

NÚMERO 432
MARTES 17 DE SEPTIEMBRE DE 2019
innovadorescy@dv-elmundo.es

INNOVADORES CASTILLA Y LEÓN

> Síguenos en



Diario de Valladolid



@DiarioCyLMundo

www.diariodevalladolid.es



Unicaja Banco

> ZAMORA

Una herramienta que gestiona la energía a bajo coste del sector terciario

PÁGINA 5

> BURGOS

Tecnología 4.0 para crear y comercializar freidoras de alta potencia

PÁGINA 7



Rescatadores de neuronas

Un **catedrático** de la USAL lidera un proyecto internacional en el que se ha descubierto un medicamento que podría ser efectivo en el tratamiento de enfermedades neurológicas

PÁGS. 2 Y 3



> SALAMANCA

Rescatadores de neuronas antes de la muerte

Un catedrático de la USAL lidera un proyecto sobre un nuevo tratamiento para las enfermedades neurológicas. Por **E. Lera**

El ictus es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres en España. Según datos de la Sociedad Española de Neurología, afecta a cerca de 120.000 personas cada año, de las cuales más de un tercio que lo sobreviven tienen una discapacidad grave. Aunque es más frecuente en personas de avanzada edad, también ocurre en jóvenes. El problema es que es difícil de prevenir porque sucede de forma súbita. Es verdad que se conocen factores de riesgo, pero puede desencadenarse en personas que, aparentemente, no portan ese riesgo. Por tanto, la mejor prevención consiste en no estar dentro de ese grupo. Sin embargo, en algunos casos esto no es suficiente y el accidente cerebrovascular aparece.

El tratamiento consiste, principalmente, en intentar disminuir la posibilidad de que se formen más coágulos que obstruyan los vasos sanguíneos cerebrales, una vez que el paciente ha acudido al hospital tras un ictus. Es efectivo en muchos casos, si bien no es suficiente para evitar que un elevado número de neuronas afectadas continúen desarrollando la 'cascada' de señalización que las llevará a la muerte.

Por esta razón, el catedrático de la Universidad de Salamanca en el Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) e investigador principal del grupo de Neuroenergía y Metabolismo del Instituto

de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Juan Pedro Bolaños, dirige, en colaboración con la investigadora del IBSAL Ángeles Almeida, experta en los mecanismos moleculares implicados en ictus, una investigación internacional sobre un nuevo tratamiento que podría revolucionar las enfermedades neurológicas. Su idea es «rescatar» a las neuronas encaminadas a morir –pero no muertas– para ayudar al actual tratamiento anticoagulante. «Nosotros pensamos que, actuando en el metabolismo neuronal, en concreto previniendo mediante inhibición de la PFKFB3 que la glucólisis en estas células se active, podría ser una posibilidad que merece la pena explorar», explica.

El proyecto, cuyos resultados se han publicado en la revista *Scientific Reports*, se centra en un fármaco que puede prevenir la muerte neuronal a través de la modificación del metabolismo de la glucosa en las neuronas estresadas. La inhibición de esta proteína especial mejora la coordinación motora de los ratones después del accidente cerebrovascular y reduce el volumen del infarto cerebral.

Es la primera vez que se intenta proteger a las neuronas frente a la muerte, en un modelo de enfermedad neurológica, mediante la alteración del metabolismo de la glucosa. Además, señala que las nuevas moléculas utilizadas están diseñadas para



Una investigadora trabaja con los ratones en un laboratorio de la Universidad de Salamanca. / ENRIQUE CARRASCAL

intervenir de forma selectiva en una única diana (PFKFB3). Un paso que, tal y como defiende el catedrático de la USAL, difiere de otros que se han dado, también muy válidos, consistentes en encontrar nuevos compuestos capaces de rescatar la muerte neuronal sin necesidad de conocer, *a priori*, su mecanismo de acción.

