



LABORES

EL MUNDO DE CASTILLA Y LEÓN / 03/11/2020 / MARTES 3 DE NOVIEMBRE DE 2020



Investigadores del grupo de Neurobiología Molecular en el Instituto de Biología Funcional y Genómica de Salamanca.  
ENRIQUE CARRASCAL

&gt; SALAMANCA

## La esperanza neuronal tras el infarto cerebral

Investigadores salmantinos publican un trabajo que permitirá determinar el pronóstico de pacientes que han sufrido ictus / Demuestran que un nuevo mecanismo promueve la supervivencia de las neuronas. Por **E. Lera**

Es un golpe que provoca un deterioro de la función y estructuras cerebrales. Una serie de patologías cerebrovasculares que surgen por la interrupción brusca del flujo sanguíneo a una zona determinada del cerebro. Esta alteración puede originarse por la obstrucción, en cuyo caso se denomina ictus isquémico o infarto cerebral, o rotura, llamado ictus hemorrágico o hemorragia intracerebral, de un vaso sanguíneo que irrumpe el aporte de oxígeno y glucosa al cerebro y, con ello, genera una situación de isquemia que altera la función de las células nerviosas, en especial las neuronas, que dejan de funcionar y mueren.

El ictus es una urgencia neurológica, ya que se desencadenan mecanismos de daño que progresan rápido y, aunque los tratamientos específicos son eficaces, tienen un margen riesgo-beneficio muy estrecho. Por ello, hay que acudir al hospital lo antes posible desde el inicio de los síntomas que, entre los principales, destaca pérdida de fuerza o sensibilidad en la mitad del cuerpo, dolor de cabeza muy intenso, dificultad para hablar o mantener el equilibrio y pérdida repentina de la visión en un ojo o alteraciones visuales.

En Castilla y León afecta a 6.000 personas al año. Además, es la primera causa de mortalidad en mujeres y segunda en hombres. Tras el golpe, una tercera parte de los afectados fallece durante el primer mes, mientras que cerca de un 40% de los que superan la fase aguda presentan un grado de invalidez que les impide

valerse por sí mismos. Por todo ello, el ictus supone un importante problema sociosanitario que genera un enorme gasto de recursos públicos, y se espera que, como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población, estas cifras aumenten en los próximos 15 años.

Avanzar en esta línea supone un paso muy importante. Investigadores del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) han demostrado un nuevo mecanismo que promueve la supervivencia neuronal tras el infarto cerebral. De igual manera, en muestras de pacientes, han identificado biomarcadores genéticos que permitan predecir el pronóstico de la enfermedad. Lo han hecho mediante el uso de modelos animales. Con ellos han podido demostrar que el balance entre el daño y la reparación es el que va a condicionar la recuperación funcional del cerebro tras el daño isquémico que genera el ictus.

Así, explica Ángeles Almeida, investigadora del CSIC y directora del grupo de Neurobiología Molecular en el IBFG, la generación de radicales libres que se produce tras la isquemia provoca roturas en el ADN de las neuronas que, de no reparar-

se, promueve muerte neuronal y, en consecuencia, daño cerebral y deterioro funcional. «Hemos observado que una proteína, denominada WRAP53, se acumula y se transporta al núcleo de las neuronas en respuesta a la isquemia, donde se une al ADN roto. Allí recluta proteínas reparadoras y activa la respuesta de reparación de ese ADN roto y, con ello, la supervivencia neuronal», detalla para, a continuación, añadir que en colaboración con el hospital de Santiago de Compostela y dentro del marco colaborativo de la Red Nacional de Investigación en Ictus, a la que pertenece el grupo, han identificado un nuevo polimorfismo que regula la entrada de WRAP53 al núcleo. De esta forma, apunta que la variante de WRAP53 que se acumula rápidamente en el núcleo tras la isquemia, promueve de manera más eficaz la reparación del DNA y, con ello, la supervivencia neuronal y el pronóstico funcional de pacientes de ictus.

Por tanto, sus resultados ponen de manifiesto la importancia de la reparación del DNA en la isquemia y posicionan a WRAP53 como una potencial e interesante diana molecular para el desarrollo de terapias neuroprotectoras en ictus. Además, Almei-

da declara que potencian el impacto de los biomarcadores genéticos de pronóstico en esta enfermedad cerebrovascular como necesarios para establecer futuras terapias personalizadas encaminadas a mejorar de forma activa la recuperación funcional de los pacientes.

El proyecto, que comenzó hace cinco años, se enmarca en la línea fundamental del grupo, centrada en la identificación de mecanismos de reparación cerebral y biomarcadores de pronóstico funcional de ictus. Tiempo atrás este equipo salmantino había identificado que un polimorfismo de p53 -Arg72Pro-, que regula la muerte de las neuronas, condiciona el pronóstico funcional de los pacientes de ictus. Así, demostraron que los pacientes que tienen la variante p-53-prolina tienen menos muerte neuronal y, en consecuencia, mejor recuperación funcional que los pacientes con la variante p-53-arginina.

Y es que, según subraya, la supervivencia de las neuronas depende, en gran parte, de su capacidad de mantener la integridad de su ADN. Por tanto, les pareció interesante estudiar la relación entre la reparación de las roturas de ADN y la supervivencia neuronal tras la isquemia. Este fue el

hilo del que tiraron para identificar a WRAP53 como una molécula muy importante en la reparación neuronal. Asimismo, el hecho de haber podido determinar, por primera vez, un polimorfismo de WRAP53 que condiciona la capacidad de la proteína de dirigirse al núcleo y, por tanto, la reparación neuronal y el pronóstico tras el ictus isquémico, dio un valor añadido al trabajo que ha permitido publicarlo en la revista *Science Advances*.

En la actualidad están estudiando el mecanismo mediante el cual la proteína entra en el núcleo y el porqué de esta diferente capacidad de reparar entre las variantes polimórficas identificadas en el estudio actual. También seguirán analizando los mecanismos que regulan el balance entre daño y reparación cerebral tras un daño isquémico o hemorrágico, que han demostrado que condiciona el pronóstico de pacientes de ictus.

Su objetivo, avanza, es establecer nuevos biomarcadores genéticos para que, junto con los que ya se han descrito, poder establecer una batería que permita predecir de forma sólida el pronóstico funcional de pacientes de ictus. Eso sí, lamenta que para poder avanzar necesitan financiación. En este sentido, expone que en los últimos años se ha visto reducida notablemente y eso está pasando factura. «Es necesario que nuestros gobiernos apuesten de una vez por la I+D+i, pero no solo con buenas palabras, sino con una financiación fuerte, al menos similar a la de países de nuestro entorno. Es la única manera que tenemos de progresar», sentencia Ángeles Almeida.