

B-DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

Sant Joan de Déu
Research Foundation

Sinopsi

CONNECTING THE GROWING BRAIN

UNDERSTANDING
NEUROPAEDIATRIC DISEASES
THROUGH SYNAPTIC
COMMUNICATION

November, 26th and 27th, 2015

COSMOCAIXA BARCELONA. C/ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

B-DEBATE IS AN INITIATIVE OF:

WITH THE COLLABORATION OF:



www.bdebate.org

RECONECTANDO EL CEREBRO QUE CRECE DE LOS SÍNTOMAS A LOS MECANISMOS

El cerebro de los niños está en constante crecimiento y desarrollo, pero desgraciadamente, esta compleja máquina también está sujeta a posibles fallos. Hasta ahora, la neurología pediátrica se acercaba a estos problemas según los síntomas que provocaban: epilepsia, retrasos mentales, autismo o trastornos en el movimiento, por ejemplo. Pero ese enfoque no es suficiente porque las categorías se solapan y los síntomas son solo el reflejo en el exterior del verdadero fallo que los provoca. Estudiar solo el reflejo suele hacer insuficiente el tratamiento.

En palabras de [Àngels García Cazorla](#), neuróloga pediátrica en el Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona, es necesario hacer “una pequeña revolución en la manera en que abordamos, investigamos y tratamos estos trastornos. Los síntomas son importantes, pero los tratamientos han de ir dirigidos a los mecanismos, no a las consecuencias. Y para ello necesitamos saber qué está pasando realmente en el cerebro”.

Para abordar y comentar todos estos retos y problemas, para discutir los últimos avances y los retos planteados, algunos de los mejores expertos internacionales se reunieron en [B·Debate](#), una iniciativa de [Biocat](#) y de la [Obra Social “la Caixa”](#) para promover el debate científico.

CONCLUSIONES:

- ✓ Las enfermedades neuropediátricas afectan hasta el 20% de los niños, pero históricamente se han investigado menos que las de los adultos.
- ✓ Ha habido un fallo en el abordaje de la investigación. Se ha focalizado en los síntomas, que muchas veces se solapan entre diferentes enfermedades, y no en los mecanismos. Esto ha dificultado encontrar tratamientos verdaderamente eficaces.
- ✓ Es necesario estudiar el funcionamiento del cerebro tanto desde un punto de vista microscópico como macroscópico. Desde las sinapsis que conectan las neuronas hasta el cableado que une las regiones cerebrales, el llamado conectoma.
- ✓ Entre los tratamientos que se investigan están fármacos para aliviar discapacidades como el síndrome de Down, la terapia génica o incluso drogas que se activan mediante luz.

LAS LIMITACIONES DE LA NEUROLOGÍA EN LOS NIÑOS

Para la doctora García Cazorla, líder científica de este B-Debate, “las enfermedades del cerebro en desarrollo son un problema muy importante de salud que puede afectar hasta a un 20% de los niños, pero históricamente se han estudiado menos que las del adulto”. Quizás, como afirmó [Xavier Castellanos](#), psiquiatra infantil y profesor en la New York University School of Medicine, porque “los niños no votan y no controlan los poderes, tal vez por ello se invierte menos en este tipo de investigación”.

Los errores que se producen en el cerebro durante la etapa de la niñez dan lugar a todo un abanico de posibles síntomas: epilepsias, trastornos del espectro autista, trastornos del movimiento, discapacidades mentales... Para García Cazorla, “nos hemos especializado en ellos, pero la neurociencia básica está creciendo, y nos indica que estamos algo desorientados, porque los síntomas no reflejan el fallo exacto de funcionamiento: una determinada mutación puede manifestarse como epilepsia en unos casos, pero como alteraciones del movimiento en otros”. O como afirma Castellanos, “hay mutaciones que en unos niños provocan holoprosencefalia (graves malformaciones en el cráneo y la cara), pero en otros sólo hacen que les falte un diente. Hay muchos factores que interaccionan.”

Esta falta de conocimiento sobre el mecanismo real que causa los síntomas dificulta enormemente disponer de tratamientos verdaderamente curativos porque las terapias se dirigen a las consecuencias y no a las causas. Por ello, García Cazorla aboga por hacer “una pequeña revolución en la manera en que abordamos, investigamos y tratamos estos trastornos”. Una revolución no exenta de dificultades, ya que necesariamente ha de ser transversal, implicar a personas de muy diferentes disciplinas. “Existe la posibilidad de que nos desconectemos en vez de conectar, pero merece la pena el riesgo”, asegura.

