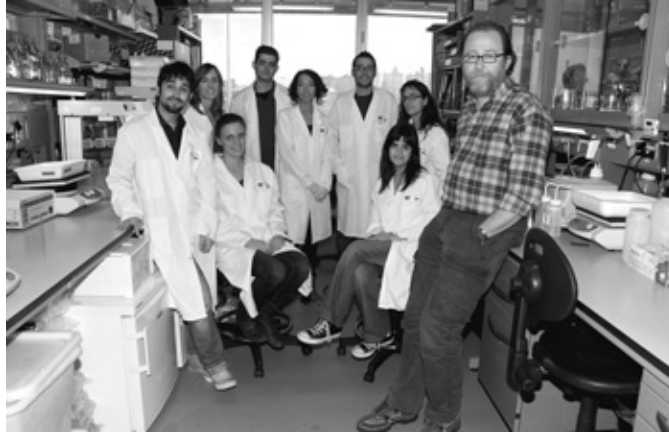


Neuroregeneració: una finestra al futur

Javier Moreno Cano



El grup de recerca Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació forma part del departament de Biologia Cel·lular de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona i realitza les seves activitats a la universitat i a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), localitzat al Parc Científic de Barcelona. Des de que es va formar, al voltant de l'any 1996, no ha deixat d'estudiar diferents processos que es donen al sistema nerviós, centrant els seus estudis en unes molècules que inhibeixen el creixement dels axons després d'una lesió al sistema nerviós central: les Myelin-associates inhibitors.

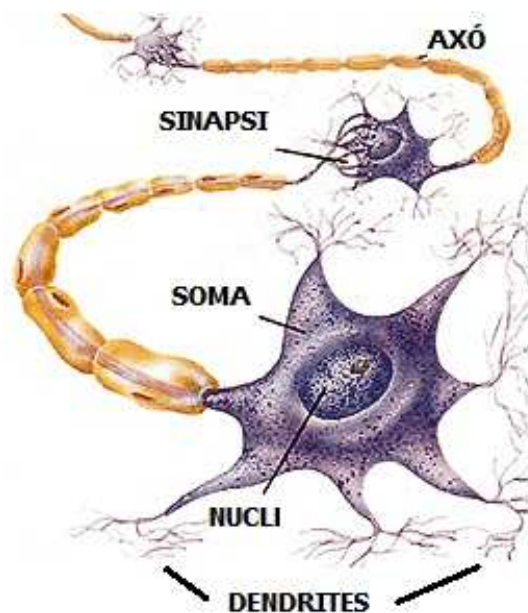
“Un nen està veient la televisió amb el seus pares. De sobte apareix una notícia: un pilot de cotxes de carreres va tenir un accident i ha quedat en cadira de rodes. El nen li pregunta als pares: perquè aquest senyor no pot caminar? La mare, que es metgessa, intenta explicar-li al seu fill com funciona el sistema nerviós: Mira fill, existeixen una mena de cables elèctrics que anomenem nervis que surten del cap, recorren tot el cos i s'encarreguen de moure les cames i els braços. Aquest pilot, s'ha fet una ferida als nervis que li controlen les cames i se'ls ha trencat. El nen mira als seus pares pensatiu i amb una gran tranquil·litat els hi diu: Ah, ja ho entenc! Ara només li hauran de posar uns guixos com em van ficar quan em vaig trencar el braç i d'aquí un temps els cables tornaran a funcionar!”

Tots sabem que una ferida a la pell es tancarà tard o d'hora. Si ens trenquem un ós -encara que farà molt de mal- normalment només haurem d'immobilitzar el braç i aquest tornarà a ser gairebé tan sòlid com abans. I si cal, li posarem unes plaques metàl·liques i uns claus. Però, com és que quan algú sofreix una lesió a la medul·la espinal aquesta no es capaç de regenerar-se de la mateixa manera a com ho fan altres teixits? Aquesta qüestió, com aquest nen, ens la hem plantejat tots algun cop a la vida. Per tractar d'entendre perquè succeeix això i tractar d'apropar a la societat tractaments efectius per combatre la neurodegeneració, el grup de recerca Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació ha dedicat molts esforços a conèixer els mecanismes del funcionament del sistema nerviós. Des de B-on, conscients de que la neurodegeneració és un dels camps d'estudi amb més expansió en l'actualitat, volem difondre la feina que desenvolupa aquest grup a la facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona.

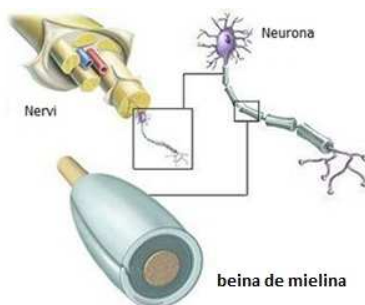
EL SISTEMA NERVIÓS

Antigament es creia que el sistema nerviós era un cas apart que no seguia la teoria cel·lular, és a dir, es creia que no existien les cèl·lules nervioses. Aquesta idea va canviar gràcies a les aportacions del doctor Santiago Ramón y Cajal, que va determinar que el sistema nerviós, com la resta de teixits del nostre organisme, estava format per cèl·lules: les neurones. A més de les neurones, al sistema nerviós trobem altres tipus de cèl·lules: les cèl·lules de glia, que tenen diferents funcions com donar suport a la xarxa neuronal o aportar nutrients i recollir els productes residuals de les neurones.

Les neurones estan connectades entre elles i formen un veritable circuit elèctric que recorre tot el cos i és capaç de transmetre les "ordres" del cervell mitjançant els impulsos nerviosos. Aquestes cèl·lules tenen una forma bastant peculiar. A més del cos de la neurona, que s'anomena soma neuronal, presenten diferents prolongacions o neurites: les dendrites i els axons. Generalment, les neurones reben els impulsos nerviosos per les dendrites, que actuarien com antenes receptores i els transmeten a través dels axons, que s'agrupen formant unes fibres que coneixem com nervis. La zona de contacte entre neurones s'anomena sinapsi i cal dir que aquestes connexions no són ni molt menys fixes, sinó que algunes es van perdent alhora que es formen de noves; és a dir, estan en continu recanvi. Aquesta capacitat de modificació contínua s'anomena plasticitat neural.



