



red.escubre

Boletín de noticias científicas y culturales

Publicación Quincenal
Del 1 al 15 de julio de 2013

nº 17

Cannabinoides: del laboratorio a la clínica

La marihuana (*Cannabis sativa* L.) es la sustancia ilegal más ampliamente consumida en Occidente. Químicamente hablando se trata de la única especie del Reino Vegetal que, por lo que hoy en día sabemos, produce cannabinoides, una familia de moléculas de la cual ya conocemos casi un centenar de representantes diferentes. En el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense, el Grupo de Investigación en Cannabinoides, liderado por el profesor Manuel Guzmán, lleva 15 años investigando los mecanismos moleculares por los cuales los cannabinoides actúan en el organismo



Contenido

Ciencias

- Cannabinoides: del laboratorio a la clínica **2**
- El potencial terapéutico de las actinoporinas **6**

Salud

- Soporte hepático artificial: posibilidades y realidades **9**
- Nuevos retos de investigación en psiquiatría **12**

Educación

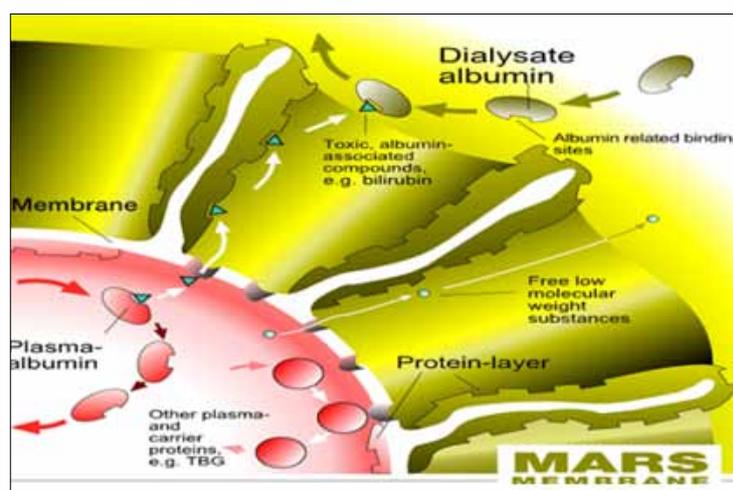
- La inteligencia unidiversa y su proyección educativa **15**

Cultura

- Tesoros de la Biblioteca histórica: Cuaderno de hule (Rubén Darío) **17**

Soporte hepático artificial: Posibilidades y realidades

El fracaso hepático agudo es una complicación relativamente frecuente en el contexto de las enfermedades del hígado y del que se reconocen básicamente dos formas: el fracaso hepático fulminante, que aparece de manera brusca en pacientes sin enfermedad hepática previa y la insuficiencia hepática crónica agudizada, que representa la descompensación aguda grave del paciente con cirrosis. Únicamente el trasplante hepático ha sido capaz de solventar estas dolencias. Pero el número de órganos disponibles para el trasplante no cubre las necesidades potenciales de órganos. La Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que dirige el profesor Rafael Bañares, y que depende de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense lleva tiempo explorando una de las estrategias teóricas más atractivas para atajar este problema: el soporte hepático artificial.



Cannabinoides: del laboratorio a la clínica

La marihuana (*Cannabis sativa* L.) es la sustancia ilegal más ampliamente consumida en Occidente. Químicamente hablando se trata de la única especie del Reino Vegetal que, por lo que hoy en día sabemos, produce **cannabinoides**, una familia de moléculas de la cual ya conocemos casi un centenar de representantes diferentes. Aunque no se han estudiado con detalle las propiedades farmacológicas de la mayoría de estos compuestos, está ampliamente aceptado que el **Δ^9 -tetrahidrocannabinol** (THC) es el más importante de ellos debido tanto a su alta abundancia en la planta como a su elevada potencia de acción. Desde hace un par de décadas sabemos que el THC ejerce su gran variedad de efectos debido a que es similar a una familia de moléculas producidas por nuestro organismo y cuya acción por tanto mimetiza. Estas moléculas se denominan por ello **cannabinoides endógenos** o **endocannabinoides (eCBs)**, y la **N-araquidoniletanolamina (AEA; anandamida)** y el **2-araquidonilglicerol (2-AG)** son sus principales representantes. En el **Departamento de Bioquímica y Biología Molecular** de la Universidad Complutense, nuestro Grupo de Investigación lleva 15 años investigando los mecanismos moleculares por los cuales los cannabinoides actúan en el organismo.

Receptores cannabinoides

Los cannabinoides de *C. sativa* actúan pues en el organismo a través de las mismas dianas moleculares que los cannabinoides endógenos (**Figura 1**). Se trata de los **receptores cannabinoides**, de los cuales existen hoy en día dos tipos bien ca-

racterizados: el receptor cannabinoide de tipo 1, o receptor **CB₁**, y el receptor cannabinoide de tipo 2, o receptor **CB₂**. Estos receptores pertenecen a la principal superfamilia de receptores del organismo, los **receptores acoplados a proteínas G**, y señalizan principalmente a través de proteínas Gi, modulando, entre otras, la vía de la adenilil ciclasa/cAMP/proteína quinasa A y la conductancia de algunos canales

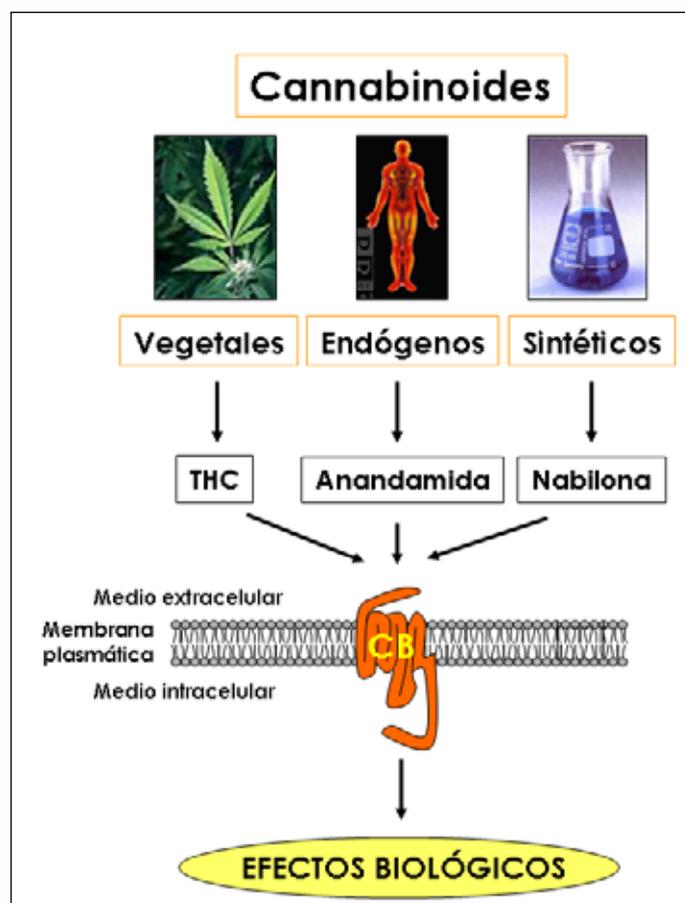


Figura 1: Los cannabinoides y sus receptores

Los cannabinoides vegetales, endógenos y sintéticos, cuyos ejemplos más relevantes son THC, anandamida y nabilona, respectivamente, se unen a los mismos receptores (receptores CB) en la superficie celular y, a través de ellos, median sus efectos biológicos.

de Ca^{2+} y K^+ . La mayor parte de los efectos de los cannabinoides están mediados por el receptor CB_1 . Este receptor es especialmente abundante en áreas del sistema nervioso central implicadas en el control de la actividad y coordinación motoras (ganglios basales, cerebelo), memoria y aprendizaje (corteza, hipocampo), emociones (amígdala), percepción sensorial (tálamo) y diversas funciones autónomas y endocrinas (hipotálamo, médula), lo que lógicamente explica que los eCBs modulen estos procesos y que el consumo de marihuana interfiera con ellos.