Para comprender realmente lo que acontece es necesario estudiar cómo se comunica el cerebro. Por un lado en el plano microscópico, a nivel de las sinapsis que conectan las neuronas, y por otro, en el plano macroscópico, para desentrañar la estructura y función de su cableado. Y, al mismo tiempo, poner las miras en las posibles soluciones.

LO MICRO Y LO MACRO, DE LAS SINAPSIS A LOS CIRCUITOS

“Estoy muy contenta de venir a la tierra de Ramón y Cajal a hablar del cerebro y su conectividad”, aseguró [Sakkubai Naidu](#), pediatra y neuróloga en el Kennedy Krieger Institute de Baltimore, en los Estados Unidos. “Él ya dijo que las neuronas son contiguas, no continuas, y que son dinámicas”. Esa forma de conexión por contigüidad son las sinapsis, y se ha comprobado su tremendo dinamismo. Por ejemplo, “[la actividad promueve la sinapsis](#), tanto en la vida prenatal como en la postnatal. Y algunas de las primeras en madurar son las del córtex sensorial: el bebé las necesita para poder sentir y dirigir la cabeza para mamar”, asegura Naidu.

Hay sinapsis de muy diferentes tipos y en ellas participan diversos neurotransmisores, las que podrían considerarse como llaves de las diferentes cerraduras cerebrales. Las hay excitadoras, y en ellas actúa el glutamato. Las hay inhibitoras, en las que se sitúa el llamado GABA, la molécula diana de la mayor parte de ansiolíticos. Y las hay moduladoras, donde se pueden encontrar dopamina, serotonina, adrenalina... Y cada sinapsis lleva su propio ciclo vital: su formación, maduración, mantenimiento y, en muchas ocasiones, su necesaria eliminación.

Fallos en las sinapsis dan lugar a todo un elenco de diferentes síntomas y enfermedades, muchos de ellos solapantes. [Manju Kurian](#), neuróloga pediátrica en el Great Ormond Street Hospital de Londres, propone llamar a todos estos trastornos “sinaptopatías”, para así denominar y concentrar su estudio. Un estudio necesario pero nada sencillo. La complejidad de la tarea lo ilustra el hecho de que se han identificado cientos de proteínas en cada sinapsis, y que los fallos se pueden dar en fases tan diferentes como la síntesis de los neurotransmisores, en su almacenamiento o reciclaje, en el transporte, en los receptores que los reconocen...

En medio de esta complejidad, una de las dianas que se estudian son las llamadas neuroligandinas, una suerte de “pegatinas moleculares” que facilitan el encuentro de neuronas y la formación de sinapsis. **Varias de ellas aparecen mutadas en formas familiares de autismo, y se especula con que podrían estar en la base de varios trastornos del comportamiento.** Así lo piensa [Nils Brose](#), director del departamento de Neurobiología Molecular en el Instituto Max Planck de Medicina Experimental, en Alemania. Para Brose, “una hipótesis que explica el autismo es que hay una alteración en el

equilibrio neuronal entre excitación e inhibición. Ciertas neuroquímicas afectan al comportamiento del inhibidor GABA, y podrían ser una diana terapéutica en el futuro”.

Pero si lo pequeño es importante, también lo es lo más grande, los “cables” que conectan las áreas del cerebro, y que en su globalidad han dado en llamarse el “conectoma”. Para visualizarlo, los científicos usan técnicas cada vez más sofisticadas, que según [Paulo Rodrigues](#), cofundador de la empresa [Mint Labs](#), “permiten ver las redes y los nodos, cómo la función de una parte del cerebro se relaciona con la de otro lugar”. De hecho, para Rodrigues **“el conectoma enfatiza el concepto de que el cerebro es un único y gran sistema complejo”**.

En el caso de la pediatría, estas herramientas “pueden permitir ver alteraciones de desarrollo e identificar una oportunidad-ventana para administrar un tratamiento”. Una de esas alteraciones es el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Aunque en muchas ocasiones no es fácil precisarlo, según [Josep Antoni Ramos Quiroga](#), psiquiatra en el Hospital Vall d´Hebron de Barcelona, se estima que casi un 6% de los niños lo padecen, y que se mantiene en algo más del 3% de los adultos. Las técnicas de neuroimagen han permitido identificar que en los afectados hay una disminución de aproximadamente el 3% en el volumen de materia gris, además de en otras zonas cerebrales y que presentan [asimetrías en la maduración](#) del cerebro respecto al resto de niños.