Ara bé, com funciona la transmissió de l'impuls nerviós? De la mateixa manera que els cables elèctrics tenen una beina protectora de plàstic, els axons de les neurones també mostren una capa aïllant feta d'una substància anomenada mielina. I es dintre d'aquesta substància on trobem una de les claus que impedeixen que els axons es regenerin correctament després d'una lesió: Les "Myelin-associated inhibitors" també conegudes com a MAIs per la seva abreviatura.



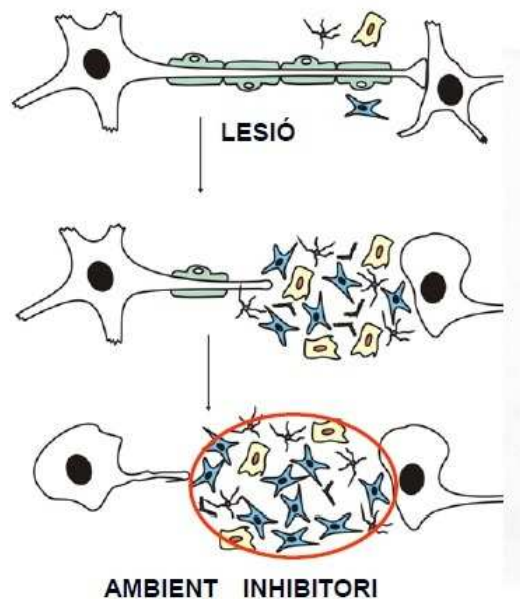
LES MAIs

Els axons de les neurones del sistema nerviós central dels mamífers adults, com per exemple els que formen els nervis que passen per la medul·la espinal, tenen una capacitat limitada per tornar a créixer després d'una lesió. Podríem pensar que les mateixes neurones tenen alguna característica que impedeix que es regenerin, però no obstant això nombrosos estudis sustenten que la principal causa és que quan hi ha una lesió als nervis es crea un ambient hostil que impedeix que les neurones es regenerin. En aquest context, és lògic pensar que si som capaços de modificar aquest ambient inhibitori les neurones podran fer rebrotar els seus axons i inclús establir -o restablir- contactes sinàptics funcionals amb altres neurones.

Quan es pateix una lesió al sistema nerviós central, es forma l'anomenada cicatriu meníngoglial, que no és res més que una densa xarxa de cèl·lules de meninges i cèl·lules de glia - d'aquelles que protegeixen les neurones - que aïlla la zona afectada formant una barrera física i química. Aquesta barrera pot ser útil a curt termini, ja que protegeix la resta de neurones aïllant la zona de la ferida però pot tenir conseqüències nefastes a llarg termini ja que impedirà el creixement dels axons de les neurones danyades.

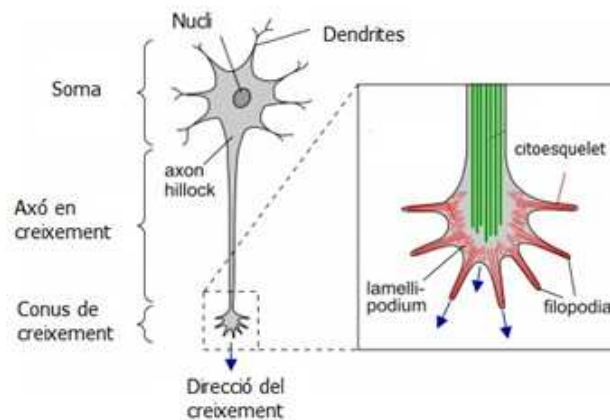
Aquesta inhibició del creixement està controlada per nombroses molècules, entre les quals unes proteïnes anomenades "*Myelin-associated Inhibitors*" (MAIs) juguen un paper important. Aquestes proteïnes es troben a les beines de mielina de les neurones i són alliberades quan aquestes es trenquen, com per exemple en el cas d'una lesió. A més, les cèl·lules no neuronals que proliferen a la cicatriu meníngoglial també les secreten.

Però, com s'ho fan per inhibir el creixement de l'axó? El mecanisme es molt senzill. Les MAIs actuen com una alarma que indica que allà hi ha una ferida i posen el marxa el protocol de seguretat. Perquè el protocol funcioni, existeixen uns receptors de MAIs a la superfície de les neurones que quan detecten les MAIs inhibeixen el creixement dels axons.



Encara s'ha de treballar molt per entendre el mecanisme d'actuació de les MAIs, però el que sí sabem és que els processos d'inhibició es duen a terme interferint en el citoesquelet de la neurona. El citoesquelet, com el seu nom indica, és l'esquelet de la cèl·lula. Està constituït per diversos elements que formen un entramat de xarxes i actuen com una mena de bastida que està en contacte amb tots els orgànuls cel·lulars i s'encarrega de sustentar l'estructura interna de la cèl·lula alhora que intervé en diferents processos com ara la divisió cel·lular, el transport intern, la migració... Cal destacar que el citoesquelet no és una estructura fixa, sinó que està en continu recanvi.

Quan les neurones han de fer créixer els axons, els diferents elements del citoesquelet es posen en marxa per permetre que tot allò que es necessita arribi a la punta de l'axó, que s'anomena conus de creixement, i aquest pugui créixer. Quan la cèl·lula entra en contacte amb les MAIs, aquestes inicien una via de senyalització que provoca que el citoesquelet s'aturi, provocant que els axons no puguin créixer.



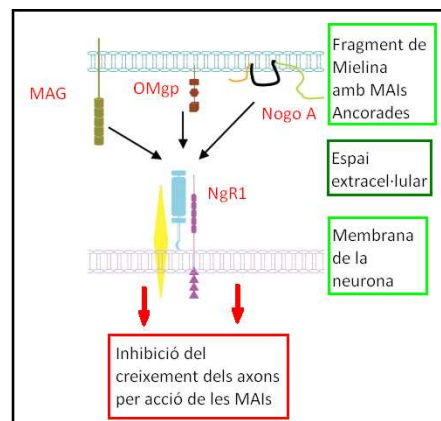
Ara es planteja una qüestió òbvia.

Podem interferir d'alguna manera en aquest procés? Podem aturar aquest sistema d'emergència per permetre que les neurones es regenerin? En resposta a aquesta pregunta, s'ha descobert que el bloqueig dels receptors de les MAIs comporta una aturada gairebé completa d'aquesta inhibició, fet que apunta a que conèixer aquestes molècules podria donar llum al desenvolupament de tractaments mèdics que condueixin a la regeneració dels nervis després d'una lesió. No obstant, cal dir que el mecanisme d'inhibició degut a l'acció de la mielina encara té molts interrogants i s'ha de continuar estudiant en profunditat.

