

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

RECONNECTANT EL CERVELL QUE CREIX

DELS SÍMPTOMES ALS MECANISMES

El cervell dels nens està en constant creixement i desenvolupament però, per desgràcia, aquesta complexa màquina també està pot patir fallades. Fins ara, la neurologia pediàtrica s'acostava a aquests problemes segons els símptomes que provocaven: epilèpsia, retards mentals, autisme o trastorns en el moviment, per exemple. Però aquest enfocament no és suficient perquè les categories se solapen i els símptomes són només el reflex a l'exterior del veritable error que els provoca. Estudiar només el reflex sol fer insuficient el tractament.

En paraules d'[Àngels García Cazorla](#), neuròloga pediàtrica a l'Hospital Sant Joan de Déu a Barcelona, cal fer "una petita revolució en la manera com abordem, investiguem i tractem aquests trastorns. Els símptomes són importants, però els tractaments han d'anar dirigits als mecanismes, no a les conseqüències. I per això necessitem saber què està passant realment al cervell".

Per abordar i comentar tots aquests reptes i problemes, per discutir els últims avenços plantejats, alguns dels millors experts internacionals es van reunir a [B-Debate](#), una iniciativa de [Biocat](#) i de la [Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic.

CONCLUSIONS:

- ✓ Les malalties neuropediàtriques afecten fins a un 20% dels nens, però històricament s'han investigat menys que les dels adults.
- ✓ Hi ha hagut un error en la manera com s'ha abordat la investigació, ja que s'ha focalitzat en els símptomes, que moltes vegades se solapen entre diferents malalties, i no en els mecanismes. Això ha dificultat trobar tractaments veritablement eficaços.
- ✓ Cal estudiar el funcionament del cervell tant des d'un punt de vista microscòpic com macroscòpic. Des de les sinapsis que connecten les neurones fins el cablejat que uneix les regions cerebrals, l'anomenat connectoma.
- ✓ Entre els tractaments que s'investiguen hi ha fàrmacs per alleujar discapacitats – com pot ser la síndrome de Down–, la teràpia gènica o fins i tot drogues que s'activen mitjançant llum.

LES LIMITACIONS DE LA NEUROLOGIA EN ELS NENS

Per a la doctora García Cazorla, líder científica d'aquest B-Debate, "les malalties del cervell en desenvolupament són un problema molt important de salut que pot afectar fins a un 20% dels nens, però històricament s'han estudiat menys que les de l'adult". Potser, com va afirmar [Xavier Castellanos](#), psiquiatre infantil i professor a la New York University School of Medicine, perquè "els nens no voten i no controlen els poders, potser per això s'inverteix menys en aquest tipus d'investigació".

Els errors que es produeixen en el cervell durant l'etapa de la infantesa donen lloc a tot un ventall de possibles símptomes: epilèpsies, trastorns de l'espectre autista, trastorns del moviment, discapacitats mentals ... Per a García Cazorla, "ens hem especialitzat en aquests però la neurociència bàsica està creixent, i ens indica que estem una mica desorientats, perquè els símptomes no reflecteixen la decisió exacte de funcionament: una determinada mutació pot manifestar-se com epilèpsia en uns casos, però com alteracions del moviment en altres". O com afirma Castellanos, "hi ha mutacions que en uns nens provoquen holoprosencefalia (greus malformacions al crani i la cara), però en altres només fan que els falti una dent. Hi interaccionen molts factors. "

Aquesta manca de coneixement sobre el mecanisme real que causa els símptomes dificulta enormement disposar de tractaments veritablement curatius perquè les teràpies s'adrecen a les conseqüències i no a les causes. Per això, García Cazorla advoca per fer "una petita revolució en la manera en com abordem, investiguem i tractem aquests trastorns". Una revolució no exempta de dificultats, ja que necessàriament ha de ser transversal, implicar persones de disciplines molt diferents. "Hi ha la possibilitat que ens desconnectem en comptes de connectar, però val la pena córrer el risc", assegura.

Per comprendre realment el que esdevé és necessari estudiar com es comunica el cervell. D'una banda en el pla microscòpic, a nivell de les sinapsis que connecten les neurones, i de l'altra, en el pla macroscòpic, per desentranyar l'estructura i funció del seu cablejat. I, al mateix temps, posar les mires en les possibles solucions.