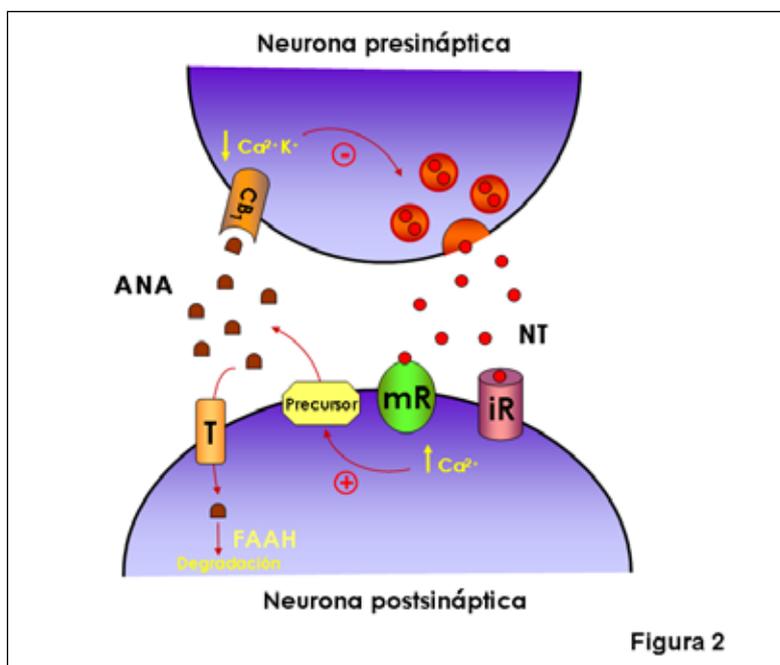
El receptor CB_1 está también presente, por ejemplo, en las terminales nerviosas periféricas que inervan tanto la piel como los tractos digestivo, circulatorio y respiratorio, así como en numerosas localizaciones como el endotelio vascular, hueso, testículo, útero, ojo, hígado y tejido adiposo. El receptor CB_2 muestra una distribución más restringida que el receptor CB_1 y está fundamentalmente presente en el sistema inmune, tanto en células periféricas (por ejemplo, linfocitos y monocitos/macrófagos) como en tejidos (por ejemplo, bazo y ganglios linfáticos). Así, este receptor está implicado en la modulación de la respuesta inmune por los eCBs.

Sistema endocannabinoide

Los eCBs, junto con sus receptores y sistemas específicos de síntesis y degradación, constituyen en el organismo el denominado **sistema cannabinoide endógeno o sistema endocannabinoide**.

Este sistema (o al menos parte de sus componentes) aparece de forma altamente conservada en la gran mayoría de animales y su función hasta ahora mejor establecida es la de constituir un mecanismo de **neuromodulación retrógrada** en el sistema nervioso central (**Figura 2**). Así, cuando se sobreactivan diversos receptores de neurotransmisores en la membrana plasmática de una neurona postsináptica, ésta sintetiza precursores de eCBs y los escinde para liberar a la hendidura sináptica eCBs funcionalmente activos. Esto acontece, por ejemplo, tras la unión de neurotransmisores como el glutamato a sus receptores ionotrópicos o metabotrópicos, con la consiguiente elevación de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} . Los eCBs actúan entonces como mensajeros químicos retrógrados, esto es, se unen a receptores CB_1 de la neurona presináptica, lo que induce por ejemplo que se inhiba la entrada en ella de iones Ca^{2+} (por el cierre de canales de Ca^{2+} sensibles a

potencial) y se facilite la salida de iones K^+ (por la apertura de canales rectificadores de K^+ sensibles a proteínas G). Ello dificulta la despolarización de la membrana plasmática e inhibe los procesos de exocitosis. De esta manera se bloquea la liberación del neurotransmisor correspondiente (como el glutamato en este ejemplo). La acción de los eCBs, al igual que la de muchos otros neurotransmisores y neuromoduladores, finaliza mediante su recaptura celular a través de un sistema de transporte de membrana plasmática y su posterior degradación



El sistema endocannabinoide como sistema neuromodulador
NT, neurotransmisor; ANA, anandamida; T, transportador; FAAH, hidrolasa de amidas de ácidos grasos; iR, receptor ionotrópico; mR, receptor metabotrópico; +, activación; -, inhibición.

intracelular, que corre a cargo de una familia de lipasas entre las cuales la **hidrolasa de amidas de ácidos grasos** (fatty acid amide hydrolase, FAAH) y la **monoacilglicerol lipasa** (MAGL) son las mejor caracterizadas para la rotura de la AEA y el 2-AG, respectivamente.

Posibles aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides

La marihuana y sus preparados se han empleado en Medicina desde hace al menos 50 siglos. Los descubrimientos recientes en el conocimiento del sistema eCB resumidos anteriormente han contribuido al renacimiento del estudio de las posibles **aplicaciones terapéuticas** de los cannabinoides, lo que constituye hoy en día un campo de amplio debate científico, clínico y social. Con base en la demostración de la función moduladora que los eCBs ejercen sobre numerosas funciones cerebrales se ha sugerido el potencial terapéutico que la manipulación farmacológica de sus niveles o la administración de agonistas cannabinoides (bien cannabinoides de la planta, bien cannabinoides sintéticos) podría tener en el tratamiento de diversas patologías que afectan al sistema nervioso. En algunas de estas enfermedades ya se ha podido poner de manifiesto que existen cambios en la expresión de receptores cannabinoides y/o en los niveles de eCBs en ciertas zonas del cerebro, lo que justificaría el estudio farmacológico de este sistema. Por ejemplo, y de forma general, los cannabinoides ejercen efectos analgésicos que los harían de utilidad en el tratamiento del **dolor crónico**. También podrían ser aplicables al tratamiento de procesos de **neuroinflamación** como la esclerosis múltiple, en los que su administración permitiría paliar algunas consecuencias típicas de dichas enfermedades. Hoy en día sabemos además que, bajo determinadas ventanas terapéuticas, los cannabinoides son capaces de proteger a las neuronas frente a diversas situaciones de daño, lo que podría tener interés para el tratamiento de episodios de daño cerebral agudo y quizás de **enfermedades neurodegenerativas**. Su participación en los procesos amnésicos

hace pensar que los cannabinoides podrían ser de utilidad en trastornos como la extinción de memorias aversivas en situaciones de **estrés post-traumático**. Análogamente, la presencia de receptores cannabinoides en regiones del sistema límbico y el hipotálamo anterior permitiría que la manipulación de dichos receptores pudiera ser una aproximación farmacológicamente relevante en el tratamiento de **trastornos alimentarios y metabólicos**, así como de fenómenos compulsivos relacionados con la **adicción a drogas**.

A pesar de todo ello, la utilización clínica de los



Planta de cannabis

cannabinoides y otros compuestos que afectan a la señalización cannabínérgica es hoy en día bastante restringida. En la actualidad se permite en algunos países la prescripción de cápsulas de THC (**Marinol**) y del cannabinoide sintético nabilona (**Cesamet**), así como la dispensa de preparaciones estandarizadas de **marihuana medicinal**, para inhibir la náusea y el vómito, estimular el apetito y atenuar

la caquexia en pacientes de cáncer o sida. Recientemente se ha aprobado un nuevo medicamento cannabinoide, el **Sativex**, un aerosol oro-mucosal compuesto por extractos de cannabis ricos en THC y cannabidiol, para el tratamiento del dolor oncológico y neuropático (hasta ahora solo en Canadá) y de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple (en varios países, incluida España). Existen además otras posibilidades terapéuticas de los cannabinoides que se hallan aún en diversas fases de ensayos clínicos.