L'estudi de les MAIs està en contínua avaluació, ja que és molt complex i per tractar d'entendre el paper d'aquestes molècules hem de tenir present que tenen multitud de funcions; a més a més, constantment es descriuen noves MAIs al igual que nous receptors.

De entre les MAIs, cal destacar tres que s'han estudiat extensament: Nogo A, MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*) i OMgp (*Oligodendrocyte Myelin Glycoprotein*), que actuen a través del receptor NgR1 però sembla que podrien tenir altres vies d'actuació, ja que s'han descobert altres receptors amb els que aquestes proteïnes podrien interaccionar.

A més d'estar implicades en la inhibició del creixement axonal, les MAIs tenen un munt de funcions com col·laborar en diferents processos com el control de compartiments cel·lulars com el reticle endoplasmàtic, la proliferació i diferenciació de cèl·lules mare neurals, la plasticitat neuronal... inclús alguns investigadors han suggerit que les MAIs podrien ser marcadors de diferents malalties com ara l'Alzheimer, l'esclerosi múltiple, l'esquizofrènia... En aquest context, el grup de recerca *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació* de la facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona ha realitzat nombrosos estudis i ha contribuït notablement al coneixement dels diferents mecanismes en els quals les MAIs estan implicades. A continuació

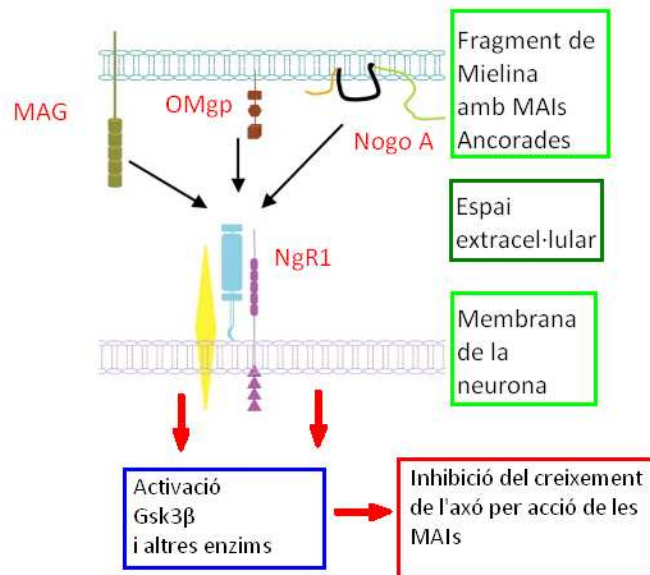


farem un breu recorregut en la recerca que aquest grup ha desenvolupat en aquest camp.

MAIs i NEUROREGENERACIÓ

En el camp de la neuroregeneració, és a dir, la recuperació de les neurones després d'algun tipus de lesió o malaltia, el grup *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació* ha realitzat diversos treballs dels quals n'ha extret conclusions molt interessants per comprendre el mecanisme d'actuació de les MAIs.

D'una banda, en estudis amb animals experimentals, han avançat en l'estudi d'un enzim que atura el citoesquelet i inhibeix el creixement dels axons quan la neurona detecta les MAIs. Aquest enzim s'anomena GSK3 β i és capaç d'aturar el citoesquelet perquè interacciona amb les anomenades "proteïnes associades a microtúbuls" o MAPs, que són les que s'encarreguen directament de controlar l'estructura del citoesquelet. Concretament, el seu estudi ha demostrat que si s'inhibeix la GSK3 β el mecanisme d'acció de les MAIs no funciona, així que el creixement de l'axó no s'inhibeix.



Aquesta contribució és molt important, ja que ens proporciona una altra diana sobre la que actuar si volem evitar la inhibició de les MAIs.

D'altra banda, el grup ha estudiat unes cèl·lules anomenades "cèl·lules de glia envoltant olfactiva". Aquestes cèl·lules condueixen els axons de les neurones olfactives, és a dir, les neurones que porten la informació de l'olfacte al cervell, de manera que la idea de trasplantar aquestes cèl·lules ha sorgit com una teràpia prometedora en el tractament de les lesions medul·lars i altres malalties neurals, ja que es creu que potser ajudin a regenerar els axons danyats.

El grup ha estat pioner en demostrar que aquestes cèl·lules presenten receptors de MAIs totalment funcionals i que quan entren en contacte amb la mielina perden la capacitat de migrar. D'altra banda, com ja hem dit anteriorment, les MAIs són capaces d'inhibir el

moviment dels axons frenant el dinamisme del citoesquelet de la neurona i de fet, quan inhibim els receptors de MAIs de les OECs s'observa que el citoesquelet segueix operatiu i la cèl·lula és capaç de moure's.

MAIs EN ALZHEIMER I PRIONOOPATIES

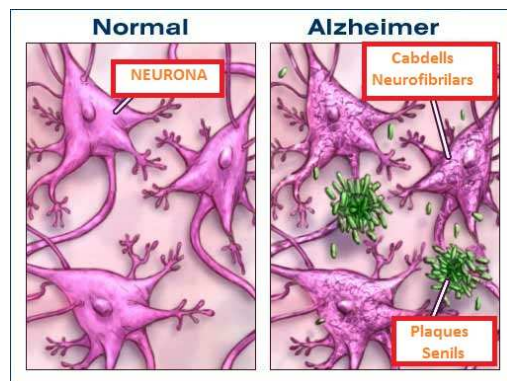
Paral·lelament, el grup de recerca *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació* també ha treballat en el camp de les malalties neurodegeneratives com la malaltia d'Alzheimer i les Prionopaties.

La malaltia d'Alzheimer és una patologia en la que s'observa una pèrdua de l'estructura i de la funció de les neurones. Deu al seu nom al seu descobridor, el Dr. Alois Alzheimer, que va tractar el primer cas registrat d'aquesta malaltia l'any 1902.

