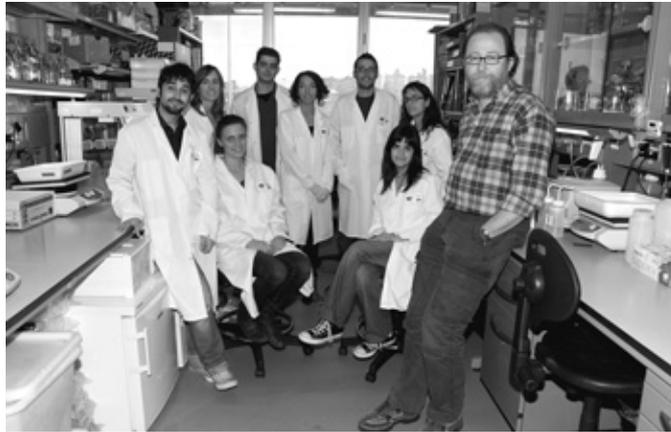


## Neuroregeneración: una ventana al futuro

Javier Moreno Cano



*El grupo de investigación Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neuroreparación forma parte del departamento de Biología Celular de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona y realiza sus actividades a caballo entre la facultad y el instituto de bioingeniería de Cataluña (IBEC), situado en el 'Parc Científic de Barcelona'. Desde que se formó, en torno al año 1996, no ha dejado de estudiar diferentes procesos que se dan a cabo en el sistema nervioso, centrandose sus estudios en unas moléculas que inhiben el crecimiento de los axones después de una lesión en el sistema nervioso central: las Myelin-associated inhibitors.*

---

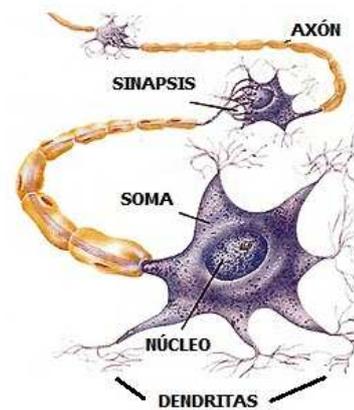
*"Un niño está viendo la televisión con sus padres. De repente aparece una noticia: un piloto de coches de carreras ha tenido un accidente y ha quedado en silla de ruedas. El niño le pregunta a sus padres: ¿Por qué este señor no puede caminar? La madre, que es médico, intenta explicarle a su hijo cómo funciona el sistema nervioso: Mira hijo, existen una especie de cables eléctricos que llamamos nervios que salen de la cabeza recorriendo todo el cuerpo y se encargan de mover las piernas y los brazos. Este piloto se ha dado un golpe muy fuerte y los nervios que le controlan las piernas se le han roto. El niño mira a sus padres pensativo y con una gran tranquilidad les dice: ah, ¡ya lo entiendo! ¡Ahora sólo le tienen que poner unos yesos como a mí cuando me rompí el brazo y dentro de un tiempo los cables volverán a funcionar! "*

*Todos sabemos que una herida en la piel se cerrará tarde o temprano. Si nos rompemos un hueso aunque dolerá mucho- normalmente sólo tendremos que inmovilizar el brazo y este volverá a ser casi tan sólido como antes. Y si es necesario, le pondremos unas placas metálicas y unos clavos. Pero, ¿cómo es que cuando alguien sufre una lesión en la médula espinal ésta no es capaz de regenerarse de la misma manera a como lo hacen otros tejidos? Esta cuestión, como este niño, nos la hemos planteado todos alguna vez. Para tratar de entender por qué sucede esto y tratar de acercar a la sociedad tratamientos efectivos para combatir la neurodegeneración, el grupo de investigación Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neuroreparación ha dedicado muchos esfuerzos a conocer los mecanismos del funcionamiento del sistema nervioso. Desde B-on, conscientes de que la neurodegeneración es uno de los campos de estudio con más expansión en la actualidad, queremos difundir el trabajo que desarrolla este grupo en la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.*

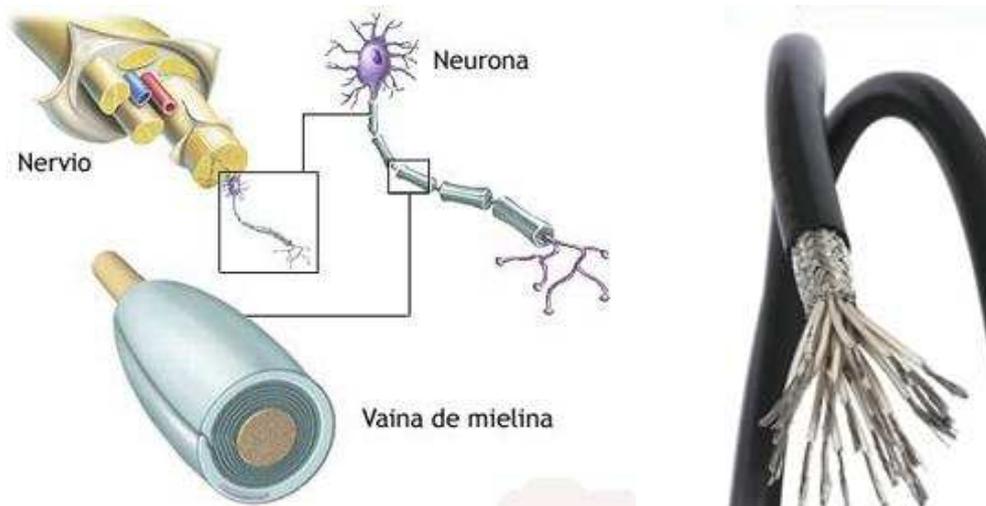
## EL SISTEMA NERVIOSO

Antiguamente se creía que el sistema nervioso era un caso aparte que no seguía la teoría celular, es decir, se creía que no existían las células nerviosas. Esta idea cambió gracias a las aportaciones del doctor Santiago Ramón y Cajal, que determinó que el sistema nervioso, como el resto de tejidos de nuestro organismo, estaba formado por células: las neuronas. Además de las neuronas, en el sistema nervioso encontramos otros tipos de células: las células de glía, que tienen diferentes funciones como dar apoyo a la red neuronal o aportar nutrientes y recoger los productos residuales de las neuronas.