Investigaciones de nuestro laboratorio

En este contexto del conocimiento general del campo, nuestro grupo de investigación comenzó a estudiar hace ya unos 15 años los mecanismos moleculares por los cuales los cannabinoides, tanto los endógenos como los de la planta, actúan en el organismo. Más concretamente, nuestro interés se ha centrado en dilucidar si estos compuestos son capaces de alterar algunos procesos centrales de la biología celular como la **proliferación, diferenciación y supervivencia**, sobre todo (aunque no exclusivamente) en el sistema nervioso. La comprensión de estos eventos es esencial para el conocimiento preciso de procesos biológicos como el **desarrollo del sistema nervioso**, así como para la caracterización de la etiología y progresión de las **enfermedades neurodegenerativas** (caracterizadas por la disfunción y pérdida de células nerviosas) y de los **procesos oncológicos** (caracterizados por una proliferación y supervivencia celulares desmesuradas) y, por tanto, para el diseño de terapias racionales para su tratamiento. Estos tres paradigmas concretos constituyen la base de los principales proyectos de investigación que nuestro grupo lleva a cabo hoy en día. Por ejemplo, y de forma muy resumida, a lo largo de este tiempo hemos observado que, tras unirse a sus receptores, los cannabinoides modulan numerosas vías de señalización intracelular en distintos tipos de células neurales, lo cual se traduce en efectos tales como la estimulación de la proliferación de cé-

lulas progenitoras neurales para generar neuronas y células de neuroglía, la protección y supervivencia de neuronas y células de neuroglía, la inactivación de células de microglía y la inducción de muerte programada en células tumorales de origen glial (glioma). Estos acontecimientos celulares tienen una clara relevancia fisiológica en animales de laboratorio, en los cuales se observa cómo los cannabinoides, por ejemplo, controlan el desarrollo de la corteza cerebral, contribuyen a la regeneración y protección del tejido nervioso en situaciones de daño, e inhiben el crecimiento de tumores malignos. La comunidad científica se encuentra hoy en día en un punto en el cual se ha acumulado un conocimiento relativamente bueno de cómo actúan molecularmente los cannabinoides en el organismo y de cuáles pueden ser algunas de sus aplicaciones terapéuticas más inmediatas. Sin embargo, es necesario llevar a cabo investigación básica más profunda y ensayos clínicos más exhaustivos para comprender más sólidamente la función biológica y el potencial terapéutico de estos nuevos mensajeros químicos de nuestro organismo.

Manuel Guzmán

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense

Bibliografía general

- Katona I, Freund TF. **Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain.** *Annu Rev Neurosci.* 2012; **35:529-58.**
- Miller LK, Devi LA. **The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications.** *Pharmacol Rev.* 2011; **63:461-70.**
- Pertwee RG. **Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines.** *Br J Pharmacol.* 2009; **156:397-411.**
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G, Mackie K, Mechoulam R, Ross RA. **International Union of Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2.** *Pharmacol Rev.* 2010; **62:588-631.**

El potencial terapéutico de las actinoporinas

En 1972, durante su discurso de aceptación del Premio Nobel de Química, **Christian Anfinsen** afirmaba: "...la conformación nativa [de una proteína] viene determinada por la totalidad de las posibles interacciones atómicas y, por tanto, por su secuencia de aminoácidos, en un entorno dado" (el subrayado es nuestro). Este principio, con sus correspondientes excepciones, se ha convertido en lo

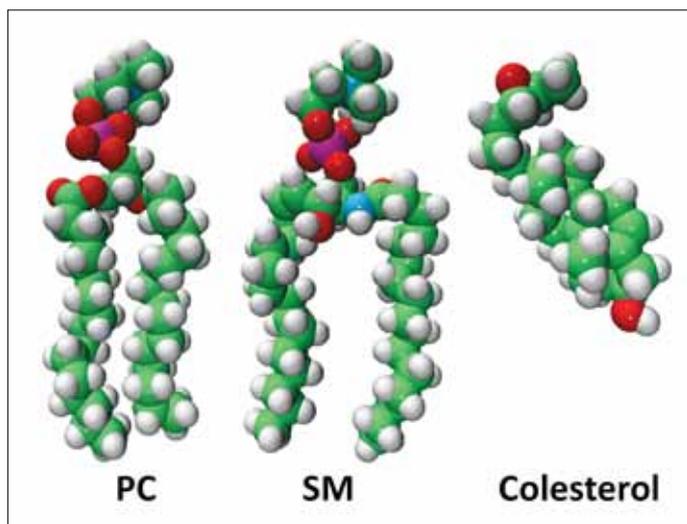


Figura 1: Comparación de las estructuras de dipalmitoílfosfatidilcolina (PC), palmitoílesfingomielina (SM) y colesterol.

que podríamos llamar el **dogma del plegamiento de proteínas**.

Pero, ¿por qué es tan importante el plegamiento de una proteína? ¿Tan importante como para que enunciar este principio, aparentemente tan simple, valiese un Premio Nobel? La respuesta es que una proteína es *nativa*, plenamente funcional, sólo cuando adopta la estructura correcta, cuando se pliega en la conformación correcta. Cualquier otra posibilidad de plegamiento, cualquier otra estructura, no permitiría su adecuado funcionamiento. Esta observación no es baladí ya que una proteína pequeña, de sólo 100 aminoácidos por ejemplo, podría dar lugar a 3^{198} conformaciones diferentes. Todas incorrectas, por cierto, menos una... la nati-

va. Y la información que permite la adquisición de esta singular conformación correcta está codificada precisamente en su secuencia de aminoácidos, en el tipo de aminoácidos que la constituyen y en el orden en el que aparecen.

El problema es aún más complejo si, como bien señaló **Anfinsen** (y nosotros hemos subrayado al comienzo de estas líneas), se tiene en cuenta que esta conformación nativa lo es para un entorno dado, concreto, que normalmente suele ser acuoso. Es decir, que las proteínas se sintetizan para funcionar en agua, con una conformación nativa concreta, o para funcionar en otro entorno distinto, normalmente de naturaleza hidrofóbica, donde adoptan otro tipo de conformaciones. No es frecuente que una proteína se pueda plegar simultáneamente en dos entornos tan distintos, tan incompatibles, y seguir siendo funcional. Por esto es por lo que hasta los más básicos libros de Bioquímica, a la hora de clasificar las proteínas, las dividen entre las que son solubles en agua y aquéllas que se incorporan a las diferentes membranas lipídicas celulares.

La familia de proteínas sobre la que centramos nuestra atención en este artículo, y sobre la que dirigimos gran parte de nuestra labor investigadora en el **Grupo de Proteínas Tóxicas** (<http://www.youtube.com/watch?v=sEYYdJZeL70>) del **Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I** de la Universidad **Complutense**, representa precisamente una excepción. Son proteínas que permanecen perfectamente plegadas, solubles y monoméricas en un medio acuoso pero que, en contacto con una membrana, cambian su conformación, se asocian entre sí y se integran en el medio hidrofóbico de la bicapa, formando un poro. Es decir, dos conformaciones nativas funcionales para la misma cadena polipeptídica, dos conformaciones que se alternan en función de su entorno. Las proteínas de esta familia se conocen con el nombre de **actinoporinas** (1). Porinas porque hacen poros, y actino porque son producidas por anémonas marinas (actinias).

Cuando entramos en contacto con los tentáculos de una anémona marina se produce la activación de

unas células especializadas que se conocen con el nombre de cnidoblastos que contienen unos orgánulos especializados llamados nematocistos. Estos nematocistos son auténticas jeringas hipodérmicas capaces de inyectar veneno en sus presas; un veneno que contiene principalmente neurotoxinas, fosfolipasas (enzimas capaces de degradar los fosfolípidos de las membranas) y actinoporinas. El resultado es una reacción inflamatoria, normalmente muy dolorosa, y que produce una fuerte sensación local de calor. Una reacción que casi todos los españoles, que habitamos un país que vive de cara al mar, hemos conocido alguna vez. Gran parte de esta reacción inflamatoria es debida a la lisis (la "explosión" por ósmosis) que provocan los poros de las actinoporinas en las células.

Hace años que en nuestro grupo nos hemos centrado en el estudio del mecanismo de acción de proteínas tóxicas. El espíritu que nos anima es aquél de "si no puedes con tu enemigo, únete a él". Comprendamos cómo funcionan estas toxinas y aprovechémoslas en nuestro beneficio. Preferentemente con fines terapéuticos, para aliviar enfermedades. Y es con esta filosofía de trabajo con la que abordamos también el estudio de las actinoporinas, tratando de entender cómo una misma proteína puede adaptarse a ambientes tan distintos como el agua y el interior de una membrana lipídica. Un problema cuya solución no es, ni mucho menos, trivial y que puede tener importantes consecuencias en el terreno de la comprensión del plegamiento de las macromoléculas biológicas.