MICRO I MACRO, DE LES SINAPSIS ALS CIRCUITS

"Estic molt contenta de venir a la terra de Ramon i Cajal a parlar del cervell i la seva connectivitat", va assegurar [Sakkubai Naidu](#), pediatra i neuròloga al Kennedy Krieger Institute de Baltimore, als Estats Units. "Ell ja va dir que les neurones són contigües, no contínues, i que són dinàmiques". Aquesta forma de connexió per contigüitat són les sinapsis, i s'ha comprovat el seu enorme dinamisme. Per exemple, "[l'activitat promou la sinapsi](#)", tant en la vida prenatal com en la postnatal. I algunes de les primeres a madurar són les del còrtex sensorial: el nadó les necessita per poder sentir i dirigir el cap per mamar", assegura Naidu.

Hi ha sinapsis de molts tipus en les quals participen diversos neurotransmissors i que podrien considerar-se com les claus dels diferents panys cerebrals. N'hi ha d'excitadores on actua el glutamat. N'hi ha d'inhibidores on se situa l'anomenat GABA, la molècula diana de la major part d'ansiolítics. I n'hi ha de moduladores, on es pot trobar dopamina, serotonina, adrenalina... I cada sinapsis té el seu propi cicle vital: la seva formació, maduració, manteniment i, en moltes ocasions, la seva necessària eliminació.

Fallades en les sinapsis donen lloc a tot un ventall de símptomes i malalties diferents, molts dels quals es solapen. [Manju Kurian](#), neuròloga pediàtrica al Great Ormond Street Hospital de Londres, proposa cridar a tots aquests trastorns "sinaptopaties", per així anomenar i concentrar el seu estudi. Un estudi necessari però gens senzill. La seva complexitat la il·lustra el fet que s'han identificat centenars de proteïnes a cada sinapsi i que les fallades es poden donar en fases tan diferents com en la síntesi dels neurotransmissors, en el seu emmagatzematge o reciclatge, en el transport, en els receptors que els reconeixen...

Enmig d'aquesta complexitat, una de les dianes que s'estudien són les anomenades neuroligüines, una mena de "adhesius moleculars" que faciliten la trobada de neurones i la formació de sinapsis. **Diverses d'elles apareixen mutades en formes familiars d'autisme, i s'especula que podrien estar a la base de diversos trastorns del comportament.** Així ho afirma [Nils Brose](#), director del departament de Neurobiologia Molecular a l'Institut Max Planck de Medicina Experimental, a Alemanya. Per a Brose, "una hipòtesi que explica l'autisme és que hi ha una alteració en l'equilibri neuronal entre excitació i inhibició. Certes neuroligüines afecten al comportament de l'inhibidor GABA, i

podrien ser una diana terapèutica en el futur ".

Però si el petit és important, també ho és el més gran, els "cables" que connecten les àrees del cervell, i que en la seva globalitat han portat a ser anomenats el "connectoma". Per visualitzar-ho, els científics fan servir tècniques cada vegada més sofisticades, que segons [Paulo Rodrigues](#), cofundador de l'empresa [Mint Labs](#), "permeten veure les xarxes i els nodes, com la funció d'una part del cervell es relaciona amb la d'un altre lloc". De fet, per a Rodrigues **"el connectoma emfatitza el concepte que el cervell és un únic i gran sistema complex"**.

En el cas de la pediatria, aquestes eines "poden permetre veure alteracions de desenvolupament i identificar una oportunitat-finestra per administrar un tractament". Una d'aquestes alteracions és el Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat (TDAH). Tot i que en moltes ocasions no és fàcil precisar-ho, segons [Josep Antoni Ramos Quiroga](#), psiquiatre a l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, s'estima que gairebé un 6% dels nens el pateixen, i que es manté en una mica més del 3% de els adults. Les tècniques de neuroimatge han permès identificar que en els afectats hi ha una disminució d'aproximadament el 3% en el volum de matèria grisa, a més d'altres zones cerebrals i que presenten [asimetries en la maduració](#) del cervell respecte a la resta de nens.

Per a Xavier Castellanos, investigador també d'aquest trastorn, el TDAH "té un pronòstic variable, generalment acceptable, però augmenta el risc d'accidents i sol comportar el fet d'accedir a pitjors treballs". Interessat per les xarxes cerebrals que el provoquen, Castellanos i el seu equip utilitzen ressonàncies magnètiques funcionals, una forma de lligar l'estructura cerebral amb la seva activitat. D'aquesta manera han suggerit que el dèficit d'atenció en aquestes persones prové "d'[una mala relació entre les xarxes](#) que estan actives en repòs i les que actuen en el moment de l'execució. L'activitat neuronal en repòs és gegantina, suposa fins al 60% del total, però el seu significat biològic encara no es coneix ".