Las neuronas están conectadas entre ellas y forman un verdadero circuito eléctrico que recorre todo el cuerpo y es capaz de transmitir las "órdenes" del cerebro mediante los impulsos nerviosos. Estas células tienen una forma bastante peculiar; además del cuerpo de la neurona, que se llama soma neuronal, presentan diferentes prolongaciones o neuritas: las dendritas y los axones. Generalmente, las neuronas reciben los impulsos nerviosos por las dendritas, que actuarían como antenas receptoras y los transmiten a través de los axones, que se agrupan formando unas fibras que conocemos como nervios. La zona de contacto entre neuronas se llama sinapsis y hay que decir que estas conexiones no son ni mucho menos fijas, sino que algunas se van perdiendo a la vez que se forman otras nuevas, es decir, están en continuo recambio. Esta capacidad de modificación continua se llama plasticidad neural.



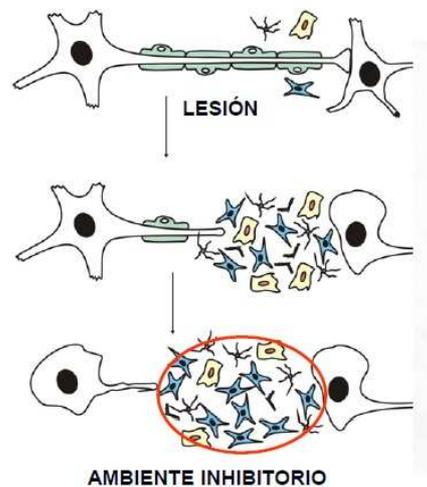
Ahora bien, ¿cómo funciona la transmisión del impulso nervioso? Del mismo modo que los cables eléctricos tienen una vaina protectora de plástico, los axones de las neuronas también muestran una capa aislante hecha de una sustancia llamada mielina. Y es dentro de esta sustancia donde encontramos una de las claves que impiden que los axones se regeneren correctamente después de una lesión: Las "*Myelin-associated inhibitors*" también conocidas como MAIS por su abreviatura.



## LAS MAIS

Los axones de las neuronas del sistema nervioso central de los mamíferos adultos, como por ejemplo los que forman los nervios que pasan por la médula espinal, tienen una capacidad limitada para volver a crecer después de una lesión. Podríamos pensar que las mismas neuronas tienen alguna característica que impide que se regeneren, pero sin embargo numerosos estudios sustentan que la principal causa es que cuando hay una lesión en los nervios se crea un ambiente hostil que impide que las neuronas se regeneren. En este contexto, es lógico pensar que si somos capaces de modificar este ambiente inhibitorio las neuronas podrán hacer rebrotar sus axones e incluso establecer (o restablecer) contactos sinápticos funcionales con otras neuronas.

Cuando se sufre una lesión en el sistema nervioso central, se forma la llamada *cicatriz meníngea*, que no es más que una densa red de células de meninges y células de glía -aquellas que protegen las neuronas- que aísla la zona afectada formando una barrera física y química. Esta barrera puede ser útil a corto plazo, ya que protege el resto de neuronas aislando la zona de la herida pero puede tener consecuencias nefastas a largo plazo ya que impedirá el crecimiento de los axones de las neuronas dañadas. Esta inhibición del crecimiento está controlada por numerosas moléculas, entre las que unas proteínas llamadas "*Myelin-associated Inhibitors*" (MAIS) juegan un papel importante. Estas proteínas se encuentran en las vainas de mielina de las neuronas y son liberadas cuando éstas se rompen, como por ejemplo en el caso de una lesión. Además, las células no neuronales que proliferan en la cicatriz meníngea también las secretan.



Pero, ¿cómo pueden inhibir el crecimiento del axón? El mecanismo es muy sencillo. Las MAIS actúan como una alarma que indica que allí hay una herida y ponen en marcha el protocolo de seguridad. Para que el protocolo funcione, existen unos receptores de MAIs en la superficie de las neuronas que cuando detectan las MAIs inhiben el crecimiento de los axones.

Todavía hay que trabajar mucho para entender el mecanismo de actuación de las MAIs, pero lo que sí sabemos es que los procesos de inhibición se llevan a cabo interfiriendo en el citoesqueleto de la neurona. El citoesqueleto, como su nombre indica, es el esqueleto de la célula. Está constituido por varios elementos que forman un entramado de redes y actúan como una especie de andamio que está en contacto con todos los orgánulos celulares y se encarga de sustentar la estructura interna de la célula al tiempo que interviene en diferentes procesos como la división celular, el transporte interno, la migración... Hay que destacar que el citoesqueleto no es una estructura fija, sino que está en continuo recambio.

Cuando las neuronas tienen que hacer crecer los axones, los diferentes elementos del citoesqueleto se ponen en marcha para permitir que todo lo que se necesita llegue a la punta del axón, que se llama cono de crecimiento, y éste pueda crecer. Cuando la célula entra en

contacto con las MAIs, estas inician una vía de señalización que provoca que el citoesqueleto se detenga, provocando que los axones no puedan crecer.

Ahora se plantea una cuestión obvia. ¿Podemos interferir de alguna manera en este proceso? ¿Podemos detener este sistema de emergencia para permitir que las neuronas se regeneren? En respuesta a esta pregunta, se ha descubierto que el bloqueo de los receptores de las MAIs conlleva una parada casi completa de esta inhibición, lo que apunta a que conocer estas moléculas podría dar luz al desarrollo de

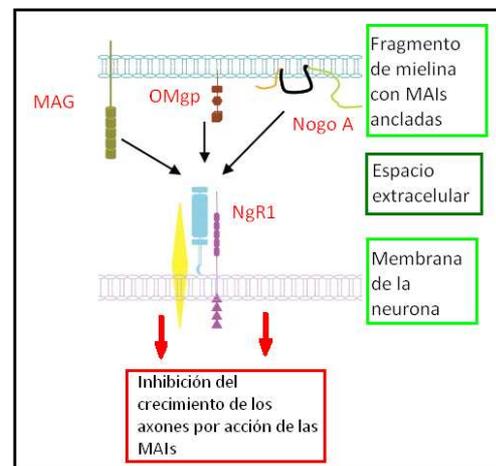
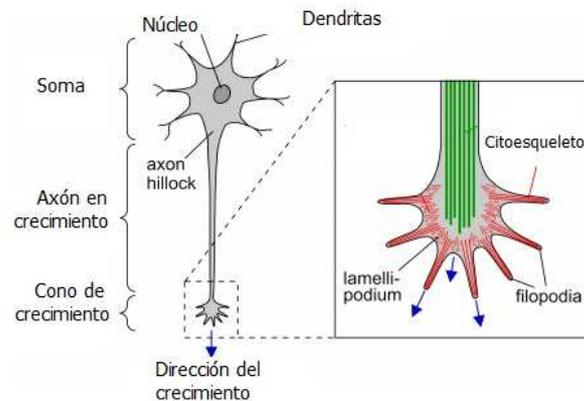
tratamientos médicos que en un futuro conduzcan a la regeneración de los nervios tras una lesión. No obstante, hay que decir que el mecanismo de inhibición debido a la acción de la mielina aún tiene muchos interrogantes y se debe seguir estudiando en profundidad.

