



Por qué sentimos dolor

Científicos de la USAL descubren un nuevo mecanismo de modulación del dolor / Afirman que si son capaces de comprender cómo se regulan los niveles de la proteína identificada y regularlos, podrían ser capaces de modular la sensibilidad al dolor

PÁGINAS 2 Y 3



> MEDICINA

El misterio de la lucha contra el dolor

Científicos de la Universidad de Salamanca descubren un nuevo mecanismo de modulación del dolor. Por **E. Lera**

Es un misterio para nosotros. El tacto es uno de los sentidos más desconocidos. ¿Por qué? Tiene muchos matices. Con él descubrimos un mundo, pero también experimentamos sensaciones desagradables como, por ejemplo, el roce de un pantalón tras una quemadura solar. El dolor es un sistema de alarma que nos avisa de la presencia de un estímulo peligroso para nuestra integridad. Eso sí, cuando pierde su función protectora y se vuelve crónico, es decir, cuando se alarga más de tres meses, se convierte en una patología.

Esta enfermedad afecta al 20% de la población y supone un gran lastre tanto a nivel social como a nivel económico –en España, su coste está estimado en 16.000 millones de euros al año–. De manera que la curación del dolor crónico es uno de los mayores retos a los que se enfrenta nuestra sociedad. Hoy, los tratamientos se basan en antiinflamatorios no esteroideos tipo ibuprofeno y opioides, y suelen ser ineficientes porque no abordan la verdadera causa de este dolor crónico, además de tener efectos secundarios no deseados.

En este sentido, científicos de la Universidad de Salamanca (USAL) han identificado el papel de una proteína en la nocicepción, que es el mecanismo por el que el cuerpo humano detecta los estímulos dolorosos. «Es importante no confundir

el término nocicepción con dolor, ya que el dolor, que tiene un componente subjetivo y psicológico, es el resultado de la nocicepción y la interpretación que el cerebro da de ese estímulo», aclara Juan Carlos Arévalo Martín, profesor de la USAL e investigador del Instituto de Neurociencias de Castilla y León y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.

En concreto, este equipo ha descubierto que la proteína ARMS/Kidins220 está implicada en el proceso de la nocicepción. De forma previa, comenta que esta proteína se había implicado en el desarrollo del sistema nervioso por estudios en cultivos celulares y en animales de experimentación y, en los últimos 4-5 años, se ha observado que determinadas mutaciones de la proteína en humanos provocan alteraciones del sistema nervioso, que muchas veces son incompatibles con la vida al detectarse dichas mutaciones en fetos abortados.

Por esta razón, han llegado a la conclusión de su implicación en la nocicepción utilizando ratones modificados genéticamente, en los que los niveles de la proteína fueron reducidos. «Estos ratones responden de forma incrementada al calor, al picante y a los estímulos inflamatorios, con respecto a ratones con los niveles normales de la proteína, ratones control», señala



Investigadores en el Instituto de Neurociencias de Castilla y León. REPORTAJE GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

Arévalo Martín, quien considera que estos efectos fueron específicos para los estímulos mencionados anteriormente, puesto que estímulos de frío o mecánicos no provocaron cambios en la respuesta entre los distintos ratones.

También observaron que los niveles de esta proteína en ratones control se reducen en respuesta al picante, lo que, según expone el profesor de la Universidad de Salamanca, indicó que la regulación de sus niveles es muy importante para la respuesta nociceptiva. «Este último hallazgo es muy relevante, ya que sugiere que existe una modulación de la proteína ARMS/Kidins220 en respuesta a estímulos dolorosos».

Con el objeto de averiguar qué realiza la proteína en el mecanismo de acción, y en base a estudios que habían publicado, generaron otros ratones modificados genéticamente en los que, además de reducir los niveles de ARMS/Kidins220, se eliminó la expresión de otra proteína denominada BDNF. «Esta última ya había sido implicada en nocicepción y nosotros habíamos descrito en un artículo previo en 2018 que ARMS/Kidins220 regulaba su secreción», informa Juan Carlos Arévalo Martín para, a continuación, añadir que observaron en estos nuevos ratones que la hipersensibilidad al dolor en los ratones con niveles reducidos de ARMS/Kidins220 de-

saparecía en ausencia de la proteína BDNF.

Por ello, llevaron a cabo estudios adicionales que les indicaron que la secreción de BDNF estaba incrementada en respuesta al picante en los ratones con los niveles reducidos de ARMS/Kidins220 y, como consecuencia, aquellos ratones en los que se ha eliminado BDNF no respondían ni al calor, ni al picante, ni tampoco a la inflamación.

En este punto, insiste que es la primera vez que se describe este tipo de función para esta proteína para la que ya se habían descrito otras funciones en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso e incluso su implicación en la enfermedad de Huntington.



Para este profesor de la Universidad de Salamanca, esta investigación, basada en la tesis doctoral de Ana Julia Sánchez, proporciona un conocimiento sobre el funcionamiento de los sistemas biológicos, en este caso la nocicepción, que pudiera ser relevante en un futuro para el desarrollo de aproximaciones para el control del dolor crónico. En particular, asegura que este estudio pone de manifiesto que los niveles de la proteína ARMS/Kidins220 son claves para la nocicepción, de manera que si son capaces de comprender cómo se regulan los niveles de esta proteína y de regularlos, podrían ser capaces de modular la sensibilidad al dolor.

Este proyecto comenzó alrededor de 2016 cuando Sánchez se incorporó al laboratorio para realizar su tesis doctoral. «Hay que tener en cuenta que estos trabajos con ratones llevan mucho tiempo al necesitar obtener un número de animales suficiente para lograr datos que fueran estadísticamente significativos», recuerda.