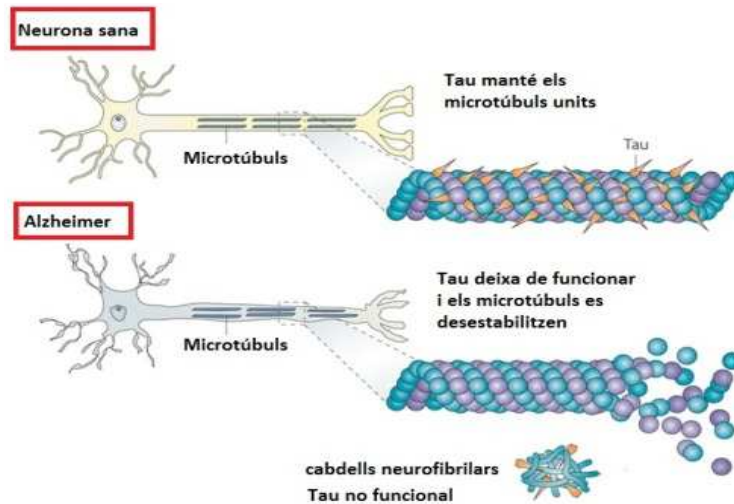
Presenta diferents símptomes a curt termini com canvis en personalitat i caràcter, pèrdues puntuals de memòria... que esdevenen més greus amb el pas del temps i arriben a un estat en què els pacients ni tan sols són capaços de reconèixer els familiars més directes. Després d'aquest procés tan dur, l'Alzheimer provoca la mort entre 7 i 12 anys després de manifestar els primers símptomes. Cal destacar que hi ha pocs casos hereditaris i el principal factor de risc és l'edat.

A nivell microscòpic, aquesta malaltia es caracteritza per mostrar alteracions de dos tipus: les anomenades plaques senils i els cabdells neurofibril·lars.

Per una banda, les plaques senils es localitzen a l'exterior de les neurones i consisteixen en l'acumulació d'una molècula anomenada pèptid beta amiloide. I d'on surt aquest pèptid? A la neurona trobem una proteïna anomenada amiloide (APP) que pot ser processada -tallada- per uns enzims coneguts com secretases. Aquestes secretases treballen en dos torns. Primer actuen l'alfa o la beta secretasa i tallen l'APP, i la fan més curta, i després actua la gamma secretasa, que encara escurça més la proteïna. Doncs bé, si els enzims que tallen són l'alfa i gamma secretases no ens hem de preocupar, ja que es generarà un pèptid inofensiu. Però si contràriament primer actua la beta secretasa i després la gamma, es generarà un pèptid anomenat beta amiloide, amb conseqüències nefastes pel nostre sistema nerviós.

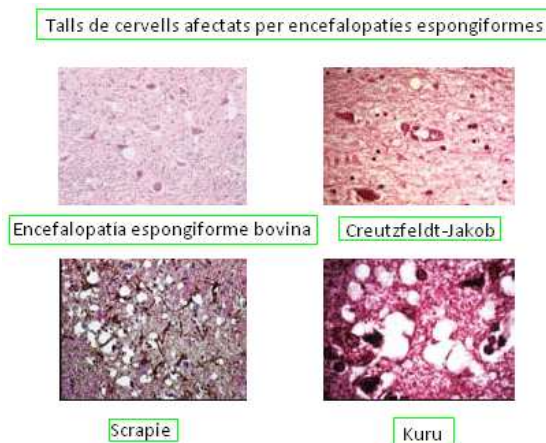


D'altra banda, els cabdells neurofibrilars es troben a l'interior de les neurones i corresponen a una proteïna que es troba alterada i no fa la feina que hauria de fer. Es tracta de la proteïna Tau, que en persones sanes s'encarrega de fixar una de les estructures del citoesquelet de les neurones, els microtúbuls. En situació d'Alzheimer, Tau perd aquesta funció i els microtúbuls es desmunten, provocant la pèrdua d'estructura i funció de la neurona.

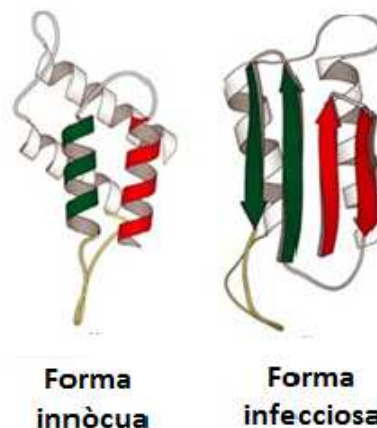


Actualment existeix molta recerca en aquest àmbit. Es treballa a dos nivells, primer de tot es busca ampliar el coneixement dels processos bàsics de la malaltia alhora que es tracta de buscar tractaments efectius. Les teràpies més prometedores busquen promoure l'activitat alfa secretasa en contra de la beta secretasa. D'altra banda, el bloqueig de la gamma secretasa és molt delicat, ja que té altres funcions a més de processar APP i els pacients mostrarien molts efectes secundaris. Curiosament, s'ha observat que la gent que consumeix antiinflamatoris del tipus AINEs (antiinflamatoris no esteroideus) com l'*ibuprofè* presenta certa protecció en front a l'Alzheimer i es creu que això es deu a que bloqueja parcialment l'activitat gamma secretasa sense interferir en les funcions vitals d'aquesta.

D'altra banda, les anomenades encefalopaties espongiformes transmissibles (EET) com l'encefalopatia espongiforme bovina (BSE), coneguda col·loquialment com *el mal de les vaques boges*, reben el seu nom per l'aspecte característic dels cervells infectats, en els que van apareixent forats fins semblar una esponja.



Però, què provoca aquests tipus de malalties? Durant molt de temps, els investigadors han cregut que el responsable era un virus. No obstant, mai s'ha pogut aïllar aquest virus ni cap altre microorganisme que pugui considerar-se responsable. Molts estudis en aquest camp fonamenten la teoria actual, que es sustenta en que les EET són causades per prions, unes proteïnes que es van acumulant i es poden veure al microscopi formant una mena de plaques. Un prió, que és un acrònim que ve del seu nom en anglès *Proteinaceous Infectious Particle*, és simplement una forma alterada d'una proteïna que existeix normalment en l'organisme. Les formes normals de la proteïna, que anomenem innòcues i les formes alterades, que anomenem infeccioses, són molt semblants, però la infecciosa té la capacitat d'alterar les innòcues que es va trobant i les converteix en infeccioses, provocant una reacció en cadena. Així que per que un prió tingui efectes nocius en l'organisme, cal que en aquest organisme existeixi la forma innòcua d'aquesta proteïna, que la infecciosa s'encarregarà de malmetre.