El estudio de las MAIs está en continua evaluación, ya que es muy complejo y para tratar de entender el papel de estas moléculas debemos tener presente que tienen multitud de funciones; además, constantemente se describen nuevas MAIs al igual que nuevos receptores.

De entre las MAIs, destacamos tres que se han estudiado extensamente: Nogo A, MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*) y OMgp (*Oligodendrocyte Myelin Glycoprotein*), que actúan a través del receptor NgR1 pero parece que podrían tener otras vías de actuación, ya que se han descubierto otros receptores con los que estas proteínas podrían interactuar.

Además de estar implicadas en la inhibición del crecimiento axonal, las MAIs tienen una gran lista de funciones como colaborar en diferentes procesos como el control de compartimentos celulares como el retículo endoplasmático, la proliferación y diferenciación de células madre neurales, la plasticidad neuronal... incluso algunos investigadores han sugerido que las MAIs podrían ser marcadores de diferentes enfermedades como el Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia...

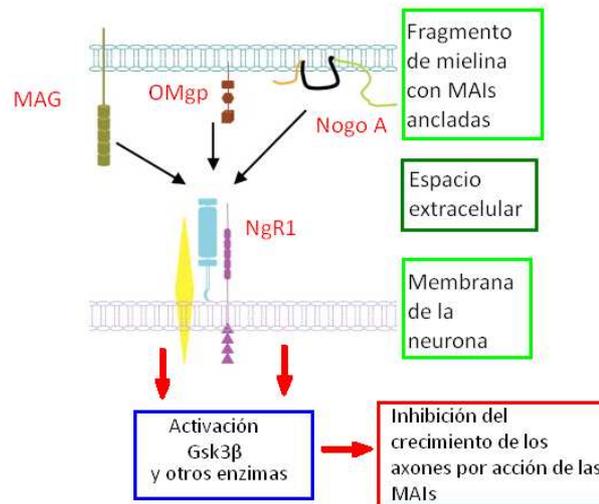
En este contexto, el grupo de investigación *Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neurorreparación* de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona ha realizado numerosos estudios y ha contribuido notablemente al conocimiento de los diferentes mecanismos en los que las MAIs están implicadas. A continuación haremos un breve recorrido en la investigación que este grupo ha desarrollado en este campo.



## MAIs Y NEUROREGENERACIÓN

En el campo de la neuroregeneración, es decir, la recuperación de las neuronas después de algún tipo de lesión o enfermedad, el grupo *Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neurorreparación* ha realizado diversos trabajos de los cuales ha extraído conclusiones muy interesantes para comprender el mecanismo de actuación de las MAIs.

Por un lado, en estudios con animales experimentales, han avanzado en el estudio de una enzima, que detiene el citoesqueleto e inhibe el crecimiento de los axones cuando la neurona detecta las MAIs. Esta enzima se llama GSK3 $\beta$  y es capaz de detener el citoesqueleto, ya que interactúa con las llamadas "proteínas asociadas a microtúbulos" o MAPs, que son las que se encargan directamente de controlar la estructura del citoesqueleto. Concretamente, su estudio ha demostrado que si se inhibe la GSK3 $\beta$  el mecanismo de acción de las MAIs no funciona, así que el crecimiento del axón no se inhibe. Esta contribución es muy importante, ya que nos proporciona otra diana sobre la que actuar si queremos evitar la inhibición de las MAIs.



Por otra parte, el grupo ha estudiado unas células llamadas *células de glía envolvente olfativa* (OECs). Estas células conducen los axones de las neuronas olfativas, es decir, las neuronas que llevan la información del olfato hacia el cerebro, de modo que la idea de trasplantar estas células ha surgido como una terapia prometedora en el tratamiento de las lesiones medulares y otras enfermedades neuronales, ya que se cree que quizá ayuden a regenerar los axones dañados.

El grupo ha sido pionero en demostrar que estas células presentan receptores de MAIs totalmente funcionales y que cuando entran en contacto con la mielina pierden la capacidad de migrar. Por otra parte, como ya hemos dicho anteriormente, las MAIs son capaces de inhibir el movimiento de los axones frenando el dinamismo del citoesqueleto de la neurona y de hecho, cuando inhibimos los receptores de MAIs de las OECs se observa que el citoesqueleto sigue operativo y la célula es capaz de moverse.

## MAIS EN ALZHEIMER I PRIONOAPATÍAS

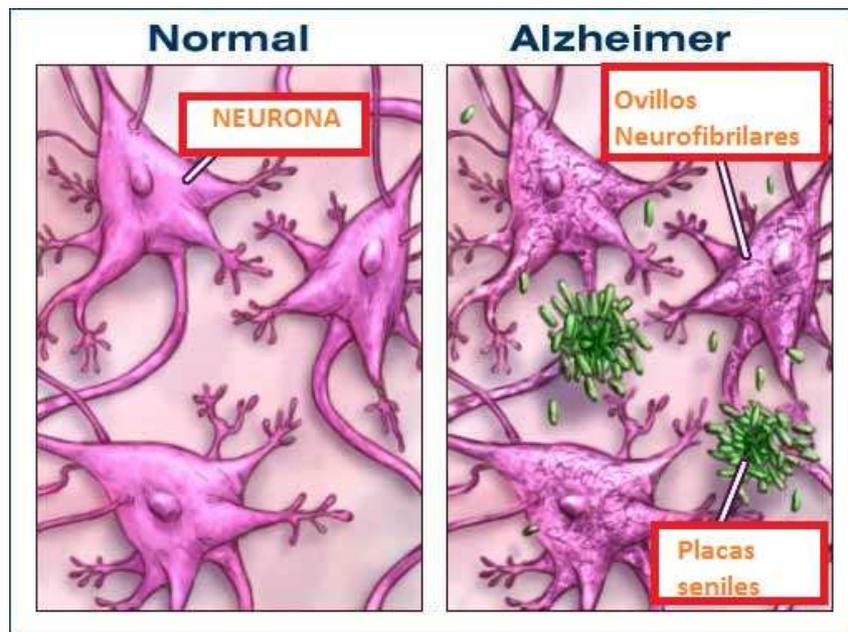
Paralelamente, el grupo de investigación *Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neurorreparación* también ha trabajado en el campo de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y las Prionopatías.

