



Hallan variantes genéticas que influyen en la reparación de neuronas tras un ictus

Investigadores del IBFG (USAL-CSIC) y del IBSAL publican un trabajo que permitirá determinar el pronóstico de pacientes que han sufrido infarto cerebral

DICYT

SALAMANCA. Una investigación del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca) y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) publicada en 'Science Advances' revela variantes genéticas que condicionan la reparación de las neuronas tras un ictus. Este descubrimiento permitirá determinar si un paciente que lo ha sufrido tiene un buen o un mal pronóstico, en cuyo caso tendría que iniciar terapias encaminadas a su recuperación, como la rehabilitación, cuanto antes.

El artículo es fruto de un trabajo de cinco años del grupo liderado por Ángeles Almeida. Su equipo intenta identificar los mecanismos que producen muerte neuronal tras un ictus isquémico, el accidente cerebrovascular que se produce por la obstrucción de un vaso sanguíneo en el cerebro, así como biomarcadores de pronóstico en pacientes que lo han sufrido.

El mal pronóstico está relacionado con una mayor muerte de neuronas y una peor recuperación. En concreto, esta investigación analiza la capacidad de reparación del ADN de las neuronas afectadas por el ictus. «En gene-



La investigadora Ángeles Almeida lidera el grupo de investigación sobre la muerte neuronal tras un ictus. DICYT

ral, las células no sobreviven si sufren daños en genes fundamentales para sus funciones, pero especialmente si son neuronas, porque no se pueden dividir», explicó la investigadora. Por eso, tras un ictus, «la reparación del ADN de la neurona dañada es lo que va a condicionar su supervivencia y el pronóstico de los pacientes».

Un accidente cerebrovascular provoca un gran aumento de unas moléculas conocidas como radicales libres que, entre otras cosas, producen roturas en la doble cadena del ADN de las neuronas. Los investigadores de Salamanca han identificado una proteína clave denominada WRAP53 que responde ante esta situación. «Se dirige rápidamente al núcleo celular y se encarga de reclutar a pro-

teínas que van a reparar el ADN, es decir, que inicia la respuesta de reparación», comenta Almeida. Cuanto antes llega WRAP53 y se une a la doble cadena dañada, antes se reparan las neuronas y recuperan sus funciones.

Distintos pronósticos

Además, los autores del trabajo han identificado un polimorfismo en el gen que codifica WRAP53 y que produce dos proteínas diferentes. Esta mutación es fisiológica, no patológica, de manera que la población general puede sintetizar una u otra proteína sin que esto suponga un problema. La variación se produce en un solo aminoácido, de manera que sintetizan glicina o arginina. Sin embargo, este pequeño

cambio afecta a la función de la proteína, de manera que algunos pacientes tienen mejor pronóstico que otros, simplemente porque con una variante hace que WRAP53 llegue antes al núcleo de las neuronas y otra hace que llegue más tarde y, por lo tanto, complica la recuperación.

Los investigadores, que pertenecen tanto al IBFG como al IBSAL y que han contado con la colaboración del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) y del CIBERFES (Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable), han realizado este estudio tanto en cultivos de neuronas como en animales, además de corroborar los datos con una cohorte de pa-

cientes ictus isquémico. Por eso, su investigación es lo suficientemente completa como para demostrar que el polimorfismo hallado está relacionado con la mejor o peor recuperación.

En definitiva, la reparación en el ADN de las neuronas es esencial para la recuperación de pacientes de ictus y este trabajo explica uno de los mecanismos clave para que, ante una isquemia cerebral de la misma magnitud, unos pacientes mejoren y otros no. Sin embargo, no es el único. En otro trabajo anterior el grupo de Almeida ya identificaba otro polimorfismo en el gen p53 que explicaba por qué mueren más neuronas en unos pacientes que en otros. Este nuevo trabajo «nos está diciendo no sólo si mueren más o menos neuronas, sino también si tienen capacidad para repararse mejor o peor».

Estudios genéticos

Para que los pacientes se puedan beneficiar de este avance, el siguiente paso será realizar un estudio genético a las personas que sufren un ictus. «Si sabemos de antemano, inmediatamente tras un ictus, cuál es la genética de esa persona, podremos predecir su pronóstico. En los pacientes que tengan los polimorfismos que hemos identificado como de mal pronóstico, hay que considerar que probablemente van a necesitar una mayor rehabilitación, con medidas más activas que intenten paliar en lo posible el daño», apunta Almeida.

La investigadora considera que este problema requiere una mayor inversión en prevención y en investigación. En Castilla y León, se registran unos 6.000 ictus año, una cifra que se eleva hasta los 120.000 en el conjunto de España. Según la Sociedad Española de Neurología, es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda entre los hombres. Además es la primera causa de discapacidad adquirida en los adultos y la segunda causa de demencia.