El componente mayoritario de las membranas de las células animales son las *fosfatidilcolinas* (PC), fosfolípidos formados por una molécula de glicerol a cuyos dos de sus grupos OH se unen dos largos ácidos grasos, quedando el tercero de ellos esterificado por un residuo de fosforilcolina (Figura 1). Es esta disposición, en la que se distinguen muy bien una *cabeza polar* y *dos largas cadenas hidrofóbicas*, la que les permite ser el andamiaje fundamental de la bicapa que constituye la barrera semipermeable de las membranas (Figura 2). Todas las membranas animales tienen además algo de *colesterol* (Figura

1), otro componente importante porque su presencia garantiza su correcta fluidez. Sin colesterol, las membranas serían demasiado rígidas para que las células pudiesen ejercer sus funciones. Finalmente, y siempre desde el punto de vista que anima este artículo, otro grupo de lípidos, mucho más escaso pero no menos importante, sería el de las *esfingomielinas* (SM), que son especialmente abundantes en la vaina de mielina que rodea algunos axones de células nerviosas; de ahí su nombre. Se trata, en este caso, de largas moléculas de *ceramida*, a la que en uno de sus dos grupos OH también se une un fos-

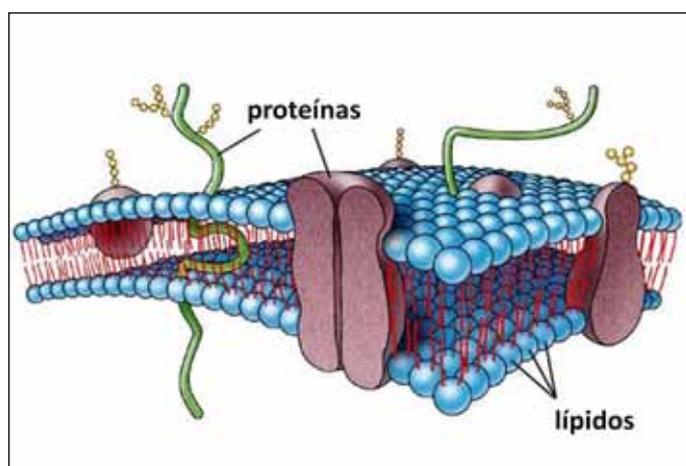


Figura 2: Diagrama en el que se representa la estructura general de una membrana biológica

forilcolina. En realidad, estas SM se parecen mucho a las PC porque la ceramida también está formada por dos largas cadenas alifáticas (una *esfingosina* modificada por un ácido graso) y también podemos distinguir una cabeza polar y dos *colas hidrofóbicas* (Figura 1). En definitiva, SM y PC son dos moléculas muy parecidas desde un punto de vista estructural. Sin embargo, y en este contexto, es ya sabido desde hace años (por nuestro trabajo y por el de otros grupos), que las actinoporinas no reconocen las PC, no se unen a ellas, pero en cambio son especialmente activas cuando se enfrentan a una bicapa que contenga precisamente SM, aunque sea en baja cantidad.

La novedad del trabajo que se presenta ahora, recientemente publicado en *BBA-Biomembranes* (2) y

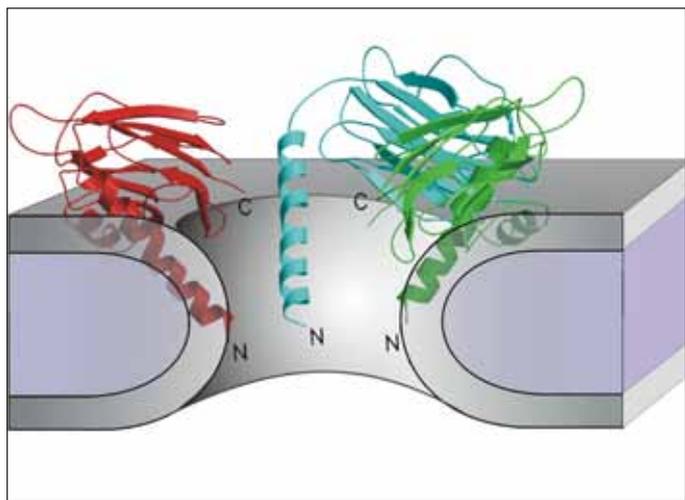


Figura 3: Representación esquemática del poro formado por las actinoporinas.

Archives of Biochemistry and Biophysics (3), es que se han determinado los elementos estructurales que permiten este reconocimiento específico y, por tanto, garantizan la funcionalidad de estas proteínas. Esta determinación se ha llevado a cabo gracias al conocimiento detallado de la estructura tridimensional de distintas actinoporinas, de la utilización de análogos sintéticos de SM y la aplicación de diferentes aproximaciones espectroscópicas y biofísicas como el modelado molecular, la resonancia magnética nuclear, la calorimetría de titulación isotérmica y la resonancia de plasmones de superficie. Este trabajo constituye así no sólo un ejemplo de aproximación multidisciplinar a la resolución de un problema científico, sino también del establecimiento de una colaboración internacional que incluye a nuestro grupo de la Universidad **Complutense**, al grupo de Estructura, Dinámica e Interacciones de Proteínas por RMN del Instituto Rocasolano del CSIC ya miembros del Departamento de Bioquímica de la Universidad Åbo Akademi (Finlandia) y de la Escuela

de Ciencia y Tecnología de la Universidad Kwansai Gakuin (Japón).

La determinación de las características estructurales que permiten que las actinoporinas reconozcan las membranas sobre las que deben formar un poro es sólo un paso más en nuestra línea de investigación. Si perseveramos en el estudio de estas proteínas y de su mecanismo de acción es muy posible que a largo plazo se pueda conseguir no sólo algún tipo de antídoto contra su acción venenosa sino versiones modificadas de las mismas que se puedan utilizar en el tratamiento de ciertas enfermedades, algo que tal vez sea incluso más importante desde el punto de vista de su repercusión sobre la salud.

Sara García-Linares, José G. Gavilanes y Álvaro Martínez del Pozo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultades de Química y Biología de la Universidad **Complutense**.

Referencias:

- 1.- **García-Ortega L, Alegre-Cebollada J, García-Linares S, Bruix M, Martínez-del-Pozo A, Gavilanes JG (2011) The behavior of sea anemone actinoporins at the water-membrane interface. *Biochim. Biophys. Acta* 1808, 2275-2288.**
- 2.- **Maula T, Isaksson YJ, García-Linares S, Niinivehmas S, Pentikäinen OT, Kurita M, Yamaguchi S, Yamamoto T, Katsumura S, Gavilanes JG, Martínez-del-Pozo A, Slotte JP (2013) 2NH and 3OH are crucial structural requirements in sphingomyelin for sticholysin II binding and pore formation in bilayer membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 1828, 1390-1395.**
- 3.- **García-Linares S, Castrillo I, Bruix M, Menéndez M, Alegre-Cebollada J, Martínez-del-Pozo A, Gavilanes JG (2013) Three-dimensional structure of the actinoporin sticholysin I. Influence of long-distance effects on protein function. *Arch. Biochem. Biophys.* 532, 39-45.**

Soporte hepático artificial: posibilidades y realidades

El fracaso hepático agudo es una complicación relativamente frecuente en el contexto de las enfermedades del hígado y del que se reconocen básicamente dos formas: el fracaso hepático fulminante, que aparece de manera brusca en pacientes sin enfermedad hepática previa y la insuficiencia hepática crónica agudizada, que representa la descompensación aguda grave del paciente con cirrosis. En ambos casos la mortalidad del proceso en ausencia

