

## Las vías ocultas de la comunicación celular

La investigación en señales celulares de calcio y liberación de neurotransmisores aporta claves para tratar las enfermedades neurodegenerativas

El Alzheimer y el ictus cerebral son dos de las enfermedades de gran impacto social para las que se carece de fármacos mínimamente eficaces. Para la primera, de hecho, hay cuatro fármacos comercializados de acción puramente sintomática, mientras que para la segunda, las pocas terapias existentes tienen escasa efectividad. Antonio García, coordinador de un amplio grupo en el Instituto Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid en colaboración con Francisco Abad, Almudena Albillos, Luis Gandía y Mercedes Villarroya, ha apostado por la investigación en señales celulares y neurotransmisores como vía para el diseño de fármacos que superen en eficacia a los actuales, para tratar la enfermedad de Alzheimer y el accidente cerebrovascular (ictus) mediante estrategias de neuroprotección farmacológica.

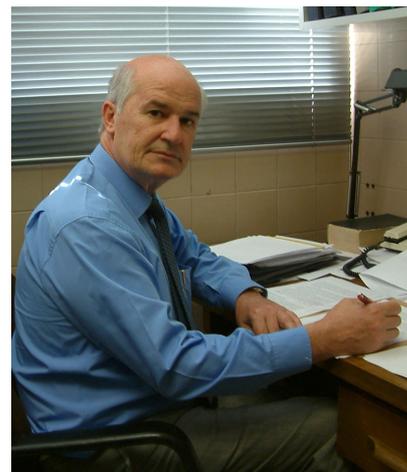
XAVIER PUJOL GEBELLÍ

Se sabe tan poco todavía sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer que cualquier aproximación al diseño de un nuevo fármaco topa irremediablemente con escasas posibilidades de éxito. Pese al conocimiento acumulado en los últimos años, aún es pronto para asegurar que cualquiera de los procesos biológicos o neuroquímicos que la caracterizan son consecuencia de la enfermedad o, por el contrario, su causa. Para muchos de ellos, como dice Antonio García, coordinador en el Instituto Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid de un amplio grupo de investigación, dedicado al diseño, síntesis y desarrollo de nuevos fármacos, se está en fase de esclarecer si los cambios neuroquímicos descritos en el cerebro de los pacientes de Alzheimer «son el huevo o la gallina».

Ello no es óbice, sin embargo, para que alguno de los procesos que acompañan a la enfermedad, aunque se desconozca si son su causa o su efecto, empiecen a ser visibles. Tampoco impide, por tanto, que se efectúen aproximaciones farmacoterápicas para restablecer la normalidad de una bioquímica neuronal alterada y comprobar si inducen una mejora en modelos animales y, llegado el caso, en pacientes.

### Impedir la muerte celular

Antonio García ha situado su grupo en la senda que va de lo más básico, es decir, la identificación y síntesis de compuestos con potencial farmacoterápico, hasta la clínica. «La farmacología está justamente en esa frontera», señala. La parte básica de su investigación se inscribe en el área de la comunicación celular, en concreto en el estudio de señales celulares como el calcio y la liberación de neurotransmisores.



Antonio García, en su despacho.

El calcio está implicado en fenómenos de muerte neuronal como los que se dan en la enfermedad de Alzheimer y en el accidente isquémico cerebral

[Ver ficha técnica](#)

El interés por el calcio proviene de su implicación en fenómenos de muerte celular aguda o programada (apoptosis). Este mecanismo es el que se da en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El objetivo del grupo, describe García, es hallar compuestos que «retrasen o impidan» la apoptosis en aquellos procesos patológicos en los que está implicado el calcio y la liberación de neurotransmisores, por ejemplo la acetilcolina y el glutamato. De esos compuestos podría surgir algún fármaco de interés para combatir la enfermedad gracias a su potencial capacidad de prevenir la muerte neuronal (neuroprotección farmacológica).

El grupo abarca, prácticamente, desde el diseño de una nueva molécula hasta su investigación en fases clínicas pasando por los cultivos celulares, y modelos animales de enfermedades humanas. Debido a este planteamiento, el grupo desarrolla varias colaboraciones con empresas farmacéuticas, para estudiar estos fármacos a nivel preclínico «pero también a nivel clínico». El grupo ha desarrollado varias moléculas, algunas de ellas patentadas, que se están analizando en distintos proyectos.