A esto se suma, dice, el contratiempo de la pandemia de la COVID-19, ya que a mediados de marzo de 2020 tuvieron que reducir las colonias de ratones al mínimo por la incertidumbre de si el personal del animalario de la Universidad de Salamanca podría atenderlos. «Esto conllevó un retraso de unos 8-10 meses en el desarrollo de la investigación, porque cuando regresamos al laboratorio, junio de 2020, tuvimos que comenzar a generar ratones».

Su idea, avanza el investigador del Instituto de Neurociencias de Castilla y León y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, es continuar con los estudios de esta proteína para ver cómo se regulan sus niveles y seguir en el campo de la nocicepción y el dolor con otras moléculas.

En su opinión, la investigación en Castilla y León no es tan puntera como pudiera ser. «Castilla y León tiene universidades que generan un capital humano bien formado que acaba emigrando a otras ciudades por falta de oportunidades. Lo que quiero decir con esto es que faltan recursos para poder mantener y mucho más para atraer a investigadores porque no hay programas de financiación similares a los que existen en otras comunidades autónomas, como en Cataluña, País Vasco, etcétera», lamenta.

En esta línea, el profesor de la USAL sostiene que estas regiones tienen programas propios de financiación con unos recursos muy superiores a los de Castilla y León que financian centros de excelencia, que son capaces de atraer a investigadores punteros nacionales y extranjeros, cosa que, en Salamanca, es muy com-

plicado porque no se les valora su trabajo tanto a nivel económico personal como de financiación de su laboratorio.

Otro de los problemas es, a su juicio, la dificultad a la hora de moverse entre las distintas universidades españolas. «El sistema universitario español es demasiado rígido y no permite la movilidad de profesorado entre instituciones. De esta forma Castilla y León no es competitiva no solo a nivel internacional sino incluso nacional».

Respecto a la financiación, Juan Carlos Arévalo Martín expone que la financiación que España dedica a investigación está muy por debajo de la que tienen distintos países europeos. Pone como ejemplo Suecia, Alemania y Dinamarca, que invierten por encima del 3% del PIB mientras que en España está alrededor del 1,25%. «Si realmente queremos hacer buena investigación, no ya ser referente en investigación e innovación, España tiene que poner muchos más recursos, reducir la burocracia y dar independencia a las universidades frente a la autonomía correspondiente y a los centros de investigación del Estado», incide el investigador.

Más tarde, afirma que, al incremento de recursos y mejoras, habría que exigir resultados en términos de publicaciones, tesis defendidas, posición en los rankings internacionales... «Lo que no puede ser, y es lo que se nos hace, es exigir resultados de primer orden para poder competir a nivel europeo y mundial sin proporcionar los medios y la financiación necesaria».

Y es que, a su parecer, si España quiere grupos y centros referentes en investigación, hay que contratar a los mejores investigadores y profesores. «Buenos ejemplos, que suelen ser la excepción, son los centros nacionales de investigaciones oncológicas y cardiovasculares, que son competitivos a nivel mundial porque tienen el potencial económico y humano para serlo junto con la independencia de la gestión», concluye.

JUAN CARLOS ARÉVALO MARTÍN / INVESTIGADOR DEL INCYL E IBSAL

«Castilla y León podría invertir más para que sus universidades sean punteras»

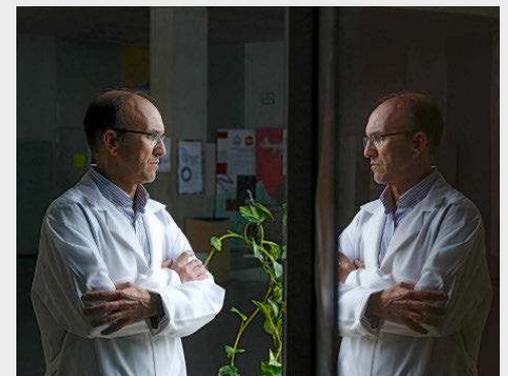
Juan Carlos Arévalo Martín, profesor de la USAL e investigador del Instituto de Neurociencias de Castilla y León y del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, tiene claro que «Castilla y León podría invertir más para que sus universidades y centros de investigación sean punteros en sus respectivos campos, ya que el capital humano bien formado lo hay».

En su opinión, la sociedad española, por lo general, presta atención a cuestiones mucho más superfluas que no aportan nada y obvia todo lo que tiene que ver con la generación de conocimiento, a pesar de los avances y el bienestar social que genera, aunque a veces no tiene o no se vea una aplicación inmediata.

Un ejemplo muy claro, según comenta, ha sido el rápido desarrollo de las vacunas contra

la COVID-19. En este punto, recuerda que las vacunas se generan con un virus atenuado o inactivado, proceso que tarda mucho tiempo en desarrollarse, aproximadamente una década. Afortunadamente, añade, debido al conocimiento del desarrollo de un ARN mensajero inyectado en el paciente y que codifica para una proteína del coronavirus que genera inmunidad, las vacunas contra esta infección se pudieron obtener en cuestión de meses.

«Sin ese conocimiento básico, el desarrollo de estas vacunas utilizando los métodos clásicos habría llevado muchísimo más tiempo y habría tenido como resultado una catástrofe humanitaria aún mayor de la que tuvimos. Por lo tanto, es necesario generar conocimiento básico sin una aplicación inmediata, pero que pudiera tenerla en un futuro».



Juan Carlos Arévalo Martín.