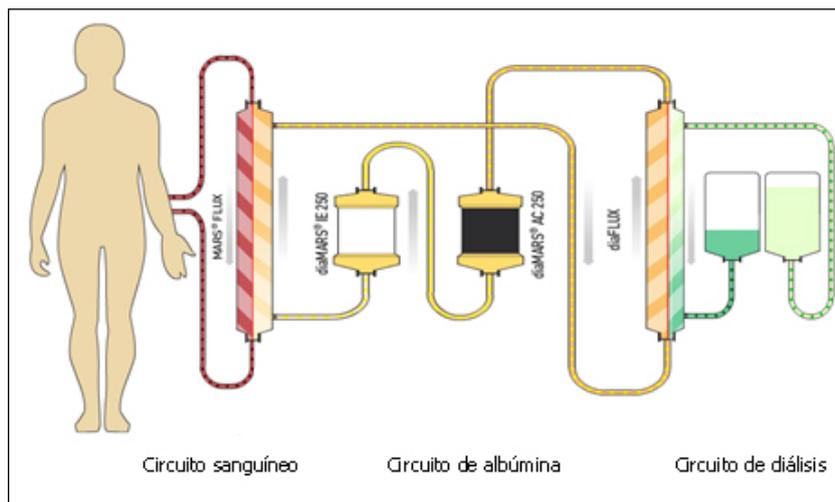
de tratamiento es muy elevada; de hecho, únicamente el trasplante hepático ha sido capaz de modificar esta dramática historia natural. Desafortunadamente, el número de órganos disponibles para el trasplante (incluso en España,

país con una de las más elevadas tasas de donación del mundo) es escaso en comparación con las necesidades potenciales de órganos. La **Unidad de Trasplante Hepático** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que dirige el profesor **Rafael Bañares**, y que depende de la Facultad de Medicina de la Universidad **Complutense** lleva tiempo explorando una de las estrategias teóricas más atractivas para atajar este problema: el soporte hepático artificial.

Su base racional es la de proporcionar de forma transitoria las funciones hepáticas comprometidas, facilitando así la resolución clínica del proceso, la regeneración hepática o la estabilización del paciente a la espera de un eventual trasplante hepático. En general, la aplicación práctica de este concepto se sustenta en procedimientos de circulación extracorpórea a través de complejos sistemas que incorporan combinaciones diferentes de dispositivos de detoxificación similares a los empleados en la hemodiálisis con o sin la adición de cartuchos que alojan elementos celulares encaminados a proporcionar las funciones de síntesis y depuración propias de las

células hepáticas. A pesar de lo atractivo del concepto, su aplicación clínica dista mucho de estar instaurada en la práctica habitual.

Uno de los dispositivos de soporte hepático artificial evaluados de manera más precisa es el llamado



MARS, acrónimo de *Molecular Adsorbent Recirculating System*. La base racional de este sistema es la detoxificación de los productos generados en la insuficiencia hepática mediante un ingenioso sistema que se basa en un equipo estándar de hemodiálisis o de hemofiltración, al que se adapta un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-20%, combinado con una membrana de alta selectividad lo que permite la detoxificación selectiva tanto de productos tóxicos ligados a la albúmina

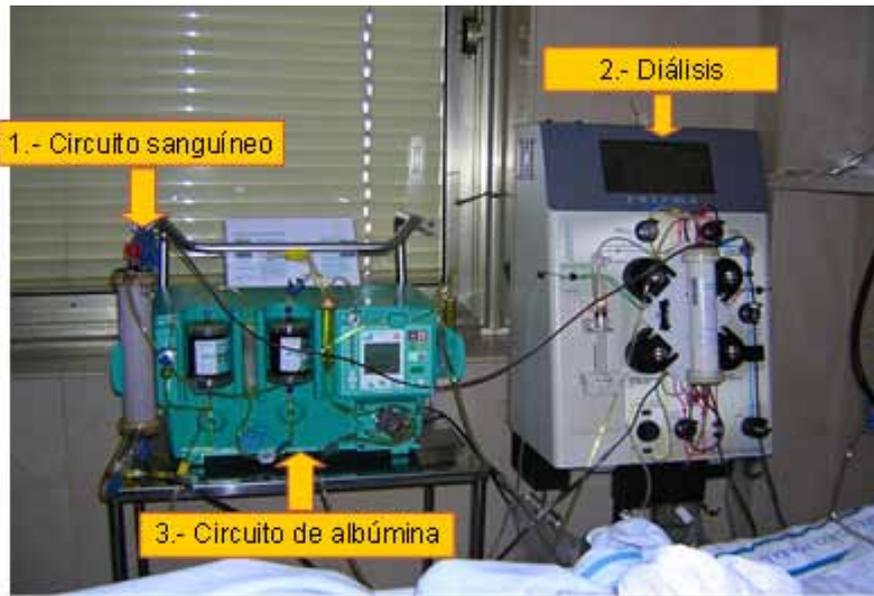


Figura 1: Descripción esquemática del funcionamiento del sistema MARS (ver texto) y montaje real del mismo

como de sustancias hidrosolubles.

El sistema MARS consta de 3 compartimentos o circuitos diferentes (figura 1): circuito sanguíneo, circuito de albúmina y circuito de diálisis de bajo flujo. El circuito sanguíneo se conecta al paciente a través de un acceso venovenoso (catéter de doble luz) de forma que la sangre pasa a través de una membrana de diálisis de alto flujo la cual presenta características físico-químicas especiales que simulan las características biológicas de la membrana del hepatocito. Se trata de una membrana de diálisis de polisulfona perforada, cuya superficie de adsorción es de 2.2 m² con unos poros que no permiten el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kD. Esta especial configuración de los poros permite que sea impermeable a la albúmina cuyo peso molecular es de 66 kD. Sin embargo sí es capaz de eliminar las toxinas ligadas a la albúmina del compartimento sanguíneo del paciente, ya que a través de los poros se establecen complejas interacciones físico-químicas entre las toxinas y sus receptores. Las toxinas son adsorbidas por la superficie de la membrana mientras que las proteínas permanecen en el compartimento sanguíneo. Así se establece un gradiente de toxinas desde el compartimento sanguíneo del paciente

al compartimento de albúmina, la cual tiene sus receptores libres y por tanto presenta mayor afinidad por los ligandos tóxicos que la albúmina del paciente que está sobrecargada de toxinas. Todas las sustancias hidrosolubles con peso molecular menor de 50 kD como el lactato, la creatinina y el amonio, son capaces de pasar a través de la membrana, mientras que otras proteínas como hormonas, factores de coagulación y antitrombina III de la sangre del paciente no pasan debido a su mayor peso molecular; esta selectividad permite mantener el equilibrio proteico del paciente. Posteriormente, la albúmina del circuito cerrado pasa

a través de una membrana de diálisis convencional de bajo flujo donde se dializa con un buffer de bicarbonato (que compone el llamado circuito de diálisis) y posteriormente por una columna de carbón activado y una segunda columna de resinas de intercambio aniónico donde se regenera (circuito intermedio). El paso progresivo de la albúmina por estas columnas permite eliminar las toxinas que se encuentran ligadas a sus receptores, consiguiendo así que su recirculación sea efectiva.