### **Diseñando fármacos**

El diseño de un nuevo fármaco suele presuponer el conocimiento de la patogenia de una enfermedad o de encrucijadas metabólicas predeterminadas. Pero «nada de eso ocurre con el Alzheimer», lamenta García. En clínica, añade, hay 3 fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y otro que bloquea los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) para glutamato que acaba de comercializarse, la memantina. Aunque sus efectos son sintomáticos, el grupo de García ha descubierto recientemente un novedoso mecanismo neuroprotector de la galantamina, asociado a receptores nicotínicos cerebrales; dicho efecto antiapoptótico podría modificar la historia natural de la enfermedad de Alzheimer, frenando así el deterioro cognitivo de los pacientes.

«En el Alzheimer se dan dos fenómenos», explica el investigador. De un lado, la formación en exceso de la proteína beta-amiloide; del otro, la hiperfosforilación de la proteína Tau, que modifica el transporte de materiales en la neurona. «¿Es eso la enfermedad de Alzheimer? Nadie lo sabe». Pero esas alteraciones sí que se dan en esta enfermedad. Es por ello que se está intentando impedir la formación de beta-amiloide con inhibidores de la enzima que la sintetiza en la membrana neuronal (inhibidores de las beta-secretasas). También se está intentando disminuir la fosforilación de tau, crear ratones transgénicos que expresen un exceso de beta-amiloide y desarrollar vacunas, aunque por el momento los avances en este último campo son más bien escasos.

Visto «lo poco que se sabe», el equipo de García decidió apostar hace un tiempo por dianas asociadas al calcio del retículo endoplásmico y la mitocondria. «La mitocondria es un sumidero de calcio poderosísimo», razona. Tanto es así, que se sabe que la sobrecarga de calcio mitocondrial puede ser el primer paso para que la célula entre en apoptosis. Ciertamente, admite, tampoco está demostrado. «Hay una



Trabajos en el laboratorio de microscopía confocal del Instituto.

La interconexión entre ciencia básica y aplicada, o entre preclínica y clínica, se está revelando como esencial en el desarrollo de nuevos fármacos

[Ver ficha técnica](#)

secuencia de hechos pero todavía resulta aventurado decir si va primero el huevo o la gallina». En todo caso, puede provocarse una sobrecarga de calcio en la mitocondria, lo que inicia la apoptosis. «Pero eso no quiere decir que el Alzheimer empiece así». Sólo que hay una conexión entre ambos fenómenos. También se sabe que en el Alzheimer el calcio del retículo endoplásmico reviste la mayor importancia.

De la clínica se sabe que los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los moduladores de receptores nicotínicos que mejoran la transmisión colinérgica mejoran la cognición en los enfermos de Alzheimer. «La enfermedad no se detiene, pero sí que se frena, ligeramente» particularmente con la galantamina. En el Instituto Teófilo Hernando se están diseñando y sintetizando estructuras moleculares que además de conservar sus propiedades sobre la cognición, posean una propiedad moduladora de la homeostasia celular del calcio, evitando así la sobrecarga de calcio y la muerte neuronal.

Lo que están tratando de obtener son moléculas «híbridas» dotadas de propiedades complementarias que afecten a dos o más mecanismos moleculares patogénicos de la enfermedad; aunque no curen la enfermedad, estas moléculas pueden convertirse en un tratamiento mucho más efectivo que las actuales.

### **Modelos de ictus**

La segunda enfermedad en la que trabaja el grupo coordinado por Antonio García es el accidente cerebrovascular agudo, conocido como ictus o infarto cerebral, una enfermedad que es la primera causa de mortalidad entre las mujeres y segunda, tras el infarto de miocardio, en hombres; es la principal responsable de invalidez permanente y el segundo motivo de demencia en sujetos mayores de 65 años. El ictus, cuya causa no siempre es detectable, se caracteriza por una alteración brusca de la circulación sanguínea en el cerebro, que causa una lesión necrótica en la zona afectada. En sus dos formas principales (isquémico, que aparece en el 85% de los casos, y hemorrágico, que se da en el 15% restante), se dan fenómenos de apoptosis y de muerte neuronal en la zona de penumbra isquémica. Estas neuronas amenazadas de muerte son las susceptibles de rescate en las primeras horas de un ictus.

La conexión del grupo con equipos clínicos del Hospital La Paz de Madrid (Dr. José Roda) ha permitido desarrollar modelos animales que reproducen la enfermedad en distintas zonas de la corteza cerebral en animales de experimentación. Gracias a ello ha sido posible observar una acción neuroprotectora sinérgica entre citicolina y el calcio-antagonista nimodipino, ambos en formatos ya comercializados.