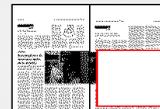
De hecho, comenta que desde hace años mantienen una «estrecha y muy fructífera relación» con el Instituto Biomar en la identificación del mecanismo de acción de una serie de nuevos compuestos que fueron identificados, purificados y seleccionados por esta entidad leonesa, ya que encontraron que esta serie de compuestos son capaces de proteger de forma eficiente la muerte neuronal en el modelo de isquemia cerebral en ratón. Sin duda, Bolaños asegura que el uso de uno o

varios compuestos en combinación frente al ictus podría representar en el futuro, en caso de confirmarse la seguridad de estos compuestos en humanos, una nueva estrategia terapéutica a tener en cuenta.

Recalca que los nuevos compuestos están pendientes de ser patentados, momento a partir del cual se podrá proceder a su licencia a empresas farmacéuticas interesadas en confirmar que son seguros en humanos sanos. A partir de ese punto se podrían promover ensayos clínicos. No obstante, subraya que la contribución de los salmantinos en este área culmina con la prueba de concepto del modelo preclínico. «Los propietarios de los nuevos compuestos, en base en gran medida a nuestro trabajo, son los que deben ahora convencer a las farmacéuticas de la utilidad de los mismos en humanos».

Este proyecto, que también ha contado con la participación de las compañías Gero Discovery LLC y Nanosyn Inc, cuenta con evidencias que demuestran que, al menos en animales de experimentación, el fenómeno de la excitotoxicidad puede formar parte de la 'cascada' de señalización que culmina con la muerte neuronal en otras enfermedades, como el Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Huntington, entre otras.

¿Cómo empezaron a trabajar siguiendo esta hoja de ruta? Como resultado de la línea de investigación del equipo de Juan Pedro Bolaños descubrieron, hace ya unos años, que la proteína enzimática reguladora de la glucólisis llamada, por sus siglas, PFKFB3, tenía una interesante regulación en las neuronas. Así, en condiciones norma-



les, observaron que la proteína se producía pero inmediatamente se degradaba. «Este fenómeno, aparentemente paradójico, es habitual, puesto que se conocen otras proteínas que se regulan del mismo modo. Sin embargo, al tratarse de una proteína cuya función es regular una vía metabólica tan ubicua y conservada como es la glucólisis, nos hizo pensar que su continua degradación en las neuronas debía tener una función muy particular», detalla el catedrático de la USAL.

En este sentido, comenta que cuando decidieron forzar la expresión de la PFKFB3 en neuronas, se activó la glucólisis pero las neuronas morían, lo que se debe, tal y como precisa, a que, al dirigir el consumo de glucosa por una vía metabólica concreta, afecta a otras vías metabólicas que también necesitan glucosa,

como la denominada vía de las pentosas-fosfato. Así, ambas vías de utilización de glucosa (glucólisis y pentosas-fosfato) necesitan glucosa, por lo que compiten entre ellas por este precursor. «Si la glucólisis es lenta, las neuronas pueden utilizar glucosa para la vía de las pentosas-fosfato; pero si se activa la glucólisis, no queda suficiente glucosa para que las pentosas-fosfato funcionen correctamente. Dado que la vía de las pentosas-fosfato es esencial para obtener un importante cofactor antioxidante, las neuronas necesitan constantemente estar metabolizando glucosa por esta vía para evitar estrés redox (estrés oxidativo)».

En esta línea, el catedrático de la USAL indica que las neuronas deben asegurarse de que la PFKFB3 esté constantemente inactiva, ya que solo así pueden mantener el

correcto estado redox. Estas observaciones las realizaron en el laboratorio mediante la utilización de un gran número de herramientas genéticas y bioquímicas. Además, pudieron observar que al someter a las neuronas a un estímulo neurotóxico, como es la sobreactivación de unos receptores denominados glutamatérgicos, estas células respondían mediante una estabilización de la proteína PFKFB3, activación de la glucólisis y estrés redox, lo que conllevaba a la muerte neuronal. Una observación que les llevó a pensar que la inhibición o bloqueo de la actividad de esa proteína, al evitar el incremento de la glucólisis, podría ser una buena estrategia para prevenir la muerte neuronal frente a dichos estímulos.