Diferentes estudios realizados con el sistema MARS han sugerido un efecto beneficioso en aspectos fisiopatológicos de la cirrosis agudamente descompensada como la encefalopatía hepática, la alteración circulatoria esplácnica y sistémica y la insuficiencia renal. Sin embargo, el impacto del tratamiento sobre la supervivencia es incierto. Recientemente ha sido publicado (*HEPATOLOGY* 2013; 57:1153-1162) un estudio multicéntrico europeo coordinado desde el **Servicio de Medicina de Aparato Digestivo** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de la **Facultad de Medicina** de la Universidad **Complutense**. En este estudio aleatorizado, el más amplio realizado hasta la fecha en esta indicación, se incluyeron 189 pacientes con cirrosis agudamente descompensada que recibieron

tratamiento convencional o tratamiento convencional más soporte hepático artificial con el sistema MARS, hasta un número máximo de 10 sesiones. Los pacientes del grupo de tratamiento con MARS presentaron una mejoría significativa de los parámetros bioquímicos, de la función renal y de la encefalopatía hepática al 4º día. Sin embargo y a pesar de este resultado intermedio beneficioso, no se produjo una diferencia significativa de la supervivencia a las cuatro semanas de tratamiento entre ambos grupos. Es posible que esta falta de traslación de los indudables efectos biológicos relevantes asociados al tratamiento MARS a una mejora de la supervivencia se deba a una saturación precoz de las propiedades detoxificantes del dispositivo o a una insuficiente dosificación del procedimiento; de hecho el efecto beneficioso se observó precisamente al cuarto día de inicio del tratamiento, precisamente cuando la terapia con MARS fue más intensa de acuerdo al protocolo de estudio. Llamativamente, no hubo

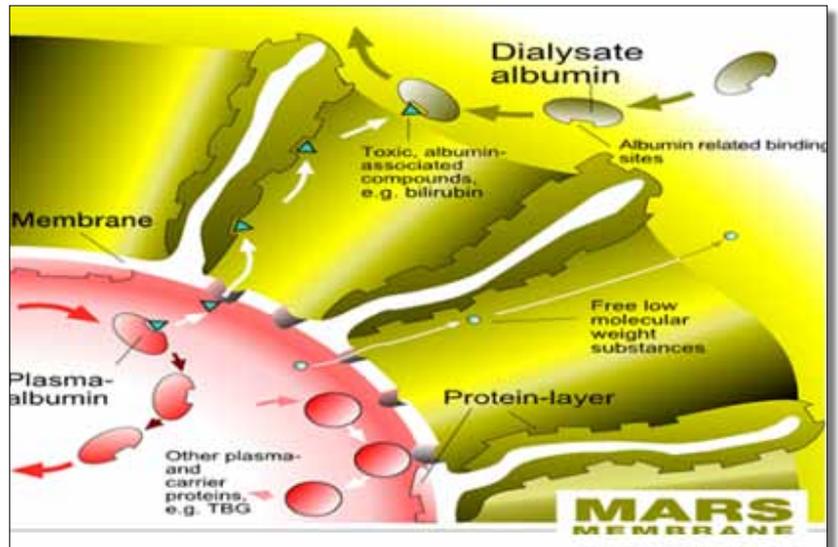


Figura 2: Descripción de las características y mecanismo de acción de la membrana MARS (ver texto)

diferencias en cuanto a la presencia de efectos adversos graves entre los dos grupos. Los resultados de este estudio indican claramente la enorme dificultad que entraña poder demostrar beneficios en la supervivencia de los pacientes con cirrosis agudamente descompensada. Indudablemente, la comunidad científica tiene ante sí un reto de primera magnitud.

Nuevos retos de investigación en psiquiatría

La psiquiatría, considerada como disciplina y especialidad médica, atraviesa una crisis derivada de su incapacidad para incorporar los avances biológicos o genéticos aportados por la neurociencia en las últimas décadas. No se trata de clasificar las enfermedades sino de conocer mejor su psicopatología, de conocer las funciones psíquicas y sus alteraciones más que los criterios diagnósticos. La medicina está sufriendo profundos cambios.

En los últimos años, desde el **Departamento de Psiquiatría** de la Universidad **Complutense** investigamos en el estudio de las bases psicopatológicas de los trastornos mentales, en especial la esquizofrenia y el trastorno obsesivo-compulsivo utilizando las técnicas de neuroimagen más avanzadas, como la Resonancia Magnética Funcional y la Magnetoencefalografía.

Tenemos en marcha un proyecto de investigación sobre la percepción de caras de personas desconocidas, con una expresión emocional neutra para el que decidimos seleccionar una muestra de pacientes muy delirantes con bajas puntuaciones en alucinaciones. El objetivo fue investigar la atribución de significados a experiencias sensoriales complejas pero relativamente no significativas en pacientes que sufren ideas delirantes. De hecho, todos los pacientes cumplían los criterios para un primer episodio psicótico. El

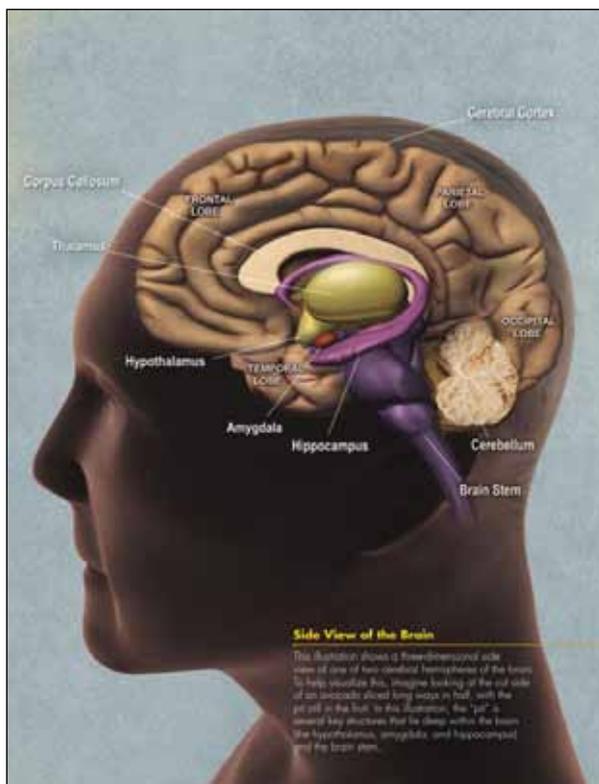
método seguido fue un paradigma de potenciales evocados evaluados mediante magnetoencefalografía (MEG). Comprobamos que la actividad generada por los estímulos atravesó progresivamente varias estructuras cerebrales de forma que cada una desempeñaba una tarea diferente que estaba hipotéticamente relacionada con rasgos específicos de la actividad delirante. Encontramos diferencias fundamentalmente en ambos polos temporales.

Las funciones de la parte más anterior de los lóbulos temporales han sido un enigma. Ahora se piensa que juegan un importante papel en los procesos emocionales y sociales, incluyendo el reconocimiento de caras y la teoría de la mente.

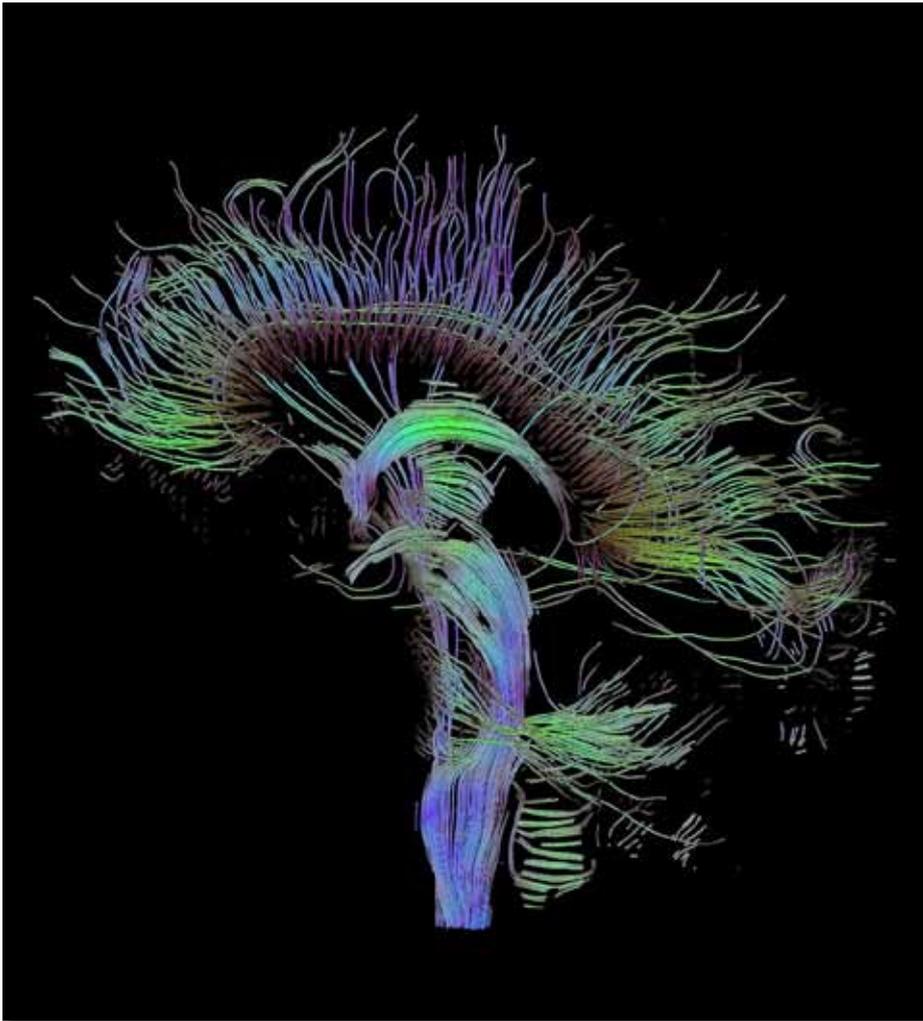
El polo temporal anterior derecho parece estar asociado con la emoción y la memoria socialmente relevantes. El polo temporal derecho es el almacén o lugar donde se guardan los recuerdos personales y episódicos. La extirpación del polo temporal derecho produce dificultades para la recuperación de recuerdos personales relevantes para reconocer las caras, disminuyendo la capacidad para reconocer