D'una banda, el mal de les vaques boges, que afecta al SNC dels bovins, va ser detectada per primer cop l'any 1986 al Regne Unit, però va tornar a ser notícia l'any 1996 quan es va relacionar la ingesta de carn de vaques afectada amb BSE amb 10 casos d'una patologia amb simptomatologia molt semblant a la BSE que afecta als humans. La via de transmissió és per ingesta d'aliments contaminats amb el prió i pot inclús superar la barrera entre animals i humans, així que en l'actualitat existeix una normativa molt estricta en el control dels aliments del bestiar. D'altra banda, com ja hem dit, també existeixen EET que afecten als humans com la malaltia de Creutzfeldt-Jakob (CJD), que és la més comú de les EET humanes conegudes. Aquesta malaltia és un trastorn neurodegeneratiu molt greu que conclou en la mort en un breu període de temps. Els malalts mostren símptomes semblants a l'Alzheimer en fases inicials de la malaltia però a mesura que avança apareix un pronunciat deteriorament mental que pot produir moviments involuntaris, ceguesa, debilitat, coma... Hi ha diverses variants de la malaltia que difereixen en simptomatologia i en curs de la malaltia però totes acaben causant la mort.

És evident que aquestes malalties són molt greus i s'ha d'intentar trobar un tractament efectiu per combatre-les, però per arribar a tractar les malalties priòniques primer cal conèixer aquestes estructures encara bastant desconegudes: els prions.

Existeix una proteïna denominada proteïna priònica cel·lular o PrPc, que es troba a les membranes de molts tipus cel·lulars de diferents òrgans però és especialment abundant al sistema nerviós central. En les malalties priòniques, trobem que la PrPc es processa malament i adquireix una estructura amb diferències respecte a la original i que és resistent a les proteases, és a dir, que no es pot degradar de manera natural per la maquinària cel·lular. Aquesta forma anormal, que s'anomena PrPsc, és un prió i com a tal té efectes nocius a l'organisme i és el principal responsable de les malalties espongiformes. D'altra banda, en

alguns casos de malalties com la CJD, els pacients comparteixen algunes característiques amb els casos d'Alzheimer. Concretament, els malalts poden mostrar acumulació del pèptid beta amiloide degut al processament d'APP, així que es planteja una qüestió: Existeix alguna relació entre les malalties priòniques i l'Alzheimer?

Per intentar trobar una resposta a aquesta qüestió, el grup *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació* ha investigat la relació d'ambdues patologies sota la perspectiva de la malaltia de CJD. En un estudi en què van participar investigadors de la UB així com de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRBB), la facultat de Medicina de Santiago de Compostel·la i l'Institut de Neuropatologia de Zuric, es va estudiar aquesta possible relació en hámsters. Concretament, es van centrar en les proteïnes que intervenen en els processos de deposició d'agregats amiloides i van observar que una d'elles, la proteïna Dab-1, tenia un paper important. Aquesta proteïna és una espècie de sensor cel·lular que detecta que alguna cosa no va bé i quan s'activa pateix un canvi d'estructura que coneixem com fosforilació i després de complir les seves funcions ens destrueix. Sorprenentment, hi havia certa relació entre l'activació de Dab-1 i la malaltia CJD, ja que en nombrosos casos es va observar que els malalts no mostraven nivells rellevants de Dab-1, és a dir, Dab-1 s'havia activat i destruït i en aquest cas no es trobaven dipòsits de beta amiloide. Però d'altra banda es va observar que altres tipus de malalts mostraven nivells més o menys normals de Dab-1 i en aquest cas si s'observaven dipòsits de beta amiloide. Aquests resultats van demostrar per primera vegada que Dab-1 és una peça que intervé en les dues malalties. Més endavant, en un treball amb mostres humanes de pacients amb CJD s'han obtingut resultats que corroboren les dades obtingudes amb animals experimentals, així que sembla que en humans també existeix relació entre Dab-1 i la deposició del pèptid beta amiloide. No obstant això, s'ha de seguir estudiant aquest nexa ja que existeixen encara molts punts desconeguts i s'ha de treballar més per aclarir aquesta relació.

MAIS EN DESENVOLUPAMENT

Una altra línia de recerca del grup estudia el paper de les MAIs durant el desenvolupament del sistema nerviós, ja que aquest tema no s'ha estudiat massa i probablement ens ajudi a entendre el paper que tenen aquestes proteïnes al llarg de la vida.

Curiosament, s'ha observat que algunes de les MAIs ja es troben al SNC abans de què apareguin els receptors de MAIs i de què es mielinitzin els axons, és a dir, abans de que aparegui la beina de mielina. Amb aquests resultats, es pensa que les MAIs podrien tenir funcions importants en aquesta etapa, així que el grup, entre altres coses, ha estudiat el patró d'expressió d'una MAI, l'OMgp, al cervell de ratolins durant el seu desenvolupament, és a dir, que han observat quan i on es comença a trobar aquesta MAI i com es distribueix pels diferents indrets del cervell.

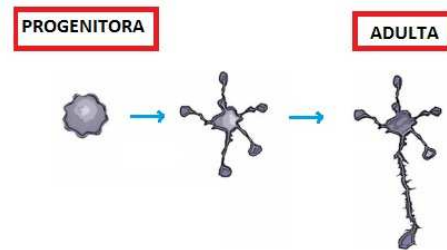
D'altra banda també s'ha trobat OMgp als axons que s'estan formant durant el desenvolupament del sistema nerviós al igual que en la zona de la sinapsi, així que es creu que potser tindria alguna funció en la formació de l'axó i a la sinapsi neuronal, tot i que encara s'ha d'estudiar més extensament.

VISIÓ ACTUAL DE LES MAIs: RECERCA ARREU DEL MÓN

Però és evident que entendre el paper de les MAIs i els seus mecanismes és una tasca molt complicada i porta molt de treball, així que no és estrany que investigadors d'arreu del món uneixin forces per avançar en aquest camp. En aquest context, l'any 2009, el grup va tractar de recopilar el coneixement existent fins aleshores en l'àmbit de les MAIs i els seus receptors. Ho van fer mitjançant l'elaboració d'un *review*, que es va publicar a la revista científica FASEB Journal i que recull el treball de nombrosos grups de recerca de tot el món fent especial èmfasi en les noves funcions potencials d'aquestes molècules en l'àmbit de la fisiologia neuronal. A continuació us mostrarem alguns dels punts més destacats en quant a la funció d'aquestes proteïnes que són molt importants per entendre els diferents papers que aquestes poden tenir al sistema nerviós i que probablement ens puguin ajudar amb el pas del temps a combatre diferents malalties amb tractaments encara poc eficients.

