

Descubren una nueva ruta que podría ayudar a reducir las secuelas del ictus

► LOS INVESTIGADORES **MARÍA CUARTERO, IVÁN BALLESTEROS Y JUAN DE LA PARRA** DE LA **UNIDAD DE INVESTIGACIÓN NEUROVASCULAR**, HAN REALIZADO EL TRABAJO, QUE SE PUBLICA EN LA REVISTA **CIRCULATION**, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA PROFESORA **MARÍA ÁNGELES MORO**

Según ha aumentado la esperanza de vida ha ido creciendo también la incidencia de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y cardiovasculares. El ictus es una enfermedad cardiovascular, pero con una base neurológica y ya se ha convertido, en los países desarrollados, en la segunda o tercera causa de muerte. En nuestro país es la segunda, aunque la primera en mujeres, y en la Comunidad de Madrid es la primera causa de muerte global.

El ictus además no es sólo una importante causa de fallecimiento, sino que tiene incluso un lado peor, y mucho más costoso desde un punto de vista socioeconómico: las graves secuelas que suele dejar. Entre estas se incluyen hemiplejias y pérdidas del

habla y la memoria.

De momento no existe ningún tratamiento neuroprotector, sino uno que se podría definir, como lo hace la profesora María Ángeles Moro, "como de fontanería". Lo que se utiliza es un fármaco de t-PA (activador tisular del plasminógeno), que deshace el trombo que ha provocado el ictus. Este fármaco tiene dos problemas, por un lado sólo

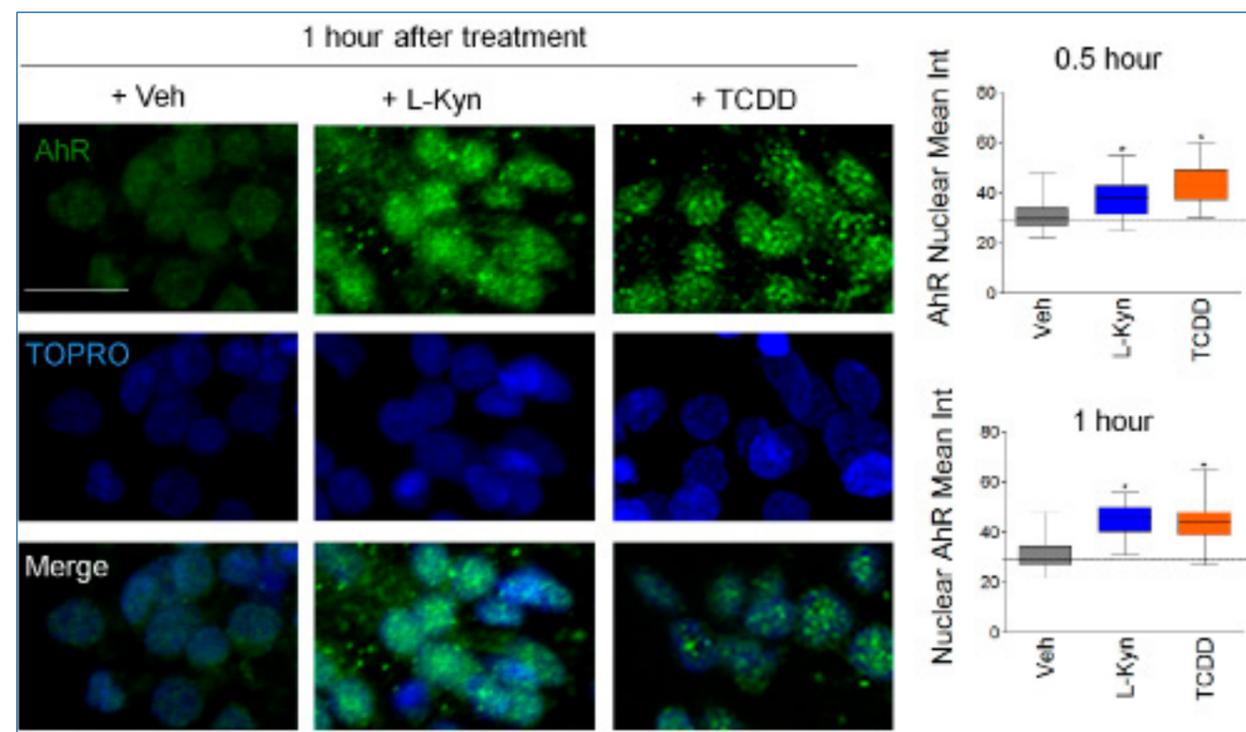
EL ICTUS CEREBRAL YA ES LA PRIMERA CAUSA DE MUERTE GLOBAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID Y LA SEGUNDA EN TODA ESPAÑA