La enfermedad de Alzheimer es una patología en la que se observa una pérdida de la estructura y de la función de las neuronas. Debe su nombre a su descubridor, el Dr. Alois Alzheimer, que trató el primer caso registrado de esta enfermedad en el año 1902.

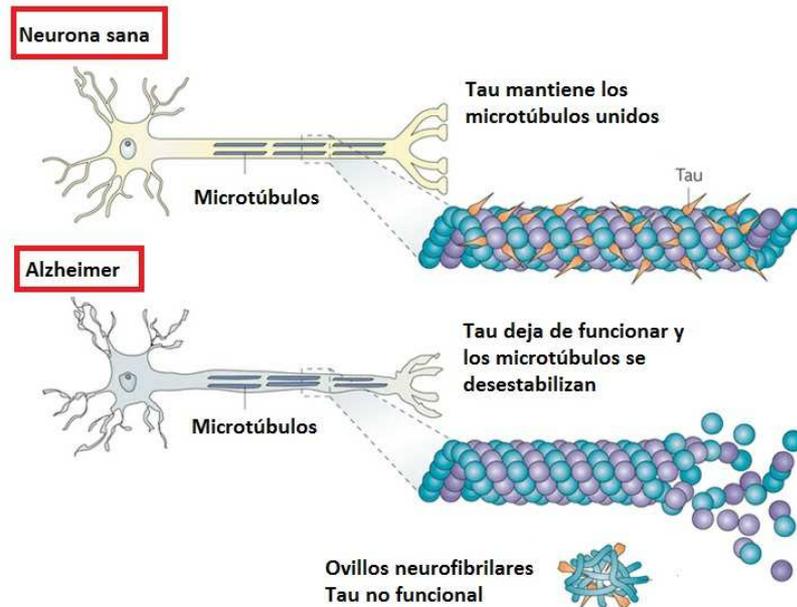
Presenta diferentes síntomas a corto plazo como cambios en personalidad y carácter, pérdidas puntuales de memoria... que se vuelven más graves con el paso del tiempo y llegan a un estado en que los pacientes ni siquiera son capaces de reconocer los familiares más directos. Tras este proceso tan duro, el Alzheimer provoca la muerte entre 7 y 12 años después de manifestar los primeros síntomas. Cabe destacar que hay pocos casos hereditarios y el principal factor de riesgo es la edad.

A nivel microscópico, esta enfermedad se caracteriza por mostrar alteraciones de dos tipos: las llamadas placas seniles y los ovillos neurofibrilares.

Por un lado, las placas seniles se localizan en el exterior de las neuronas y consisten en la acumulación de una molécula llamada péptido beta amiloide. ¿Y de dónde sale este péptido? En la neurona encontramos una proteína llamada proteína precursora amiloide (APP) que puede ser cortada por unas enzimas conocidos como secretasas. Estas secretasas trabajan en dos turnos. Primero actúan o la alfa o la beta secretasa y cortan la APP, haciéndola más corta, y después actúa la gamma secretasa, que la acorta aún más. Pues bien, si las enzimas que cortan son alfa y gamma secretasas no debemos preocuparnos, ya que se generará un péptido inofensivo. Pero si por el contrario primero actúa beta y luego la gamma, se generará un péptido llamado beta amiloide, con consecuencias nefastas para nuestro sistema nervioso.

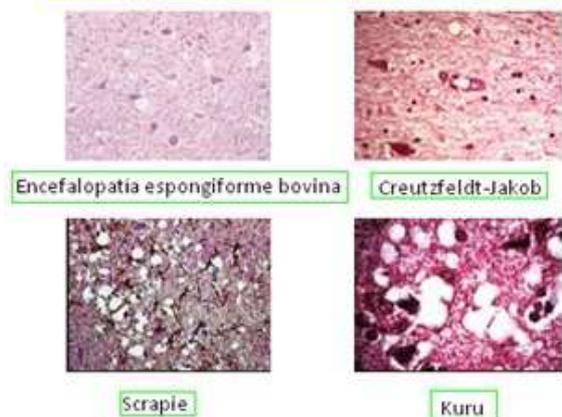


Por otra parte, los ovillos neurofibrilares se encuentran en el interior de las neuronas y corresponden a una proteína que se encuentra alterada y no hace el trabajo que debería hacer. Se trata de la proteína Tau, que en personas sanas se encarga de fijar una de las estructuras del citoesqueleto de las neuronas, los microtúbulos. En situación de Alzheimer, Tau pierde esta función y los microtúbulos se desmontan, provocando la pérdida de estructura y función de la neurona.



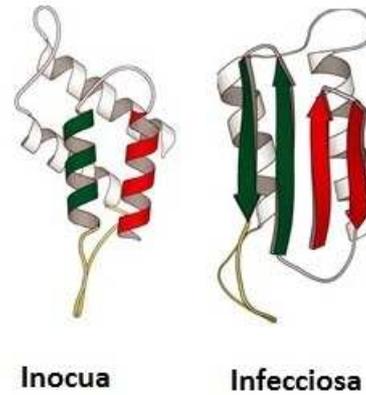
Actualmente existe mucha investigación en este ámbito. Por un lado se busca ampliar el conocimiento de los procesos básicos de la enfermedad a la vez que se tratan de buscar tratamientos efectivos. Las terapias más prometedoras buscan promover la actividad alfa secretasa en contra de la beta secretasa. Por otro lado, el bloqueo de la gamma secretasa es muy delicado, ya que tiene otras funciones además de procesar APP y los pacientes mostrarían muchos efectos secundarios. Curiosamente, se ha observado que la gente que consume antiinflamatorios del tipo NSAIDs (antiinflamatorios no esteroideos) como el ibuprofeno presenta cierta protección frente al Alzheimer y se cree que esto se debe a que bloquean parcialmente la actividad gamma secretasa sin interferir en las funciones vitales de la misma.

Por otra parte, las llamadas encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) como la *encefalopatía espongiforme bovina* (BSE), conocida coloquialmente como el mal de las vacas locas, la enfermedad de *Creutzfeldt-Jakob* (CJD), el *Scrapie* o el *Kuru* reciben su nombre por el aspecto característico de los cerebros infectados, en los que van apareciendo agujeros hasta acabar pareciendo una esponja, como



observamos en la figura de la derecha.