Los resultados obtenidos en el laboratorio han sido ciertamente sorprendentes. «En ratas, la combinación de fármacos previene el infarto cerebral en un 80% a 90% de los casos», dice García. Ello prueba el efecto sinérgico, entre citicolina y nimodipino, pero queda por verificar si esa misma combinación es eficaz en la clínica. «Para verlo en la clínica hace falta un estudio en pacientes de ictus, que es muy costoso». Del contacto del grupo con empresas farmacéuticas podría salir el apoyo

**Ver ficha técnica**

necesario para dicho estudio aunque «el tema del ictus reviste tal interés sanitario y socioeconómico que el estudio debería ser financiado por el Instituto de Salud Carlos III», apunta García. Además, este estudio demostraría que la conexión ciencia básica, estudios clínicos y transferencia de resultados de investigación a la industria «también es posible en España».

## Sin fronteras entre la ciencia básica y la aplicada

Una de las grandes obsesiones en la trayectoria científica de Antonio García es demostrar que las fronteras entre la ciencia básica y la aplicada carecen de sentido. «Un becario haciendo un experimento absolutamente básico, como tratar de ver si una señal de calcio es vista por la mitocondria, puede estar perfectamente al lado de otro que trabaja en algo tan aplicado como un cribado farmacológico de las moléculas que sintetizan los químicos con los que colaboramos», asegura con rotundidad. «No se puede, ni se debe, separar la investigación básica de la aplicada».

No sólo eso. García insiste en la necesidad de extender las conexiones a más niveles. «Hay que contar con los clínicos» y, por supuesto, con la industria farmacéutica. «Hay muchos modelos de ratones transgénicos para la enfermedad de Alzheimer pero ninguno reproduce la enfermedad al 100%. El contacto con los clínicos puede ayudar a mejorarlos». Del mismo modo, en un laboratorio como el que él dirige, se puede llegar a sintetizar una molécula, ver su actividad en cultivos celulares, aplicarla a modelos animales o trabajar con tejidos. Y si funciona, «llevarla a la clínica». Todo, en un proceso que, en su fase inicial, habrá llevado de tres a cinco años y un presupuesto que rondará entre los 3 y 4 millones de euros.

Parte de ese dinero puede proceder de la industria, que será la que decida continuar con el proceso una vez identificada una molécula con suficiente potencial terapéutico. Es ahí donde se desarrollarán los estudios de toxicidad sistémica en animales, genotoxicidad, carcinogénesis, farmacocinética y galénica, antes de pasar a los ensayos clínicos en humanos. Estos estudios clínicos son los verdaderamente caros. Hoy, desarrollar un nuevo fármaco cuesta 600 millones de euros y 10 largos años de trabajo intenso y extenso.

La conexión con la industria es lo que permite, en situaciones concretas, compartir o delegar determinados servicios, lo cual abre la puerta a crear una empresa o, en el caso de García, una spin-off de base tecnológica. «Tenemos un proyecto de Instituto Teófilo Hernando con la participación de químicos, farmacólogos, biólogos, clínicos». En opinión del investigador, la combinación de conocimientos, servicios y tecnología existente en el seno de la Universidad con una fórmula empresarial podría dar frutos de interés en contacto con la gran industria. Sería otra forma de cerrar el círculo entre la investigación básica y la aplicada.

## **FICHA TÉCNICA**

Instituto Teófilo Hernando. Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología y Terapéutica. Universidad Autónoma de Madrid. Arzobispo Morcillo, 4. 28029 Madrid.

**Teléfono:** 91 397 5433/5480 **Fax:** 91 397 53 80/97

**Coordinador:** Antonio García García [agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

### **Líneas de investigación:**

Señales celulares de calcio, liberación de neurotransmisores, apoptosis, muerte celular, neuroprotección. Diseño y síntesis de fármacos; desarrollo preclínico de fármacos (órgano aislado, radioisótopos, electrofisiología, microfluorimetría, microscopía confocal, biología molecular, hemodinámica, modelos de isquemia cerebral, sistemas de expresión heteróloga de receptores); desarrollo clínico de fármacos (ensayos clínicos, medición de niveles de fármacos en fluidos biológicos, farmacogenética y farmacogenómica); estudios pre y post comercialización (farmacoepidemiología, farmacoeconomía, informes de experto, educación médica continuada).