

Instituto Cajal (IC)

"Lo que nos distingue de los demás es que hemos hecho mucho hincapié en contrarrestar la inflamación como responsable de la neurodegeneración"

María de Ceballos dirige al grupo de Neurodegeneración del Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo del Instituto Cajal (IC) de Madrid. Desde aquí, participa en el proyecto Imagen multiparamétrica de la competencia vascular MULTIMAG, en el que se utilizará Resonancia Magnética Nuclear y Tomografía de Emisión de Positrones.

Si nos dijeran que los recuerdos que alimentan la biblioteca de nuestra memoria van a ser devorados por el olvido, ¿qué valor pasaría a tener el hoy y el ahora? Para muchos investigadores, sin embargo, ese ahora es el momento en el que no cejar en la búsqueda de una cura como el alzhéimer. Queda mucho por lograr pero ya hay muchos pasos dados que componen un largo camino a las espaldas de la investigación en este campo.

Elena Santaolalla Pascual

Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 13´5 millones de personas en el mundo padecen la enfermedad de Alzheimer. Esta cifra podría llegar a ser de 36´7 millones en el año 2050. En España se calcula que en menos de 20 años, 1,200.000 personas se verán afectadas por este mal, duplicándose así las cifras actuales.

En la otra cara de esta realidad por llegar, está el aumento de la esperanza de vida, ya que el incremento del número de casos de demencias va de la mano del incremento de la edad de la población. Para 2020 la OMS calcula que 1.000 millones de personas en el mundo tendrán más de 65 años. ¿Cuántos millones de euros costará a los Estados la asistencia a familiares y enfermeros? ¿Cuántas memorias de ordenador se necesitarán para guardar los recuerdos y las vivencias de las que la enfermedad obligará a desprenderse a esos miles de personas?

Como respuesta a estas cifras, las palabras del lema que preside el Instituto Cajal: *Investigar hoy para curar mañana*. Una labor, la de la investigación, que como en la maldición de Sísifo de la mitología griega, existe la certeza de que el último paso siempre se esconde detrás del siguiente paso. Conocer, pensar, intentar, observar, comparar, volver a intentar. Estas podrían ser, a grandes rasgos, las fases por las que todo investigador pasa en su quehacer diario. Días e incluso meses de preparativos se desmoronan con la comprobación, en un minuto, de un resultado que no era el esperado. Se abren mil posibilidades nuevas y la que se quería obtener permanece intacta. Toca volver a empezar desde el principio o desde otro planteamiento.

Eso lo tiene claro la bióloga María de Ceballos. Desde pequeña y a lo largo de su vida se ha dado cuenta de que pese a los intentos, a veces no se llega a donde se habría deseado, pero se llega al fin y al cabo. Nació en la venezolana ciudad de Caracas pero a los siete años llegó a Madrid. Quería ser microbióloga pero es farmacóloga. Quería investigar y eso lo lleva haciendo desde hace 30 años. Las prácticas de laboratorio de su etapa de estudiante de Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense, le supieron a poco, entre otras cosas porque el suyo fue uno de los primeros cursos multitudinarios que abarrotaban las aulas de la facultad. Sin embargo la vida le ha ido premiando al ir cumpliendo sus expectativas como investigadora y como persona.

Dirige el grupo de Neurodegeneración del Instituto Cajal, del Consejo Superior de investigaciones Científicas (CSIC) y desde hace 15 años centra sus estudios en la enfermedad de Alzheimer (EA). Sus trabajos giran en torno a modelos experimentales relacionados con la toxicidad del β -amiloide y han sido pioneros en describir el efecto neuroprotector y terapéutico de los cannabinoides en relación con la EA.

A finales de 2006 su equipo entró a formar parte, junto con otros 10 grupos de investigación más, del programa MULTIMAG. En la Universidad Complutense de Madrid (UCM), la Universidad Nacional a Distancia (UNED), la Universidad de Alcalá de Henares (UAH), la Autónoma de Barcelona (UAB) y el CSIC, se trabaja desde distintos campos para desarrollar las técnicas de imagen vascular por resonancia magnética en modelos de patologías del sistema nervioso central. Dentro de éste, el equipo de Ceballos, investiga las propiedades de la microvasculatura en la enfermedad de Alzheimer y en el envejecimiento cognitivo tanto normal como patológico. La aportación de la Comunidad de Madrid ha permitido la participación de personal en el amplio y prometedor campo de la neuroimagen.