o recordar cualquier información sobre caras famosas o familiares para la persona.

Por el contrario, el polo temporal izquierdo está más íntimamente asociado con la memoria semántica. Su extirpación quirúrgica deja intacta la capacidad para generar información sobre la gente, pero incapacita la habilidad de nombrarlas adecuadamente y el aprendizaje asociativo caranombre se destruye



Dibujo del cerebro humano, mostrando varias estructuras importantes.



Reconstrucción tractográfica de las conexiones neurales a través de imagen por resonancia magnética con tensores de difusión (DTI o ITD). (Thomas Schultz)

Estos hallazgos sugieren que la función del polo temporal derecho sea conectar las representaciones sensoriales superiores con las respuestas emocionales y la memoria social. Las funciones del polo temporal izquierdo serían conectar las representaciones sensoriales complejas, como por ejemplo una cara, con información semántica.

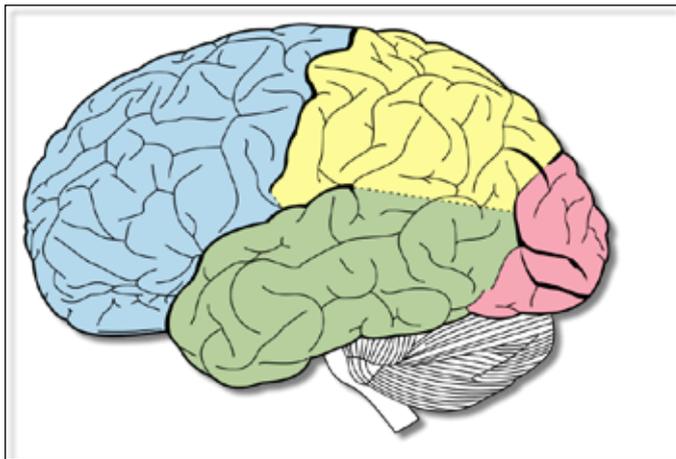
De nuevo nuestra hipótesis es que la actividad incrementada del polo temporal izquierdo, que conecta las representaciones de significado que están distribuidas por toda la corteza y que están implicadas en el reconocimiento de personas proporciona una respuesta a la pregunta de a quién pertenece esa cara, una mayor actividad podría interpretarse en nuestros pacientes deli-

rantes como el hecho de que una imagen de una cara no familiar es reconocida como una persona ya conocida y se le da un nombre a esa cara.

La disminución de la actividad del polo temporal derecho en los pacientes delirantes tiene una interpretación totalmente diferente. Una actividad reducida deteriora los recuerdos episódicos personales y dificulta el recuerdo de memorias personales relevantes para las caras percibidas. Responde a la pregunta ¿con quién? La hipoactividad en las caras delirantes puede estar en la base del hecho de que las caras familiares sean privadas de emociones y recuerdos de experiencias pasadas, llevando al retraimiento social, al autismo y a la desconfianza.

En el caso de las enfermedades del sistema nervioso y de las funciones psicológicas en general, la meta de este enfoque es localizar en áreas cerebrales,

en núcleos, en poblaciones neuronales, en neurotransmisores o receptores o en genes concretos, la "sede" y "las causas" de los fenómenos a estudiar. Sin embargo, desde hace poco más de cinco años ha surgido con gran ímpetu una nueva perspectiva que trata de investigar no los centros sino las conexiones entre ellos, y así ha aparecido una nueva disciplina, la **conectómica**, cuyo objetivo es descifrar el **conectoma** humano, términos propuestos casi al mismo tiempo en 2005, por **Olaf Sporns** y **Patric Hagmann**. El objetivo de la conectómica es conseguir la descripción de la totalidad de las conexiones interneuronales cerebrales. El conectoma lo abarca todo, desde un mapa detallado de neuronas y



Visión lateral de los lóbulos cerebrales

sinapsis a la descripción macroscópica de la conectividad funcional de todas las áreas corticales y de las estructuras subcorticales. Se trata de un mapa dinámico, que varía con las aferencias sensoriales, el estado general del cerebro, el aprendizaje, el desarrollo o las tareas a realizar. Puede estudiarse mediante una combinación de técnicas histológicas (disección y tinción de fibras de materia blanca, estudios de degeneración axonal) de neuroinformática (gestión de bases de datos) o imagen funcional (DTI, tractografía). Las limitaciones de la investigación clínica pueden superarse si se enfatiza en la psicopatología y en el valor adaptativo de los síntomas y disfunciones. El localizacionismo puede superarse. Al progresar

como lo hemos hecho, de repente advertimos que la crisis de la psiquiatría no es única. La medicina moderna al completo está superando su tradición más radical. La conectómica es la nueva disciplina que abarca la neurociencia y realidad social, en un proceso de crear un nuevo lenguaje. La creación de redes en medicina y psiquiatría abre nuevas avenidas para la investigación. Son una gran oportunidad y un gran reto.

M^a Inés López-Ibor Alcocer

Directora del Departamento de Psiquiatría de la Universidad **Complutense**

Referencias

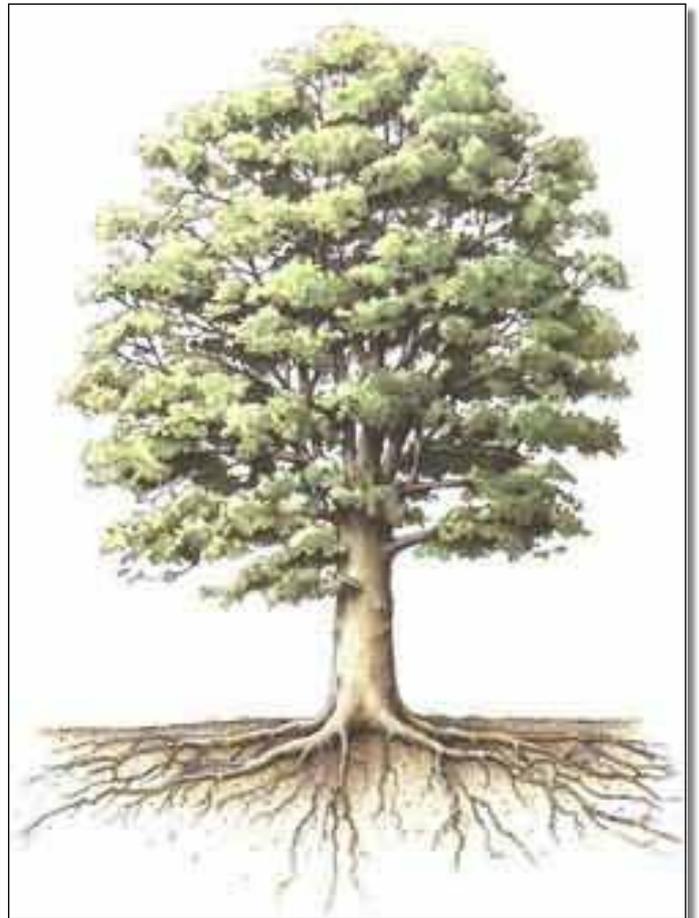
- Camargo LM, et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2007; 12:74-86.**
- López-Ibor, J.J., López-Ibor, M.I., Méndez, M.A., Morón, M.D, Ortiz-Terán, L. Fernández, A. Díaz-Marsá, M., Ortiz, T.: The Perception of Emotion-free Faces in Schizophrenia: A Magneto-Encephalography Study. *Schizophrenia Research*, 98:278-286, 2008).**
- Sass LA, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):427-44.**
- Mitsudo T, Kamio Y, Goto Y, Nakashima T, Tobimatsu S. Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. *Clin Neurophysiol*. 2011 Apr;122(4):708-18.**
- Sakihara K, Gunji A, Furushima W, Inagaki M. Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. *ClinNeurophysiol*. 2012 Feb;123(2):270-7**