Para Xavier Castellanos, investigador también de este trastorno, el TDAH “tiene un pronóstico variable, generalmente aceptable, pero aumenta el riesgo de accidentes y suele conllevar el acceder a peores trabajos”. Interesado por las redes cerebrales que lo provocan, Castellanos y su equipo utilizan resonancias magnéticas funcionales, una forma de ligar la estructura cerebral con su actividad. De esta forma han sugerido que el déficit de atención en estas personas proviene “de [una mala relación entre las redes](#) que están activas en reposo y las que actúan en el momento de la ejecución. La actividad neuronal en reposo es gigantesca, supone hasta el 60% del total, pero su significado biológico todavía no se conoce”.

MODELOS Y TRATAMIENTOS: EN BUSCA DE SOLUCIONES

La investigación biomédica es compleja de por sí, pero el estudio de las llamadas enfermedades sinápticas añade ciertas dificultades. Por un lado, porque muchos de los genes involucrados tienen efectos pleiotrópicos, esto es, que sus alteraciones pueden dar lugar a efectos diferentes. Y estos efectos, además, pueden solaparse entre los distintos síndromes. Por otro, porque en general son enfermedades raras, lo que dificulta poder hacer investigación en pacientes. Es por eso que “necesitamos modelos animales”, sostiene [Soledad Alcántara](#), profesora en el departamento de Patología en la Universidad de Barcelona.

Estos modelos generalmente son ratones, y no están exentos de dificultades. Su genética obviamente no es igual a la de los humanos, y hay muchos factores que pueden “confundir” los resultados. De ahí que hasta el 80% de los tratamientos que funcionan en ellos luego no lo hacen en los pacientes. Pero avanzar en la línea de entender mejor los mecanismos de la enfermedad parece ser la única salida. “Las farmacéuticas han abandonado a la neurociencia”, afirma [Mara Dierssen](#), investigadora líder de grupo en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona (CRG). En parte esto ha sucedido “porque se han cometido fallos, como basar los tratamientos en los síntomas. Es necesario basarlos en la fisiopatología, en los mecanismos de la enfermedad”.

La línea principal de investigación de Dierssen es el síndrome de Down. Basándose en la idea de atacar los mecanismos, su grupo comenzó a probar un compuesto presente en el té verde que parece revertir algunos de sus síntomas. La elección del compuesto no es casual: es un inhibidor de la proteína Dyrk1, cuyo exceso en ratones provoca algunos efectos similares a los del síndrome de Down. El compuesto está ya en fase de ensayos clínicos, y según Dierssen “[parece mejorar varios aspectos de la clínica](#), como la función cognitiva”. Incluso los estudios de neuroimagen “indican que mejora la actividad y conectividad cerebral”.

Los fármacos pueden ser una vía de tratamiento, **pero en el caso de enfermedades genéticas también puede serlo la terapia génica**, tratamientos destinados a corregir o compensar genes defectuosos. En el caso de las enfermedades neuropediátricas se investiga sobre todo, según Dierssen, en la Amaurosis Congénita de Leber, una enfermedad de la retina que suele provocar ceguera congénita. El problema de estas terapias es que los

nuevos genes suelen tener que administrarse mediante virus, que entran por cualquier parte del genoma y pueden provocar fallos en su funcionamiento. Pero **nuevas técnicas como las basadas en la tecnología CRISPR prometen superar estas dificultades.**

Hay incluso vías aparentemente más futuristas, como el **control de la actividad neuronal mediante la luz**. Es lo que persiguen disciplinas como la optogenética y la optofarmacología. La primera usa la terapia génica para introducir genes normalmente de algas en las neuronas, y después controlar su activación o inhibición mediante luces azules o amarillas, respectivamente. La optofarmacología va, si cabe, un paso más allá. Como afirma [Pau Gorostiza](#), profesor ICREA en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), consiste en “usar compuestos sintéticos que se unen a proteínas endógenas del propio cuerpo de forma reversible”. Estos compuestos suelen ser derivados del azobenceno, una molécula que se pliega cuando le llega luz de diferentes longitudes de onda. Al ser específicos de ciertas proteínas, puede modularse su forma con luz y así dirigirlas a neuronas concretas. Eso no solo serviría para el estudio de su función, sino que “también tiene potencial terapéutico”, sostiene Gorostiza. Por ejemplo, al controlar de forma más fina la actividad neuronal, podrían sustituir y mejorar las terapias con estimulación eléctrica que se usan ya para la enfermedad de Parkinson o para ciertas depresiones graves. Incluso hay esperanzas puestas en que se pueda usar para casos de autismo como los del síndrome de Rett, un grave trastorno que se da en niñas y que se debe a la mutación de un único gen. Experimentos en ratones con estimulación eléctrica [han conseguido aliviar algunos de sus síntomas](#), y Gorostiza no duda en afirmar que estos tratamientos “posiblemente acaben siendo sustituidos por drogas activadas con luz”.