Funcions de les MAIs en diferents processos neuronals:

S'han enfocat diversos estudis per conèixer l'acció de les MAIs en els diferents orgànuls de la neurona i s'ha observat entre altres funcions, que la proteïna Nogo A és crucial per desenvolupar la xarxa del reticle endoplasmàtic i cal destacar que aquest orgànel és de vital importància pel correcte funcionament de la neurona. A més, el dèficit de Nogo A durant el desenvolupament de la neurona té un efecte devastador en la formació del reticle, fet que comporta que hi hagi problemes en la correcta maduració de les neurones.



D'altra banda, seguint en aquesta línia, també s'observa que Nogo A juga un paper important en la formació de les dendrites i els axons, procés que es coneix com neuritogènesi. Quan s'origina la neurona, aquesta té una forma esfèrica i amb el pas del temps adquireix la seva forma típica, normalment amb diverses dendrites i un sol axó. A mesura que creix, la neurona comença a produir unes petites prolongacions que acabaran transformant-se en dendrites o axons, que en conjunt es coneixen amb el nom de neurites. Però com decideix la neurona quina d'aquestes neurites es transforma en axó i quines en dendrites? Doncs bé, sembla que a més d'altres senyals, Nogo A és important per determinar que una d'aquestes neurites creixi més ràpidament i s'acabi transformant en l'axó.

Ara bé, les MAIs també tenen diferents funcions a la neurona quan aquesta ja està formada, com per exemple a la sinapsi neuronal, on s'han trobat tant les MAIs com els seus receptors i es creu que podrien tenir algun paper en el manteniment de l'estructura de la sinapsi. D'altra banda, es creu que també podrien participar en el procés de plasticitat sinàptica, és a dir que intervindrien en la continua modificació de les sinapsis, ja que sabem que les MAIs es relacionen amb algunes proteïnes que controlen aquest procés.

D'altra banda, les MAIs també desenvolupen diferents funcions a les cèl·lules mare neuronals (NPC) que són cèl·lules esfèriques sense neurites que es poden diferenciar en els diferents llinatges de cèl·lules nervioses, com neurones i cèl·lules de glia. S'ha determinat que aquestes cèl·lules expressen diferents MAIs i s'ha estudiat el seu rol. D'entrada, sabem que dues d'aquestes proteïnes, Nogo66 i MAG, poden promoure la diferenciació de les NPC cap a un tipus concret de cèl·lules de glia que s'anomenen astròcits.

Aplicacions en el tractament de malalties neurodegeneratives:



D'altra banda, des d'un punt de vista molt més aplicat al tractament mèdic, alguns investigadors han suggerit que les MAIs poden tenir un paper com a marcadors de diferents malalties del sistema nerviós com l'esclerosi múltiple, l'esclerosi lateral amiotròfica, l'Alzheimer i moltes altres.

L'esclerosi múltiple és una malaltia que afecta als axons de les motoneurons, és a dir, les neurones que controlen els músculs, i és degut a que les nostres pròpies defenses, el sistema immunològic, s'equivoquen i confonen la mielina amb una substància nociva i per tant la destrueixen. Quan la neurona perd la seva cobertura de mielina li és impossible transmetre els impulsos nerviosos i per tant, amb el pas del temps, els pacients perden progressivament el control dels músculs.

Hi ha estudis que afirmen que els malalts amb esclerosi múltiple mostren un augment dels nivells de la proteïna Nogo A i sembla que la reducció d'aquests podria ajudar a combatre la malaltia. D'altra banda, altres investigadors suggereixen que bloquejar la unió de les MAIs amb el seu receptors podria ajudar a que els axons tornessin a créixer, tot i que encara calen més estudis per esclarir aquest punt.

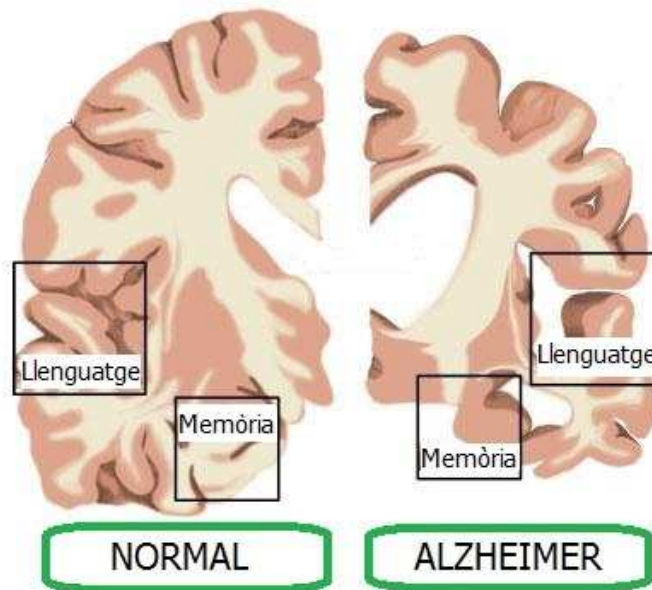
Una altra malaltia amb símptomes similars és l'esclerosi lateral amiotròfica, patologia que es caracteritza per la degeneració progressiva dels axons de les neurones que controlen els músculs. En aquest cas, al contrari del que passa en l'esclerosi múltiple, són les neurones les que estan directament afectades i per tant els músculs perden completament la connexió i no es poden moure. D'altra banda, aquesta patologia no afecta als processos mentals ni al control dels músculs dels ulls, així que els pacients mantenen les qualitats mentals. El cas més famós d'esclerosi lateral amiotròfica és molt probablement el del Dr. Stephen Hawking.

Existeix molta recerca que tracta de conèixer aquesta patologia. Malgrat tot, encara que queda molt per estudiar, s'ha trobat Nogo A als músculs dels malalts i els seus nivells es correlacionen amb la gravetat de la malaltia. La hipòtesi de que les MAIs estan relacionades amb aquesta patologia està suportada pel fet de que diversos experiments amb ratolins mostren que la falta de Nogo A perllonga la supervivència alhora que la seva sobreexpressió, és a dir, quan es troba en excés, desestabilitza axons de les motoneurons. No



obstant en altres estudis s'han trobat resultats contradictoris que podrien ser deguts a diferents antecedents de les neurones, és a dir, que l'efecte de les MAIs podria dependre de processos previs que hagi patit la neurona.