Pero, ¿qué provoca este tipo de enfermedades? Durante mucho tiempo, los investigadores han creído que el responsable era un virus. Sin embargo, nunca se ha podido aislar ese hipotético virus ni ningún otro microorganismo que pueda considerarse responsable. Muchos estudios en este campo fundamentan la teoría actual, que se sustenta en que las EET son causadas por priones, unas proteínas que se van acumulando y pueden verse al microscopio formando una especie de placas. Un prión, que es un acrónimo que viene de su nombre en inglés *Proteinaceous Infectious Particle*, es simplemente una forma alterada de una proteína que existe normalmente en el organismo. Las formas normales de la proteína, que llamamos inocuas y las formas alteradas, que llamamos infecciosas, son muy parecidas, pero la infecciosa tiene la capacidad de alterar las inocuas que se va encontrando y las convierte en infecciosas, provocando una reacción en cadena. Así que para que un prión tenga efectos nocivos en el organismo, es necesario que en este organismo exista la forma inocua de esta proteína, que la infecciosa se encargará de dañar.



Por un lado, el mal de las vacas locas, que afecta al SNC de los bovinos, fue detectada por primera vez en 1986 en el Reino Unido, pero volvió a ser noticia en 1996 cuando se relacionó la ingesta de carne de vacas afectadas con 10 casos de una patología con sintomatología muy parecida a la BSE que afecta a los humanos. La vía de transmisión es por ingesta de alimentos contaminados con el prión y puede incluso superar la barrera entre animales y humanos, así que en la actualidad existe una normativa muy estricta en el control de los alimentos del ganado. Por otra parte, como ya hemos dicho, también existen EET que afectan a los humanos como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), que es la más común de las EET humanas conocidas. Esta enfermedad es un trastorno neurodegenerativo muy grave que concluye en la muerte en un breve periodo de tiempo. Los enfermos muestran síntomas similares al Alzheimer en fases iniciales de la enfermedad pero a medida que avanza aparece un pronunciado deterioro mental que puede producir movimientos involuntarios, ceguera, debilidad, coma... Hay varias variantes de la enfermedad que difieren en sintomatología y en el curso de la enfermedad pero todas acaban causando la muerte.

Es evidente que estas enfermedades son muy graves y hay que intentar encontrar un tratamiento efectivo para combatirlas, pero para llegar a tratar las enfermedades priónicas primero hay que conocer estas estructuras todavía bastante desconocidas: los priones.

Existe una proteína denominada proteína priónica celular o PrPc, que se encuentra en las membranas de muchos tipos celulares de diferentes órganos pero es especialmente abundante en el sistema nervioso central. En las enfermedades priónicas, encontramos que la PrPc se procesa mal y adquiere una estructura con diferencias respecto a la original y que es resistente a las proteasas, es decir, que no se puede degradar de manera natural por la

maquinaria celular. Esta forma anormal, que se llama PrPsc, es un prión y como tal tiene efectos nocivos en el organismo y es el principal responsable de las enfermedades espongiformes. Por otra parte, en algunos casos de enfermedades como la CJD, los pacientes comparten algunas características con los casos de Alzheimer como por ejemplo la presencia de depósitos de beta amiloide, así que se plantea una cuestión: ¿Existe alguna relación entre las enfermedades priónicas y el Alzheimer?

Para tratar de arrojar luz a este tema, el grupo *Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neurorreparación* ha investigado la relación de ambas patologías bajo la perspectiva de la enfermedad de CJD. En un estudio en el que participaron investigadores de la UB así como del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRBB), la facultad de Medicina de Santiago de Compostela y del Instituto de Neuropatología de Zúrich, se estudió esta posible relación en hámsteres. Para ello, se centraron en las proteínas que intervienen en los procesos de deposición de agregados amiloides y observaron que una de ellas, la proteína Dab-1, tenía un papel importante. Esta proteína es una especie de sensor celular que detecta que algo no va bien y cuando se activa sufre un cambio de estructura que conocemos como fosforilación y tras cumplir sus funciones acaba por destruirse. Sorprendentemente, existía cierta relación entre la activación de Dab-1 y la enfermedad CJD, ya que en numerosos casos se observó que los enfermos no mostraban niveles relevantes de Dab-1, es decir, Dab-1 se había activado y destruido y en este caso no se encontraban depósitos de beta amiloide. Pero por otro lado se observó que otros tipos de enfermos mostraban niveles más o menos normales de Dab-1 y en este caso sí se observaban depósitos de beta amiloide. Estos resultados demostraron por primera vez que Dab-1 actúa como un enlace entre las dos enfermedades. Más adelante, en un trabajo con muestras humanas de pacientes con CJD se han obtenido resultados que corroboran los datos obtenidos con animales experimentales, así que parece que en esta patología también existe relación entre Dab-1 y la deposición del péptido beta amiloide. No obstante, se debe seguir estudiando este nexo ya que existen todavía muchos puntos desconocidos y se debe trabajar para aclararlos.

## MAIs EN DESARROLLO

Otra línea de investigación del grupo estudia el papel de las MAIs durante el desarrollo del sistema nervioso, ya que este tema no se ha estudiado demasiado y probablemente nos ayude a entender el papel que tienen estas proteínas a lo largo de la vida. Curiosamente, se ha observado que algunas de las MAIs ya se encuentran en el SNC antes de que aparezcan los receptores de MAIs y de que se mielinicen los axones, es decir, antes de que aparezca la vaina de mielina. Con estos resultados, se piensa que las MAIs podrían tener funciones importantes en esta etapa, así que el grupo, entre otras cosas, ha estudiado el patrón de expresión de una MAI, la proteína OMgp, en el cerebro de ratones durante su desarrollo, es decir, que han observado cuando y donde se empieza a encontrar esta MAI y cómo se distribuye por las diferentes zonas del cerebro.

Por otra parte también se ha encontrado OMgp en los axones que se están formando durante el desarrollo del sistema nervioso al igual que en la zona de la sinapsis, así que se cree que

quizás tendría alguna función en la formación del axón y la sinapsis neuronal, aunque todavía se deben realizar más estudios que lo aclaren.