es efectivo si se aplica en las cuatro horas siguientes al ictus, y por otro sólo es efectivo si el infarto cerebral ha sido isquémico. Existen dos tipos de ictus, el isquémico, que representa tres cuartas partes de los casos, y que implica que un vaso se ocluye y hay falta de riego, y el ictus hemorrágico, que es mucho más grave. Con el t-PA lo que se hace es deshacer la oclusión y provocar una hemorragia, así que si el ictus ha sido hemorrágico se empeorará aún más la situación del paciente.

TRAS NUEVOS TRATAMIENTOS

Desde la Unidad de Investigación Neurovascular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina llevan años investigando el ictus,

TEXTO: JAIME FERNÁNDEZ / FOTOGRAFÍA: J. DE MIGUEL



desde múltiples perspectivas, con la intención de encontrar algún nuevo tratamiento, lo que no parece nada fácil. Moro asegura que ya se han realizado 1.000 ensayos clínicos con neuroprotectores distintos que funcionan en animales en laboratorio, pero no en su aplicación clínica.

En la investigación que se ha publicado en la revista *Circulation*, han estudiado el papel del receptor de dioxina AhR, "muy importante en aspectos como el desarrollo y la inmunidad". Había trabajos previos que describen que hay metabolitos endógenos que activan el AhR, como por ejemplo la quinurenina, muy importante en el desarrollo de tumores cerebrales.

El grupo de la Complutense se dio cuenta de que en el ictus aumentan los niveles del receptor AhR en el cerebro y además que en esos casos el receptor está activo. Por si fuera poco, localizaron el receptor fundamentalmente en

HASTA AHORA SE HAN REALIZADO 1.000 ENSAYOS CLÍNICOS, PARA BUSCAR NUEVOS TRATAMIENTOS, SIN RESULTADOS POSITIVOS

En la página de la izquierda, Juan de la Parra y María Ángeles Moro, de pie, y la investigadora María Cuartero, sentada. Sobre estas líneas una figura que muestra la relación que existe entre las moléculas L-kynurinas y los receptores AhR.

LA NUEVA RUTA DESCUBIERTA IMPLICA A LOS RECEPTORES AHR DEL CEREBRO Y A LAS MOLÉCULAS ENDÓGENAS L-KYNURINAS

las neuronas y no en otro tipo de células. Pasaron a usar un antagonista con el AhR y vieron que efectivamente se reducía el volumen del infarto, y si usaban un agonista aumentaba la lesión, de lo que dedujeron que el AhR tenía un papel relevante en las secuelas.

EL MECANISMO

Los investigadores se preguntaron cómo era posible que el AhR produjera muerte celular. Moro explica que descubrieron que hay muchas vías implicadas, y entre ellas notaron que el AhR inhibía algunos de los factores de transcripción que protegen el cerebro.

En un estudio publicado en el año 2011 en *Nature* se describía que unas moléculas endógenas del cerebro, las L-kynurinas, son mediadoras en

funciones importantes asociadas con enfermedades mentales como la depresión. Se les ocurrió a los investigadores complutenses ver si existía una relación entre el AhR y las L-kynurinas y descubrieron que estas últimas funcionan como un agonista del receptor AhR. Es decir, que existe una ruta que hace que las L-kynurinas activen los receptores AhR, y con ello aumente la lesión provocada por el ictus.

Para medir con precisión la cantidad de L-kynurinas en el cerebro contactaron con investigadores expertos en la materia del Trinity College de Dublin. El estudio demostró que los niveles de L-kynurinas aumentaban en todo el cerebro tras el ictus. Descubrieron que en la ruta está también implicada la enzima TPO (triptófano dioxigenasa), de tal manera que si está aumentada también lo hacen los niveles de L-kynurinas.

Por tanto, el posible uso que describe esta nueva ruta es que si se inhibe la TPO, bajan los niveles de L-kynurinas y con ello se activan menos receptores AhR, con lo que se reducen las secuelas del ictus. Otros tendrán que probar si se puede aplicar en la clínica. ■