Tras publicar el beneficio que ejercía la inhibición, contactó con el grupo de investigación de Bolaños una empresa interesada en diseñar inhibidores específicos de la PFKFB3. Esta firma, llamada Gero Discovery LLC, propuso a los salmantinos colaborar para comprobar la posible utilidad neuroprotectora de una larga lista de compuestos que habían diseñado y fabricado. En primer lugar, comprobaron la eficacia en la lista y obtuvieron compuestos que, en ausencia de toxicidad intrínseca, demostraron ser los más activos como agentes neuroprotectores. Más tarde, demostraron que el efecto neuroprotector prevenía «en gran medida» el daño cerebral y los signos conductuales del deterioro producido por el estímulo excitotóxico. Utilizaron una isquemia cerebral transitoria, para lo cual contaron con la experiencia de la doctora Ángeles Almeida, directora del grupo de investigación Neurobiología Molecular y subdirectora del IBSAL.

El grupo de Bolaños está especializado en conocer mejor el metabolismo energético del cerebro y su regulación en condiciones de salud y de enfermedad. De este modo, considera que pueden identificar nuevas dianas capaces de ser susceptibles de alterar, farmacológicamente, con objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas.

JUAN PEDRO BOLAÑOS / CATEDRÁTICO DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

«Los investigadores tenemos que incrementar y mejorar la divulgación de nuestro trabajo»

Juan Pedro Bolaños, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca e investigador principal del grupo de Neuroenergética y Metabolismo del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), asegura que «la investigación biomédica es de excelente calidad». Y lo es porque, tal y como expone, cada vez hay «mayor preocupación» por parte de las administraciones públicas en mantener y mejorar la investigación científica en Castilla y León.

En este sentido, comenta que para seguir creciendo es fundamental que el Estado incremente «muy significativamente» la dotación presupuestaria, una circunstancia que, según lamenta, no se da en la actualidad. Al contrario, apunta que en 2017 en España la inversión en I+D fue del 1,20% del PIB, mientras que la media de la Unión Europea fue del 2,07%. Es más, añade que desde el inicio de la crisis económica hasta 2017, se ha reducido la inversión pública en I+D un 26,2% en España hasta situarla en niveles de inversión similares a los de antes de la recesión. «Con estas cifras es difícil estar al nivel que los países de nuestro entorno. Sin duda, hace falta mayor inversión», sostiene para, más tarde, agregar que otro asunto que hay que prestar atención es la reducción de «la enorme carga de gestión administrativa» asociada a proyectos de investigación que recae sobre los investigadores.

Lo que sí que incumbe a los

científicos es la difusión de los proyectos. En su opinión, los investigadores tienen «la obligación» de incrementar y mejorar la divulgación de su trabajo hacia la sociedad, ya que los fondos de los que disponen para investigación e innovación son públicos. Por tanto, Bolaños afirma que «no es necesario que la sociedad premie la innovación o el talento; esto debe ser obligación de los investigadores que se financian con fondos públicos». Eso sí, reconoce que la percepción de la sociedad española sobre investigación científica es cada vez mejor, si bien aún no está a la altura de otros países de nuestro entorno.

Preguntado por la situación de los jóvenes, el catedrático de la Universidad de Salamanca apunta que son «unos de los grandes perjudicados» por la crisis económica pero no los únicos. En efecto, expone que «la constante reducción de la inversión estatal en I+D» afecta a los investigadores más jóvenes, dado que tienen que emigrar para poder desarrollar sus carreras científicas. Pero también, añade Bolaños, a los grupos de investigación más establecidos, sobre todo los que se encuentran en ciudades periféricas y en universidades. «La infrafinanciación, motivada por la escasez de presupuestos estatales, afecta negativamente a la calidad de la formación de los estudiantes de doctorado, lo que se traduce en una reducción en la generación de potencial investigador para todo el país», concluye.