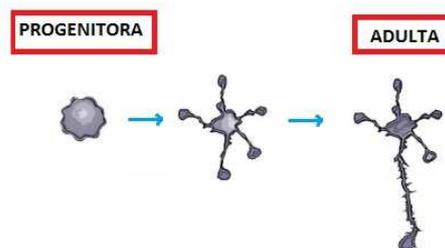
## VISIÓN ACTUAL DE LAS MAIs: INVESTIGACIÓN A NIVEL MUNDIAL

Pero es evidente que entender el papel de las MAIs y sus mecanismos es una tarea muy complicada y lleva mucho trabajo, así que no es extraño que investigadores de todo el mundo unan fuerzas para avanzar en este campo. En este contexto, el año 2009 el grupo trató de recopilar el conocimiento existente hasta entonces en el ámbito de las MAIs y sus receptores. Lo hicieron mediante la elaboración de un *review*, que se publicó en la revista científica *FASEB Journal* y que recoge el trabajo de numerosos grupos de investigación de todo el mundo haciendo especial énfasis en las nuevas funciones potenciales de estas moléculas en el ámbito de la fisiología neuronal. A continuación se muestran algunos de los puntos más destacados en cuanto a la función de estas proteínas que son muy importantes para entender los diferentes papeles que éstas pueden tener en el sistema nervioso y que probablemente nos puedan ayudar con el paso del tiempo a combatir diferentes enfermedades con tratamientos todavía poco eficientes.

### Funciones de las MAIs en diferentes procesos neuronales:

Diversos estudios han sido enfocados a conocer la acción de las MAIs en los diferentes orgánulos de la neurona y se ha observado entre otras funciones, que la proteína Nogo A es crucial para desarrollar la red del retículo endoplasmático y cabe destacar que este orgánulo es de vital importancia para el correcto funcionamiento de la neurona. Además, el déficit de Nogo A durante el desarrollo de la neurona tiene un efecto devastador en la formación del retículo, lo que conlleva que haya problemas en la correcta maduración de las neuronas.

Por otro lado, siguiendo en esta línea, también se observa que Nogo A juega un papel importante en la formación de las dendritas y los axones, proceso que se conoce como neuritogénesis. Cuando se origina la neurona, ésta tiene una forma esférica y con el paso del tiempo adquiere su forma típica, normalmente con varias dendritas y un solo axón. A medida que crece, la neurona comienza a producir unas pequeñas prolongaciones que acabarán transformándose en dendritas o axones, que en conjunto se conocen con el nombre de neuritas. Pero ¿cómo decide la neurona cuál de estas neuritas se transforma en axón y cuáles en dendritas? Pues bien, parece que Nogo A se encuentra entre el gran número de señales que se encargan de este proceso, así que ayuda a determinar que una de estas neuritas crezca más rápidamente y se acabe transformando en el axón.



Ahora bien, las MAIs también tienen diferentes funciones en la neurona cuando ésta ya está formada, como por ejemplo en la sinapsis neuronal, donde se han encontrado tanto las MAIs como sus receptores y se cree que podrían tener algún papel en el mantenimiento de la estructura de la sinapsis. Por otra parte, se cree que también podrían participar en el proceso

de plasticidad sináptica, es decir que intervendrían en la continua modificación de las sinapsis, ya que sabemos que las MAIs se relacionan con algunas proteínas que controlan este proceso.

Por otra parte, las MAIs también desarrollan diferentes funciones a las células madre neuronales (NPC) que son células esféricas sin neuritas que se pueden diferenciar en los distintos linajes de células nerviosas, como neuronas y células de glía. Se ha determinado que estas células expresan diferentes MAIs y se ha estudiado su rol. De entrada, sabemos que dos de estas proteínas, Nogo66 y MAG, pueden promover la diferenciación de las NPC hacia un tipo concreto de células de glía que se llaman astrocitos.



### **Aplicaciones en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas:**

Por otro lado, desde un punto de vista mucho más aplicado al tratamiento médico, algunos investigadores han sugerido que las MAIs pueden tener un papel como marcadores de diferentes enfermedades del sistema nervioso como la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, el Alzheimer y muchas otras.

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta a los axones de las motoneuronas, es decir, las neuronas que controlan los músculos, y es debido a que nuestras propias defensas, el sistema inmunológico, se equivocan y confunden la mielina con una sustancia nociva y por tanto la destruyen. Cuando la neurona pierde su cobertura de mielina le es imposible transmitir los impulsos nerviosos y por lo tanto, con el paso del tiempo, los pacientes pierden progresivamente el control de los músculos.

Hay estudios que afirman que los enfermos con esclerosis múltiple muestran un aumento de los niveles de la proteína Nogo A y parece que la reducción de estos podría ayudar a combatir la enfermedad. Por otra parte, otros investigadores sugieren que bloquear la unión de las MAIs con sus receptores podría ayudar a que los axones volvieran a crecer, aunque todavía se necesitan más estudios para aclarar este punto.

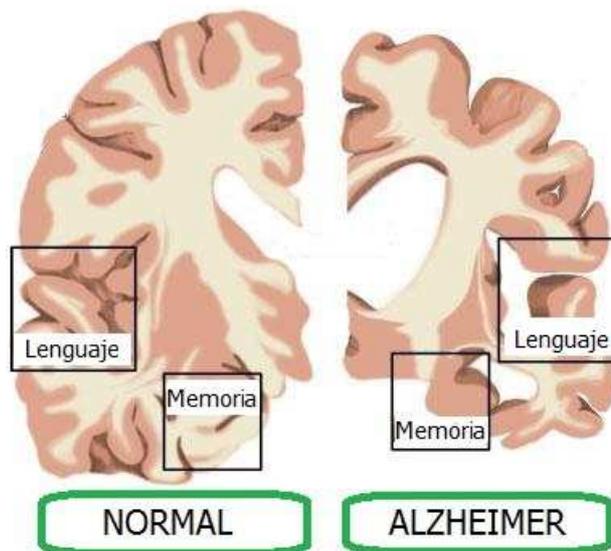
Otra enfermedad con síntomas similares es la esclerosis lateral amiotrófica, patología que se caracteriza por la degeneración progresiva de los axones de las neuronas que controlan los músculos. En este caso, al contrario de lo que ocurre en la esclerosis múltiple, son las propias neuronas las que están directamente afectadas y por tanto los músculos pierden completamente la conexión y no se pueden mover. Por otra parte, esta patología no afecta a los procesos mentales ni al control de los músculos de los ojos, así que los pacientes mantienen sus cualidades mentales. El



caso más famoso de esclerosis lateral amiotrófica es muy probable-mente el del Dr. Stephen Hawking.