En el cas de la malaltia d'Alzheimer, s'ha observat que algunes de les neurones d'aquests pacients mostren sobreexpressió de Nogo A i aquests s'han relacionat amb els dipòsits de pèptid beta amiloide a les plaques senils. A més, s'ha determinat que la disminució de l'activitat d'un dels receptors de MAIs disminueix els dipòsits de pèptid beta amiloide, ja que sembla que afavoreix l'acció de l'alfa secretasa que com ja hem dit abans, és una de les estratègies més prometedores en el tractament de la malaltia d'Alzheimer.



CAP A ON SEGUEIX L'ESTUDI DE LES MAIS?

Podem comprovar que hi ha nombrosos estudis en el camp de les MAIS i que aquests ens estan ajudant a entendre millor infinitat de processos que es donen en el sistema nerviós. No obstant això, amb el coneixement actual, interferir en les MAIS i els seus mecanismes d'actuació pot tenir efectes col·laterals en les funcions neuronals bàsiques i conduir a efectes no desitjats, així que encara queden molts punts per aclarir en aquest àmbit.

D'una banda hem de ser conscients que el sistema nerviós central posseeix una enorme complexitat i durant el seu desenvolupament segueix una pauta extremadament marcada i controlada per infinitat de factors, així que en el cas que es produeixi una lesió, és evident que la seva correcta reconstrucció seria una tasca difícil. En aquest cas, el sistema lluita per conservar el que encara no s'ha danyat, així que dedica molts esforços a evitar que es regenerin els axons danyats.

A més hem de tenir en compte que quan es produeix una lesió no només hi ha dany a nivell de la pròpia lesió, sinó que a tot el circuit neuronal que queda per sota d'aquesta zona s'inicia una contínua degeneració.

No obstant això, malgrat aquestes limitacions, és evident que l'estudi de les MAIS igual que moltes altres molècules té un futur prometedor en el tractament de diverses malalties i s'ha de continuar avançant en aquest camp. Així que, amb això en ment, el grup de recerca *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació* continua amb els seus treballs i tracta d'aportar el seu gra de sorra al coneixement d'aquestes molècules, amb l'esperança de que algun dia tots aquests estudis sumats al de molts altres grups de recerca de tot el món contribueixin a desenvolupar tractaments efectius per combatre patologies i lesions que afecten el sistema nerviós.

ELS MEMBRES DEL GRUP: JOSÉ ANTONIO DEL RÍO



Es catedràtic del departament de Biologia Cel·lular de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona i es l'investigador principal del grup de recerca Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació. Es va llicenciar a la UB i va desenvolupar la seva tesi doctoral sobre la neurogènesi d'interneuroenes al neocòrtex i l'hipocamp. S'ha dedicat a la recerca i la docència durant més de 20 anys i durant aquest temps ha publicat més de 70 treballs a revistes internacionals.

Javier Moreno: Remuntem-nos als orígens del grup. Com i quan es forma el grup *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació*?

José Antonio del Río: El grup va començar a formar-se quan vaig concloure el període post doctoral. Vaig estar una temporada a Alemanya i als Estats Units i després vaig aconseguir finançament públic, que és com se solen formar la majoria de grups. Tot això ho podem emmarcar entre 1995 i 1997. Abans, quan vaig començar la tesi doctoral, el meu director, el Dr. Eduardo Soriano ja va iniciar un grup partint des de zero, recolzat per molts companys. La directora del departament de Biologia cel·lular en aquell moment, la Dra. Mercè Durfort, va creure que seria positiu obrir una línia de neurobiologia i va apostar per fer-ho.

JM: I Per què es va decidir per la neurociència?

JDR: Sempre m'ha interessat la neurociència, de fet a l'institut ja tenia afició per la histologia i consultava molts llibres. Recordo que anava fins al Mercat de Sant Antoni a buscar llibres d'histologia mèdica més o menys antics. No obstant, encara que no existia una assignatura de neurociència a la carrera de Biologia, vaig tenir l'oportunitat de fer una assignatura que es deia organografia microscòpica que tenia una part de neurobiologia i aquí va ser quan em vaig enganxar al tema, passant de la histologia general a la neurohistologia específicament. A més, anava encaminat a ser metge però quan va arribar el moment no vaig sol·licitar plaça a medicina i vaig acabar fent Biologia, coses de la vida.

JM: Creu que la seva investigació és important per a la societat?

JDR: Si un considera que el que fa no té importància, entraria psicològicament en barrina. Però el que tampoc pots fer és un exercici de supèrbia i l'important és saber les teves pròpies limitacions en la vida, de manera que sàpigues el que realment estàs aportant. A més, en l'aportació a la societat hi ha dues parts. D'una banda hi ha la retroalimentació amb els teus

companys de treball que et poden convidar a realitzar xerrades o anar a congressos i d'altra banda el *feedback* social, que ja no depèn tant del que facis sinó que depèn de com es transmet. El que jo crec és que anem posant granets de sorra i que hem de ser conscients. Creure que estem posant pedres seria una insensatesa.

JM: Creu que la societat està familiaritzada amb la seva investigació?

JDR: Podríem dir que està familiaritzada amb els problemes que s'estan afrontant, però la transmissió del que s'està realitzant a la pròpia societat no és correcta. Això s'assembla una mica al tòpic de "gos mossega a nen, nen mossega a gos" i al final s'acaba publicant "nen mossega a gos" així que si hagués de refiar-me del que s'ha publicat de mi a nivell dels mitjans de comunicació nacionals ... no perquè et posin malament sinó perquè es busca molt sensacionalisme. Crec que en temes de neurociències ens deixem portar pels aspectes més lligats a la rehabilitació, que també és molt important, i no tant per la investigació bàsica. No cal pensar que la gent, per no tenir una formació en aquest àmbit, no serà capaç de valorar la teva feina així que crec que s'ha d'apropar més a la societat.

JM: Com es financen?

JDR: Fonamentalment de fons públics, tant a nivell nacional com de projectes europeus. A més, tot i que en menor mesura, de col·laboracions amb empreses.

JM: Parlant de finançament, ¿què opina de les retallades en R +D?

