestone, S. (2002). Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci.* 25, 22–26.
68. Naylor, A. S., Bull, C., Nilsson, M. K., Zhu, C., Bjork-Eriksson, T., Eriksson, P. S., Blomgren, K., and Kuhn, H. G. (2008). Voluntary running rescues adult hippocampal neurogenesis after irradiation of the young mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 14632–14637.
69. Novakovic, K. E., Villemaigne, V. L., Rowe, C. C., and Masters, C. L. (2005). Rare genetically defined causes of dementia. *Int. Psychogeriatr.* 17(Suppl. 1), S149–S194.
70. Olanow, C. W., and Tatton, W. G. (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Neurosci.* 22, 123–144.
71. Ozkaya, Y. G., Agar, A., Yargicoglu, P., Hacioglu, G., Bilmen-Sarikcioglu, S., Ozen, I., and Aliciguzel, Y. (2002). The effect of exercise on brain antioxidant status of diabetic rats. *Diabetes Metab.* 28, 377–384.
72. Peluso, M. A., and Guerra De Andrade, H. (2005). Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. *Clinics* 60, 61–70.
73. Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., and Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045–2047.
74. Rachakonda, V., Pan, T. H., and Le, W. D. (2004). Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res.* 14, 347–358.
75. Roberson, E. D., and Mucke, L. (2006). 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* 314, 781–784.
76. Rogers, R. L., Meyer, J. S., and Mortel, K. (1990). After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J. Am. Geriatr. Soc.* 38, 123–128.
77. Rolland, Y., Abellan Van Kan, G., and Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 9, 390–405.
78. Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., Riviere, D., and Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 158–165.
79. Ross, C. A., and Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat. Med.* 10(Suppl.), S10–S17.
80. Rossor, M. N., Fox, N. C., Freeborough, A., and Harvey, R. J. (1996). Clinical features of sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurodegeneration* 5, 393–397.
81. Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M. L., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., Lydersen, S., and Aasly, J. O. (2008). Apoe epsilon 4 lowers age onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease: a case control study from central Norway. *BMC Neurol.* 8, 9.
82. Schallow, G., Paasuke, M., and Jaigma, P. (2005). Integrative re-organization mechanism for reducing tremor in Parkinson's disease patients. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 45, 407–415.
83. Scott, S. A., and Crutcher, K. A. (1994). Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.* 5, 179–211.
84. Shibata, N., and Kobayashi, M. (2008). The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Brain Nerve* 60, 157–170.
85. Sinclair, A. J., Begg, D., Mathai, M., and Weisinger, R. S. (2007). Omega 3 fatty acids and the brain: review of studies in depression. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 16(Suppl. 1), 391–397.
86. Singleton, A., Gwinn-Hardy, K., Sharabi, Y., Li, S. T., Holmes, C., Dendi, R., Hardy, J., Singleton, A., Crawley, A., and Goldstein, D. S. (2004). Association between cardiac denervation and parkinsonism caused by alpha-synuclein gene triplication. *Brain* 127, 768–772.
87. Soto, C. (2003). Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 49–60.
88. Stankiewicz, J. M., and Brass, S. D. (2009). Role of iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 12, 22–29.
89. Tassoni, D., Kaur, G., Weisinger, R. S., and Sinclair, A. J. (2008). The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 17(Suppl. 1), 220–228.
90. Tweedie, D., Sambamurti, K., and Greig, N. H. (2007). Tnf-alpha inhibition as a treatment strategy for neurodegenerative disorders: new drug candidates and targets. *Curr. Alzheimer Res.* 4, 378–385.
91. Van Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med.* 10, 128–140.
92. Varadarajan, S., Yatin, S., Aksenova, M., and Butterfield, D. A. (2000). Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J. Struct. Biol.* 130, 184–208.
93. Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A., and Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 87, 597–609.
94. Wszolek, Z. K., Vieregge, P., Uitti, R. J., Gasser, T., Yasuhara, O., McGeer, P., Berry, K., Calne, D. B., Vingerhoets, F. J., Klein, C., and Pfeiffer, R. F. (1997). German-Canadian family (family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia – Longitudinal observations. *Parkinsonism Relat. Disord.* 3, 125–139.
95. Wu, C. W., Chang, Y. T., Yu, L., Chen, H. I., Jen, C. J., Wu, S. Y., Lo, C. P., and Kuo, Y. M. (2008). Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *J. Appl. Physiol.* 105, 1585–1594.
96. Yankner, B. A., Lu, T., and Loerch, P. (2008). The aging brain. *Annu. Rev. Pathol.* 3, 41–66.
97. Zecca, L., Youdim, M. B., Riederer, P., Connor, J. R., and Crichton, R. R. (2004). Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 863–873.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 26 November 2009; paper pending published: 17 March 2010; accepted: 14 June 2010; published online: 21 July 2010.

Citation: Ang E-T, Tai Y-K, Lo S-Q, Seet R and Soong T-W (2010) Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Front. Ag. Neurosci.* 2:25. doi: 10.3389/fnagi.2010.00025  
Copyright © 2010 Ang, Tai, Lo, Seet and Soong. This is an open-access article subject to an exclusive license agreement between the authors and the Frontiers Research Foundation, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are credited.