Existe mucha investigación que trata de conocer esta patología. A pesar de todo, aunque queda mucho por estudiar, se ha encontrado Nogo A los músculos de los enfermos y sus niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. La hipótesis de que las MAIs están relacionadas con esta patología se sustenta por el hecho de que varios experimentos con ratones muestran que la falta de Nogo A prolonga la supervivencia a la vez que su sobreexpresión, es decir, cuando se encuentra en exceso, desestabiliza axones de las motoneuronas. No obstante en otros estudios han encontrado resultados contradictorios que podrían ser debidos a diferentes antecedentes de las neuronas, es decir, que el efecto de las MAIs podría depender de procesos previos que haya sufrido la neurona.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que algunas de las neuronas de estos pacientes muestran sobreexpresión de Nogo A y estos se han relacionado con los depósitos de péptido beta amiloide en las placas seniles. Además, se ha determinado que la disminución de la actividad de uno de los receptores de MAIs disminuye los depósitos de péptido beta amiloide, ya que parece que favorece la acción de la alfa secretasa que como ya hemos comentado, es una de las estrategias más prometedoras en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.



## HACIA DONDE SIGUE EL ESTUDIO DE LAS MAIs?

Podemos comprobar que existen numerosos estudios en el campo de las MAIs y que estos nos están ayudando a entender mejor infinidad de procesos que se dan en el sistema nervioso. Sin embargo, con el conocimiento actual, interferir en las MAIs y sus mecanismos de actuación puede tener efectos colaterales en las funciones neuronales básicas y conducir a efectos no deseados, así que todavía quedan muchos puntos por aclarar en este ámbito.

Ante todo hemos de ser conscientes de que el sistema nervioso central posee una enorme complejidad y durante su desarrollo sigue una pauta extremadamente marcada y controlada por infinidad de factores, así que en el caso que se produzca una lesión, es evidente que su correcta reconstrucción sería una ardua tarea. En ese caso, el sistema lucha por conservar lo que aún no se ha dañado, así que dedica muchos esfuerzos a evitar que se regeneren los axones dañados.

Además debemos de tener en cuenta que cuando se produce una lesión no sólo existe daño a nivel de la propia lesión, sino que todo el circuito neuronal que queda por debajo de esta zona inicia una continua degeneración.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, es evidente que el estudio de las MAIs al igual que muchas otras moléculas tiene un futuro prometedor en el tratamiento de diversas enfermedades y se debe continuar avanzando en este campo. Así que, con esto en mente, el grupo de investigación *Bases moleculares y celulares en neurodegeneración y neurorreparación* continúa con sus trabajos y trata de arrojar luz al conocimiento de estas moléculas, con la esperanza de que algún día todos estos estudios sumados al de innumerables grupos de investigación de todo el mundo contribuyan a desarrollar tratamientos efectivos para combatir patologías y lesiones que afectan al sistema nervioso.

## LOS MIEMBROS DEL GRUPO: JOSÉ ANTONIO DEL RÍO



*Es catedrático del departamento de Biología Celular de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona y es el investigador principal del grupo de investigación Bases celulares y moleculares en neurodegeneración y neuroreparación. Se licenció en la UB y desarrolló su tesis doctoral sobre la neurogénesis de interneuronas en el neocórtex y el hipocampo. Lleva más de 20 años dedicado a la investigación y la docencia y durante ese tiempo ha publicado más de 70 trabajos en revistas internacionales.*

**Javier Moreno: Remontémonos a los orígenes del grupo. ¿Cómo y cuándo se forma el grupo Bases celulares y moleculares en neurodegeneración y neuroreparación??**

**José Antonio del Río:** El grupo empezó a formarse cuando concluí el periodo postdoctoral. Estuve una temporada en Alemania y en Estados Unidos y después conseguí financiación del estado, que es como se suelen formar la mayoría de grupos. Todo esto lo podemos enmarcar entre 1995 y 1997. Antes, cuando empecé la tesis doctoral, mi director, el Dr. Eduardo Soriano ya inició un grupo partiendo desde cero, apoyado por muchos compañeros. La directora del departamento de Biología celular en aquel momento, la Dra. Mercè Durfort, creyó que sería positivo abrir una línea de neurobiología y apostó por ello.

**JM: ¿Y Por qué se decidió por la neurociencia?**

**JdR:** Siempre me ha interesado la neurociencia, de hecho en el instituto ya tenía afición por la histología y consultaba muchos libros. Recuerdo que iba hasta el *Mercat de Sant Antoni* a buscar libros de histología médica más o menos antiguos. No obstante, aunque no existía una asignatura de neurociencia en la carrera de Biología, tuve la oportunidad de hacer una asignatura que se llamaba *organografía microscópica* que tenía una parte de neurobiología y ahí fue cuando me enganché al tema, pasando de la histología general a la neurohistología específicamente. Además, iba para médico pero cuando llegó el momento no solicité plaza en medicina y acabé haciendo Biología, cosas de la vida.

**JM: ¿Cree que su investigación es importante para la sociedad?**

**JdR:** Si uno considera que lo que hace no tiene importancia, entraría psicológicamente en barrena. No obstante, lo que tampoco puedes hacer es un ejercicio de soberbia y lo importante es saber tus propias limitaciones en la vida, de tal forma que sepas lo que realmente estás aportando. Además, en la aportación a la sociedad hay dos partes. Por un lado existe la retroalimentación con tus compañeros de trabajo que te pueden invitar a realizar charlas o ir a congresos y por otro lado el *feedback* social, que ya no depende tanto de lo que

hagas sino que depende de como se transmite. Lo que yo creo es que vamos poniendo granitos de arena y que tenemos que ser conscientes de ello. Creer que estamos poniendo piedras sería una insensatez.

**JM: ¿Cree que la sociedad esté familiarizada con su investigación?**

**JdR:** Podríamos decir que está familiarizada con los problemas que se están afrontando, no obstante, la transmisión de lo que se está realizando a la propia sociedad no es correcta. Esto se parece un poco al tópico de “perro muerde a niño, niño muerde a perro” y al final se acaba publicando “niño muerde a perro”. Si tuviera que fiarme de lo que se ha publicado de mí a nivel de los medios de comunicación nacionales... no porque te pongan mal sino porque se busca mucho sensacionalismo. Creo que en temas de neurociencias nos dejamos llevar por los aspectos más ligados a la rehabilitación, que también es muy importante, y no tanto por la investigación básica. No hay que pensar que la gente, por no tener una formación en este ámbito, no va a ser capaz de valorar tu trabajo así que creo que debe acercarse más a la sociedad.

**JM: ¿Cómo se financian?**

**JdR:** Fundamentalmente de fondos públicos, tanto a nivel nacional como de proyectos europeos. Además, aunque en menor medida, de colaboraciones con empresas.