La inteligencia unidiversa y su proyección educativa

Una investigación de **Valentín Martínez-Otero Pérez**, Profesor Titular de la **Facultad de Educación-Centro de Formación del Profesorado** de la Universidad **Complutense** conduce a la teoría de la *"inteligencia unidiversa"*, novedosa conceptualización de la que se extraen importantes implicaciones pedagógicas en beneficio de la personalización educativa. En comparación con las teorías unitaristas o con las teorías multiplicistas, la teoría de la inteligencia unidiversa ofrece una perspectiva más flexible y completa de la inteligencia y, al mismo tiempo, abre posibilidades educativas de mayor alcance. En esta novedosa conceptualización, la inteligencia se contempla como "unidad múltiple" ilustrada mediante la metáfora del árbol.

- Las raíces se hunden en la personalidad, ya que la inteligencia humana no actúa aisladamente.
- En el tronco se sitúa el núcleo de la inteligencia. En esta parte troncal nos topamos primordialmente con la capacidad intelectual general involucrada en la planificación, la resolución de problemas, la abstracción, el aprendizaje, etcétera. Se relaciona con el rendimiento intelectual en gran número de tareas.
- Las ramas, prolongación del tronco, representan las diversas aptitudes intelectuales existentes.

Esta propuesta de alcance funcional, permite además distinguir provisionalmente las siguientes aptitudes intelectuales interdependientes ordenadas alfabéticamente y sobre las se espera que la investigación siga arrojando luz: aptitud afectiva, aptitud artística, aptitud corporal, aptitud espacial, aptitud espiritual, aptitud ética/moral, aptitud lingüística,



aptitud manipulativa, aptitud numérica, aptitud social y aptitud temporal.

Sin negar la relativa autonomía de ciertos procesos, la teoría de la inteligencia unidiversa hace hincapié en la interdependencia existente entre todas las aptitudes. La escuela debe garantizar el nivel competencial básico a los alumnos en todo el entramado intelectual, siempre desde la consideración de las necesidades, fortalezas y flaquezas personales. Por tanto, ¿qué implicaciones pedagógicas puede tener esta teoría de la inteligencia unidiversa?

Los resultados de la investigación publicados por

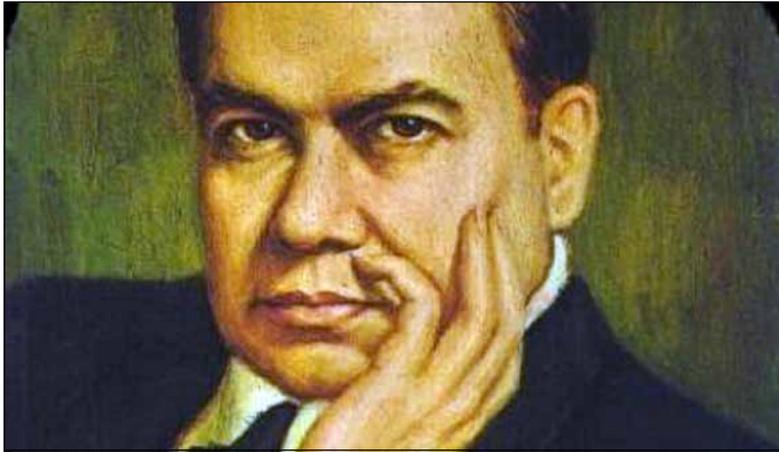
Valentín Martínez-Otero Pérez en la Revista Iberoamericana de Educación ("*Propuestas educativas derivadas de la teoría de la inteligencia unidiversa*", 2009, vol. 50, nº 1, pp. 1-1. <http://www.rieoei.org/deloslectores/2903Otero.pdf>) y en la Revista Electrónica de Psicología Iztacala ("*Naturaleza humano-social de la teoría de la inteligencia unidiversa: implicaciones educativas*", 2009, vol. 12, nº 3, pp. 92-112. <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rep/rep/article/view/15478>) enfatizan tres aspectos interrelacionados en su vertiente pedagógica:

1. La necesidad de tener en cuenta la circunstancia del sujeto a la hora de estudiar y cultivar la inteligencia. Si la educación intelectual soslaya los condicionantes sociales, culturales, afectivos, económicos, biográficos, etcétera, resultará en extremo difícil alcanzar objetivos formativos valiosos. El olvido de la persona complica considerablemente el despliegue de su inteligencia. Se ha de hacer un esfuerzo pedagógico por personalizar la educación en este ámbito, a menudo descontextualizado y

expuesto a prácticas rígidas y aun excluyentes.

2. La relevancia de promover formativamente el desarrollo global de la inteligencia. Las diversas aptitudes intelectuales están vinculadas entre sí y es menester que la educación estimule el progreso de la inteligencia tomada en su conjunto. Cuanto más robusto sea el sistema intelectual unitariamente considerado, más ricas serán cada una de sus facetas.

3. La urgencia de abrir caminos para la intervención educativa en cada aptitud intelectual a través de métodos concretos. En un marco pedagógico holístico, es necesario activar y enriquecer cada aptitud mediante vías específicas que, lejos de quebrar la unidad intelectual, la fortalezcan, naturalmente desde el cultivo de la singularidad de cada educando. La triple acción pedagógica señalada asegura que todos los educandos alcancen, mediante una praxis contextualizada, una estructura intelectual mínimamente consistente, al tiempo que se cultiva la unicidad intelectual de cada escolar. Estos objetivos, en definitiva, permiten personalizar la educación.



Rubén Darío

capítulo de la novela inédita de **Darío**, "Oro de Mallorca". **Francisca** fue la compañera del poeta desde 1899 y a ella enseñaron a escribir el propio **Darío** y **Amado Nervo**.

En la página 40 del cuaderno se observa una curiosa anotación de puño y letra de **Darío**, con claves telegráficas para comunicarse **Rubén** y **Francisca**.

Tras el fallecimiento de **Rubén** en 1916, **Francisca Sánchez**, custodió el conjunto documental en

un baúl en su hogar de Navalsaúz (Ávila) hasta 1956, cuando decidió donarlo al Ministerio Español de Educación Nacional. El archivo permaneció en la **Facultad de Filología** de la Universidad **Complutense** hasta 2008, fecha en la que ingresó en la Biblioteca Histórica de la UCM, institución que alberga y da servicio público del Archivo actualmente.

MÁS INFORMACIÓN:

Enguídanos, Miguel. "El cuaderno de navegación de Rubén Darío", en *Revista hispánica moderna*, 32:3/4 (1966:jul./oct.), p. 153-185

Rubén Darío: las huellas del poeta: exposición. Madrid : Ollero y Ramos : Universidad Complutense de Madrid, 2008

Rubén Darío. Poesías completas. Edición, introducción y notas de Alfonso Méndez Plancarte. Madrid: Aguilar, 1961

Villacastín, Rosa. Catálogo-archivo Rubén Darío. Madrid: Universidad Complutense, 1987

"Guía de la colección Archivo Rubén Darío". Noticia en *Folio Complutense*.

red.escubre

Boletín de noticias científicas y culturales

Si desea recibir este boletín en su correo electrónico envíe un mensaje a gprensa@rect.ucm.es