JDR: Sembla del tercer món. Entenc que travessem una situació econòmica delicada, en què hi ha hagut errades privades que s'estan cobrint amb fons públics. No obstant això, ja està tot inventat, i si mires a altres països, com Alemanya o els Estats Units, pots comprovar que encara que hi ha hagut certs retalls, el sistema s'ha reactivat, ja que s'és conscient que si la investigació s'atura és molt difícil reenganxar-se després de cinc o sis anys i poder estar a un nivell competitiu, que de fet és imprescindible. Aquí això és impensable i fins i tot en certes ocasions alguns polítics han declarat en actes públics que tot i reconèixer la tasca social dels científics, per a ells hi ha determinats temes més rellevants que la feina que desenvolupem. Hem de ser conscients que tot el que es retalli ara ho patirà la societat en uns anys, de tal manera que quan ens estiguem recuperant econòmicament, els grups de recerca no seran competitiu.

JM: Canviant de tema, quin és l'estudi més important en què ha treballat?

JDR: Millor, perquè si no em deprimeixo! En això sempre es tenen fases. Sempre que estudies alguna cosa creus que és el més bonic i el més important, però crec que sobretot les últimes línies que estem desenvolupant, que s'acosten a un àmbit més aplicat, més aviat biomèdic, per dir-ho així.

JM: Té experiència a l'estranger?

JDR: Sí. El primer cop vaig estar a Frankfurt durant 4 mesos just un any després de començar la tesi doctoral. Després vaig fer dues estades a Friburg i vaig estar a la farmacèutica Bristol-Myers, als Estats Units.

JM: Creu que és important tenir-la?

JDR: Més que important és "mandatory", com diuen els anglesos. Si no et mous i no veus altres laboratoris no coneixes noves formes de treballar, noves idees ... en definitiva crec que és una part del teu procés de formació. És més, si no ho fas corres el risc d'estar tot el dia mirant-te el melic i creure't el rei del món. Les col·laboracions amb altres grups són molt importants en tots els camps i en el cas de les neurociències s'ha de tenir en compte que per fer un bon estudi s'ha de col·laborar amb grups que entenguin de certs temes com biomaterials, alliberament de medicaments ... i fins i tot grups clínics, ja que et permet no perdre una part important de la visió del treball que s'està realitzant.

JM: Per concloure, ¿destacaria algun moment emotiu en la seva carrera com a científic?

JDR: Sempre dic que si ens fessin un test psicològic, la majoria de científics sortiríem com a persones una mica obsessives (rialles), ja que som bastant compulsius i una mica taciturns en el que fem. Si que és cert que he rebut alguns premis que potser m'hagin fet sentir reconegut com la distinció de la Generalitat o el premi de la fundació *Francisco Cobos*, que fan que en el moment t'inflis una mica, i és normal, però després et desinfla i t'adones que això és efímer. En aquest aspecte, crec que sempre tenim aquest punt en què el reconeixement de la gent és bastant important, però cal ser conscients que quan creus que ets el millor en alguna cosa ve algú i ho fa millor, com quan sents "Alonso és el millor corredor" i després apareix *Vettel* i li treu el lloc. D'altra banda, crec que de vegades et sents millor des del punt de vista de la realització personal amb treballs que possiblement no tinguin tanta repercussió a nivell de publicacions, sobretot la teva primera feina i coses per l'estil.

ELS MEMBRES DEL GRUP: PATRICIA CARULLA

Es va llicenciar en Biologia a la Universitat Pompeu Fabra i va rebre el premi nacional a l'excel·lència en el rendiment acadèmic universitari. Ha realitzat dos màsters, un en indústria farmacèutica y biotecnològica a la Universitat Pompeu Fabra y l'altre en Biotecnologia Molecular en la Universitat de Barcelona. Col·labora amb el grup des del 2009 on desenvolupa la seva tesi doctoral. Actualment està estudiant el rol neuroprotector de la proteïna pròionica cel·lular i les dianes de regeneració en models in vitro de lesió medul·lar.

Javier Moreno: Com i quan et vas incorporar al grup?

Patricia Carulla: Fa pràcticament tres anys. Em vaig incorporar després de fer un màster a la UB. Vaig buscar un grup que es dediqués a la neurociència i després d'algunes entrevistes em vaig decantar per *Bases cel·lulars i moleculars en neurodegeneració i neuroreparació*.

JM: Per què et vas decidir per la investigació?

PC: Vaig fer la carrera a la Universitat Pompeu Fabra i la veritat és que allà t'orienten tant cap a la investigació bàsica com cap al món de l'empresa, però gràcies a les pràctiques de l'últim any em vaig adonar que la investigació m'agradava més. Després vaig escollir el tema per fer el doctorat.

JM: Per què neurociències?

PC: Tot va ser arran de consultar publicacions i informar-me sobre instituts en què es dediquessin a temes que em cridaven més l'atenció, però no em vaig formar específicament en neurociències.

JM: Creus que el que investigues pot ser important per a la societat?

PC: Crec que és un petit gra de sorra que aportem a la societat, encara que les aplicacions siguin més a llarg termini.

JM: Creus que la societat està familiaritzada amb la investigació que dueu a terme?

PC: Directament no. A més crec que ni se'ns reconeix ni es coneix directament la feina que fem.

JM: Així, creus que hauria d'estar-ho?

PC: Sí. Crec que hauria de millorar la divulgació científica per apropar el nostre treball i els avenços científics a la societat, incrementant així el coneixement i l'interès del públic en general cap el que fem els científics.

JM: Tens experiència a l'estranger?

PC: He fet alguna estada curta durant la carrera, ja que a la meva universitat s'organitzaven aquest tipus d'activitats durant els estius. He estat a Romania, a Suècia i a Florida. A més tinc intenció de fer alguna estada properament, ja que la beca que tinc m'ho permet.

JM: Creus que és important tenir-la?

PC: Sí, ja que a l'estranger els grups de recerca treballen de diferent manera i tot el que sigui veure formes diferents de treballar et pot completar. A més la investigació en altres països està millor que aquí i crec que si tens l'oportunitat de sortir pot ser positiu.

JM: Com veus el teu futur en la investigació?

PC: Una mica negra (rialles). Cada vegada és més difícil obtenir beques i finançament per investigar. El meu futur el veig fora, la meva intenció és anar a l'estranger quan acabi el doctorat, ja que crec que em serà més fàcil fer la feina que vull, encara que si després puc tornar millor.