**JM: Hablando de financiación, ¿qué opina de los recortes en I+D?**

**JdR:** Tercermundista. Entiendo que atravesamos una situación económica delicada, en la que ha habido un fallo privado que se está cubriendo con fondos públicos. No obstante, ya está todo inventado, y si miras a otros países, como Alemania o Estados Unidos, puedes comprobar que aunque ha habido ciertos recortes, el sistema se ha reactivado, ya que se es consciente de que si la investigación se detiene es muy difícil reengancharse después de cinco o seis años y poder estar a un nivel competitivo, que de hecho es imprescindible. Aquí esto es impensable e incluso en ciertas ocasiones algunos políticos han declarado en actos públicos que a pesar de reconocer la labor social de los científicos, para ellos hay determinados temas más relevantes que el trabajo que desarrollamos. Debemos ser conscientes de que todo lo que se recorte ahora lo sufrirá la sociedad en unos años, de tal manera que cuando nos estemos recuperando económicamente los grupos de investigación no serán competitivos.

**JM: Cambiando de tema, ¿Cuál es el estudio más importante en el que ha trabajado?**

**JdR:** ¡Mejor, porque si no me deprimó! En esto siempre se tienen fases. Siempre que estudias algo crees que es lo más bonito y lo más importante, pero creo que sobretodo las últimas líneas que estamos desarrollando, que se acercan a un ámbito más aplicado, más bien biomédico, por decirlo de alguna manera.

**JM: ¿Tiene experiencia en el extranjero?**

**JdR:** Sí. La primera vez estuve en Frankfurt durante 4 meses justo un año después de empezar la tesis doctoral. Después hice dos estancias en Friburgo i estuve en la farmacéutica Bristol-Myers, en Estados Unidos.

**JM: ¿Cree que es importante tenerla?**

**JdR:** Más que importante es “*mandatory*”, como dicen los ingleses. Si no te mueves y no ves otros laboratorios no conoces nuevas formas de trabajar, nuevas ideas... en definitiva creo que es una parte de tu proceso de formación. Es más, si no lo haces corres el riesgo de estar todo el día mirándote el ombligo y creerte el rey del mundo. Las colaboraciones con otros grupos son muy importantes en todos los campos y en el caso de las neurociencias se ha de tener en cuenta que para hacer un buen estudio se ha de colaborar con grupos que entiendan de ciertos temas como biomateriales, liberación de medicamentos... e incluso grupos clínicos, ya que te permite no perder una parte importante de la visión del trabajo que se está realizando.

**JM: Para concluir, ¿destacaría algún momento emotivo en su carrera como científico?**

**JdR:** Siempre digo que si nos hicieran un test psicológico, la mayoría de científicos figuraríamos como personas un poco obsesivas (risas), ya que somos bastante compulsivos y algo taciturnos en lo que hacemos. Si que es cierto que he recibido algunos premios que puede que me hayan hecho sentir reconocido como la distinción de la Generalitat o el premio de la fundación Francisco Cobos, que hacen que el momento te hinches un poco, y es normal, pero luego te deshinchas y te das cuenta de que eso es efímero. En ese aspecto, creo que siempre tenemos ese punto en el que el reconocimiento de la gente es bastante importante, pero hay que ser conscientes de que cuando crees que eres el mejor en algo viene alguien y lo hace mejor, como cuando oyes “Alonso es el mejor corredor” y luego aparece Vettel y le quita el puesto. Por otro lado, creo que en ocasiones te sientes mejor desde el punto de vista de la realización personal con trabajos que posiblemente no tengan tanta repercusión a nivel de publicaciones, sobretodo tu primer trabajo y cosas por el estilo.

**LOS MIEMBROS DEL GRUPO: PATRICIA CARULLA**

*Se licenció en Biología en la Universidad Pompeu Fabra y recibió el premio nacional a la excelencia en el rendimiento académico universitario. Ha realizado dos másteres, uno en industria farmacéutica y biotecnológica en la Universidad Pompeu Fabra y otro en Biotecnología Molecular en la Universidad de Barcelona. Colabora con el grupo desde el 2009 donde desarrolla su tesis doctoral. Actualmente está estudiando el rol neuroprotector de la proteína priónica celular y las dianas de regeneración en modelos in vitro de lesión medular.*

**Javier Moreno: ¿Cómo y cuándo te incorporaste al grupo?**

**Patricia Carulla:** Llevo prácticamente tres años. Me incorporé después de hacer un máster en la UB. Busqué un grupo que se dedicase a la neurociencia y después de algunas entrevistas me decanté por *Bases celulares y moleculares en neurodegeneración y neurorreparación*.

**JM: ¿Por qué te decidiste por la investigación?**

**PC:** Hice la carrera en la Universidad Pompeu Fabra y la verdad es que allí te orientan tanto hacia investigación básica como el mundo de la empresa, pero gracias a las prácticas de último año me di cuenta de que la investigación me gustaba más. Después escogí el tema para hacer el doctorado.

**JM: ¿Por qué neurociencias?**

**PC:** Todo fue a raíz de consultar publicaciones e informarme acerca de institutos en los que se dedicasen a temas que me llamaban más la atención, pero no me formé específicamente en neurociencias.

**JM: ¿Crees que puede ser importante para la sociedad?**

**PC:** Creo que es un pequeño grano de arena que aportamos a la sociedad, aunque las aplicaciones sean más a largo plazo.

**JM: ¿Crees que la sociedad está familiarizada con la investigación que lleváis a cabo?**

**PC:** Directamente no. Creo que no se conoce el trabajo que hacemos.

**JM: ¿Crees que debería estarlo?**

**PC:** Sí. Creo que debería mejorarse la divulgación científica para acercar nuestro trabajo y el avance científico a la sociedad, incrementando así el entendimiento e interés del público general hacia lo que nosotros hacemos.

**JM:** ¿Tienes experiencia en el extranjero?

**PC:** He hecho alguna estancia corta durante la carrera, ya que en mi universidad se organizaban este tipo de actividades durante los veranos. He estado en Rumanía, en Suecia y en Florida. Además tengo intención de hacer alguna estancia próximamente, ya que la beca que tengo me lo permite.

**JM:** ¿Crees que es importante tenerla?

**PC:** Sí, ya que en el extranjero los grupos de investigación trabajan de distinta manera y todo lo que sea ver formas diferentes de trabajar puede completarte. Además la investigación en otros países está mejor que aquí y creo que si tienes la oportunidad de salir puede ser positivo.

**JM:** ¿Cómo ves tu futuro en la investigación?

**PC:** Un poco negro (risas). Cada vez es más difícil obtener becas y financiación para investigar. Mi futuro lo veo fuera, mi intención es ir al extranjero cuando acabe el doctorado, ya que creo que me será más fácil hacer el trabajo que quiero, aunque si luego puedo volver mejor.