Hasta la enfermedad del olvido

En sus primeros años de investigación, María de Ceballos se interesó en el sistema nervioso periférico y en el mecanismo de acción de algunos anti-hipertensores. Después investigó los efectos de los antidepresivos o la capacidad analgésica de distintos péptidos. Durante sus dos años de visita en Inglaterra, en el Departamento de Neurología del Instituto Psiquiátrico de Londres, estudió la enfermedad de Parkinson: los modelos experimentales que se estaban utilizando, las alteraciones especialmente en los sistemas peptidérgicos relacionados con la transmisión dopaminérgica, y cómo podían éstos contribuir a los síntomas que tienen los pacientes que sufren esta enfermedad, que afecta al control de los movimientos.

Desde su interés por el párkinson, centró sus estudios en la enfermedad de Alzheimer. "Se trataba de una evolución muy normal –explica de Ceballos- porque un 30% de enfermos de Parkinson además tienen demencia. Se había visto que los receptores de uno de esos neuropéptidos (la sustancia P) estaban implicados en la acción tóxica del β -amiloide, que es el principal componente de las placas seniles que tienen en el cerebro los enfermos de Alzheimer. Esta proteína parecía interactuar, según los resultados que se estaban publicando en aquellos entonces en revistas como *Science* y *Nature*, con receptores de sustancia P. Me pareció realmente algo apasionante y por ahí empecé a estudiar la enfermedad de Alzheimer".

Uno de los principales retos que se presentaban a principios de los años 90 era el de conseguir modelos experimentales que recrearan en un animal y de la manera más fidedigna posible la enfermedad de Alzheimer (EA) para después poder estudiarla. Entonces lo que se hacía, comenta María de Ceballos, era lesionar neuronas por medios químicos o quirúrgicos, pero muchas veces no se conseguía el modelo exacto de lo que ocurría en un cerebro con alzhéimer. "Si el β -amiloide era tóxico en células en cultivo y también cuando se administraba a los ratones con los que investigábamos, daba pie a pensar que se podía conseguir un modelo experimental mejor".

"En general la EA es una enfermedad que se presenta en personas de más de 65 años. Es esporádica (de origen desconocido) y de pronto se empieza a desarrollar. Por otro lado pensamos que existen una serie de factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo del alzhéimer, como el estrés, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares..., y que con la edad hacen que aparezca la enfermedad neurológica".

Después aparecieron los modelos genéticos. En algunos casos, en menos del 5%, la EA tenía relación con causas genéticas, ya que aparecían mutaciones, por ejemplo en el gen que codifica la proteína precursora del β -amiloide. Esta sustancia está presente en el cerebro de los pacientes, tanto en los esporádicos como en los que el problema se había desencadenado a través de esa mutación, por tanto el modelo genético presentaba otro planteamiento muy interesante". Sin embargo, María de Ceballos señala el inconveniente del modelo genético ya que reproduce bastantes aspectos de la EA pero no todos. "Por ejemplo, no hay pérdida neuronal, no se mueren las células, las neuronas funcionan mal pero no se mueren. Además, se tarda muchísimo en obtener esos animales, para que se parezcan mucho a los enfermos, han de transcurrir muchos meses".

Con el modelo farmacológico que ha desarrollado el equipo de esta investigadora han conseguido que ocurran cambios en los cerebros de los ratones que se parecen a la EA, con el añadido de que terminan desarrollando la incapacidad de aprender situaciones relacionadas con la orientación espacial. La ventaja del modelo es que se pueden conseguir en poco tiempo muchos animales, para ensayar y comparar distintos tratamientos.

Microglía y cannabinoides contra el alzhéimer

Se ha observado que una característica invariable en los cerebros afectados de alzhéimer era la inflamación que presentaban.

Gracias a estudios retrospectivos que se han realizado, se comprobó que inflamatorios no habían sido tratadas durante mucho tiempo con anti-inflamatorios o esteroides, para curar otras enfermedades como la artritis o la lepra, tenían un menor riesgo de padecer EA. Es en este aspecto en el que la bióloga de Ceballos tiene puestos todos sus esfuerzos: "lo que nos distingue de los demás es que hemos hecho mucho hincapié en contrarrestar la inflamación como responsable de la neurodegeneración. Hemos empezado a estudiar los efectos de distintos anti-inflamatorios y con ellos comprobar si mejoran distintos parámetros como la cantidad de β -amiloide o el déficit cognitivo y de aprendizaje de los animales. Lo que intentamos es mantener bajo control a esas células de microglía –que son las relacionadas con la inflamación- para evitar la muerte neuronal y en la EA hemos demostrado que, efectivamente, somos capaces de controlar su activación y así evitar que dejen de funcionar las neuronas. Es una vía realmente interesante porque la inflamación, aunque sea muy característica de la EA, ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, el párkinson, la isquemia cerebral".