MODELS I TRACTAMENTS: A LA CERCA DE SOLUCIONS

La investigació biomèdica és complexa de per si, però l'estudi de les anomenades malalties sinàptiques afegeix certes dificultats. D'una banda, perquè molts dels gens involucrats tenen efectes pleiotròpics, és a dir, que les seves alteracions poden donar lloc a efectes diferents. I

aquests efectes, a més, poden solapar-se entre els diferents síndromes. De l'altra, perquè en general són malalties rares, la qual cosa dificulta poder fer recerca en pacients. És per això que "necessitem models animals", sosté [Soledad Alcántara](#), professora al departament de Patologia a la Universitat de Barcelona.

Aquests models generalment són ratolins, i no estan exempts de dificultats. La seva genètica òbviament no és igual a la dels humans i hi ha molts factors que poden "confondre" els resultats. Per aquest motiu fins al 80% dels tractaments que funcionen amb ells després no ho fan amb els pacients. Però avançar en la línia d'entendre millor els mecanismes de la malaltia sembla ser l'única sortida. "Les farmacèutiques han abandonat la neurociència", afirma [Mara Dierssen](#), investigadora líder de grup al Centre de Regulació Genòmica de Barcelona (CRG). En part això ha succeït "perquè s'han comès errors, com basar els tractaments en els símptomes. Cal basar-los en la fisiopatologia, en els mecanismes de la malaltia".

La línia principal d'investigació de Dierssen és la síndrome de Down. Basant-se en la idea d'atacar els mecanismes, el seu grup va començar a provar un compost present al te verd que sembla revertir alguns dels seus símptomes. L'elecció del compost no és casual: és un inhibidor de la proteïna Dyrk1, l'excés del qual provoca a ratolins alguns efectes similars als de la síndrome de Down. El compost ja està en fase d'assajos clínics, i segons Dierssen "[sembla millorar diversos aspectes de la clínica](#), com la funció cognitiva". Fins i tot els estudis de neuroimatge "indiquen que millora l'activitat i connectivitat cerebral".

Els fàrmacs poden ser una via de tractament, **però en el cas de malalties genètiques també pot ser-ho la teràpia gènica**, tractaments destinats a corregir o compensar gens defectuosos. En el cas de les malalties neuropediàtriques s'investiga sobretot, segons Dierssen, en la Amaurosi Congènita de Leber, una malaltia de la retina que sol provocar ceguesa congènita. El problema d'aquestes teràpies és que els nous gens solen haver de administrar-se mitjançant virus, que entren per qualsevol part del genoma i poden provocar errors en el seu funcionament. Però **noves tècniques com les basades en la tecnologia CRISPR prometen superar aquestes dificultats**.

Hi ha fins i tot vies aparentment més futuristes, com el **control de l'activitat neuronal mitjançant la llum**. És el que persegueixen disciplines com la optogenètica i la optofarmacologia. La primera fa servir la teràpia gènica per introduir gens normalment d'algues a les neurones, i després controlar la seva activació o inhibició mitjançant llums

blaus o grogues, respectivament. La optofarmacologia va, si encara és possible, un pas més enllà. Com afirma [Pau Gorostiza](#), professor ICREA a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), consisteix a "usar compostos sintètics que s'uneixen a proteïnes endògenes del propi cos de forma reversible". Aquests compostos solen ser derivats del azobenzè, una molècula que es plega quan li arriba llum de diferents longituds d'ona. Al ser específics de certes proteïnes, es pot modular la seva forma amb llum i així dirigir-les a neurones concretes. Això no només serviria per a l'estudi de la seva funció, sinó que "també té potencial terapèutic", sosté Gorostiza. Per exemple, al controlar de forma més fina l'activitat neuronal, podrien substituir i millorar les teràpies amb estimulació elèctrica que es fan servir ja per a la malaltia de Parkinson o per a certes depressions greus. Fins i tot hi ha esperances posades en què es pugui usar per a casos d'autisme com els de la síndrome de Rett, un greu trastorn que es dona en nenes i que es deu a la mutació d'un únic gen. Experiments en ratolins amb estimulació elèctrica [han aconseguit alleujar algun dels seus símptomes](#), i Gorostiza no dubta a afirmar que aquests tractaments "possiblement acabin sent substituïts per drogues activades amb llum".