Para este fin, el equipo de esta investigadora del Instituto Cajal, está empleando cannabinoides. Se trata de compuestos de síntesis que interactúan con los mismos receptores con los que también interactúa el principio activo de la marihuana.

Tanto en las células del sistema inmune como en las neuronas está presente el receptor CB1 de cannabinoides. En cambio el receptor CB2 está localizado principalmente en células del sistema inmune, y en el caso del cerebro existe en la microglía. Este receptor presenta una ventaja, que no media los efectos psicoactivos de los cannabinoides.

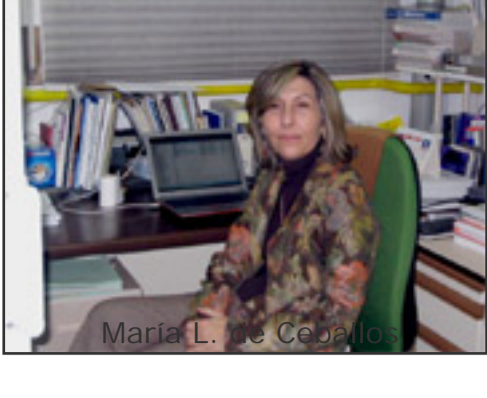
"Con cantidades muy pequeñas de cannabinoides, mantenemos bajo control la inflamación, de la que hablamos, interfiriendo lo menos posible con otro tipo de funciones. Vamos a intentar comprobar si sus efectos son paliativos ya que lo que hasta ahora hemos visto es que son preventivos de los cambios que ocurren en la EA. Podríamos decir que somos pioneros en la investigación con cannabinoides centrada en enfermedad de Alzheimer y en el control de la activación microglial. Creo que nuestros resultados han animado a otras personas a la investigación de la activación microglial, los efectos de los cannabinoides y sus aplicaciones en enfermedades neurodegenerativas".

Resultados más inmediatos

A pesar del esfuerzo investigador para conocer y controlar esta enfermedad son pocos los tratamientos existentes para la EA. La aplicación de los resultados obtenidos podría ser más rápida.

María de Ceballos comparte este parecer pero también es consciente de la necesidad de las pruebas y los ensayos tanto clínicos como preclínicos. "Lo que estamos intentando todos los investigadores, tanto los clínicos como los investigadores básicos, es encontrar mejores pruebas diagnósticas para que la enfermedad se pueda diagnosticar lo antes posible. Se sabe que un número importante de personas que sufren deterioro cognitivo leve, van a acabar desarrollando alzhéimer, con lo cual ya tenemos una masa de personas en los que se empiezan a ver alteraciones en la memoria, el aprendizaje... a esas personas se les podría dar, por ejemplo, un tratamiento preventivo. Con que retrasáramos 5 años que la enfermedad estuviera declarada, sería fantástico tanto para el individuo, su familia o el conjunto del Sistema Nacional de Salud".

Un trabajo, el de investigador, que como resalta de Ceballos, ha de estar guiado por el trabajo duro, la paciencia y la humildad. "El investigador tiene que tener mucha imaginación, debe ser creativo. No es la creatividad del artista, pero tienes que estar pensando y buscando siempre el siguiente reto. Debes ser un trabajador incansable, porque trabajas muchísimo. De hecho, mientras vas a casa en el coche o mientras caminas, le sigues dando vueltas a la cuestión. La cabeza no para. La paciencia es necesaria porque las cosas ocurren de una forma más lenta de lo que nosotros querríamos, porque el experimento es largo, porque tienes que estudiar mucho. Además hay que tener paciencia con el fracaso, aunque la contradicción también anima a seguir investigando el porqué que la explica. En este punto entra la humildad, porque la vida te enseña que siempre hay alguien que es mucho mejor que tú. A los investigadores no están juzgando continuamente y la necesitamos para poder aceptar esas críticas que nos vienen de fuera. Si somos capaces de reconocer que hemos cometido un error vamos a reconducir la investigación y a terminar llegando a buen puerto".



Instituto Cajal (IC)

CENTRO

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

Líneas de Investigación

Modelos experimentales farmacológicos para la EA. Efectos neuroprotectores y terapéuticos de los cannabinoides. Control microglial.

Personal

Investigador: María L. de Ceballos

Datos de Contacto:

Dirección: Avd. Doctor Arce 37
28002 Madrid

Teléfono: 91 5854716

e-mail: mceballos@cajal.csic.es
webmaster@cajal.csic.es

Web: <http://www.cajal.csic.es>
<http://www.multimag.es>