

# Nuevas dianas para tratar el infarto cerebral

Entre un 25 y un 45 por ciento de los pacientes que sufren un infarto cerebral evolucionan mal a pesar de los tratamientos. En estos pacientes se observa un nivel elevado de glutamato, tanto en el plasma como en el

núcleo cefalorraquídeo. Con ese conocimiento previo, el grupo de investigación del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, formado por María Ángeles Moro, Ignacio Lizasoain y Olivia Hurtado, se preguntó qué

base bioquímica tiene ese aumento de glutamato. Con el apoyo de cuatro hospitales españoles descubrieron una mutación en el gen de un transportador de glutamato, asociado al empeoramiento de los pacientes.

JAIME FERNÁNDEZ

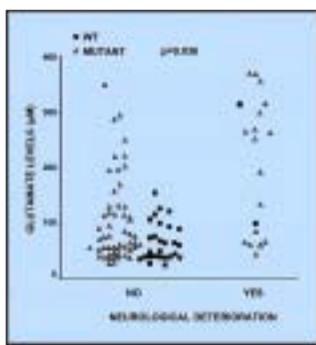
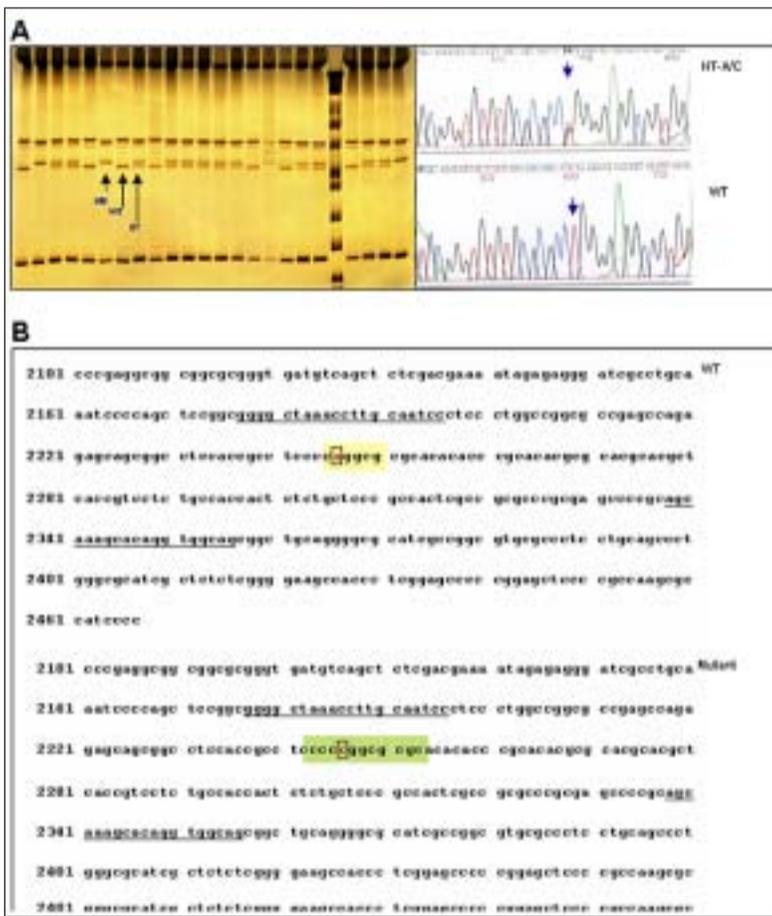
El glutamato es un aminoácido que funciona como uno de los neurotransmisores esenciales de nuestro cerebro. El problema aparece cuando se eleva la concentración de glutamato en el medio extracelular, ya que eso provoca la muerte neuronal. El proceso se conoce como excitotoxicidad (porque el glutamato es un aminoácido excitador) y se asocia a diversas patologías, como el ictus, el Alzheimer, algunas epilepsias o la esclerosis lateral amiotrófica.

Los profesores María Ángeles Moro e Ignacio Lizasoain llevan años investigando los transportadores de glutamato. De ahí que su colaboración fuese esencial cuando la unidad de ictus del Hospital Doctor Joseph Trueta de Girona empezó a estudiar posibles polimorfismos (mutaciones) en los transportadores de glutamato.

En los laboratorios del Departamento de la Facultad de Medicina y del Hospital Josep Trueta se descubrió una mutación que afecta al promotor del gen del transportador de glutamato principal, conocido como EAAT2, que se encarga del 90 por ciento del transporte de glutamato en el sistema central. El estudio comprobó además que el 40 por ciento de la población general tiene este polimorfismo. Moro y Lizasoain aseguran que las personas que tienen esta mutación no tienen un mayor riesgo de sufrir un infarto cerebral, sino que los que sufran un ictus y además tengan la mutación en el EAAT2 son más vulnerables y evolucionarán de peor manera. La mutación explicaría, en parte, el fallo de numerosos fármacos en ensayos clínicos, ya que no funcionarían igual en pacientes con el polimorfismo que en aquellos que no lo tengan.

También se comprobó en el la-

**E**n la actualidad, existen fármacos que fallan a la hora de ser aplicados en los ensayos clínicos



A la izquierda, efecto de la mutación en el código genético de EAAT2, que cambia una base química de adenina (a) por una de citosina (c). Arriba, gráfico del deterioro neurológico en el que se observa que los niveles de glutamato son más elevados en los pacientes donde aparece la mutación.

**L**a colaboración entre investigadores clínicos y básicos ha sido esencial

boratorio que la mutación no sólo produce la pérdida de una zona a la que se une un factor activador, AP2, sino que además la nueva secuencia creada en el ADN es la más frecuente (secuencia de consenso) de un factor inhibidor, conocido como GCF2. En un cerebro normal la expresión de GCF2 no se detecta, pero cuando se produce la isquemia se elevan los niveles de dicho factor inhibidor.

Teniendo en cuenta que los fármacos habituales no son eficaces con todos los pacientes, María Ángeles Moro asegura que la investigación sugiere la utili-

zación de EAAT2 y GCF2 como posibles dianas terapéuticas para pacientes de infarto cerebral.

El polimorfismo descrito incluso podría explicar mecanismos fisiopatológicos de los otros trastornos neurológicos en los que se han descrito alteraciones del transportador EAAT2.

En la investigación, publicada en la revista *The Journal of Experimental Medicine*, han colaborado, aparte de los investigadores complutenses y el Hospital Doctor Joseph Trueta, las unidades de ictus del Hospital German Trias i Pujol de Badalona, el Hospital Clínico de Santiago de

Compostela y el Hospital de la Princesa de Madrid. Gracias a esta colaboración se pudo realizar un estudio con doscientos pacientes (100 con polimorfismo y 100 sin él) y demostrar la hipótesis de que la mutación en el gen del transportador de glutamato EAAT2 se asocia al empeoramiento progresivo del infarto cerebral.

Los investigadores complutenses esperan que el éxito de esta investigación sea un aliciente para que los fondos públicos apoyen a la red virtual formada por los cuatro hospitales y por ellos mismos.

## Características del ictus

Quizás sea la patología que se conoce con más nombres diferentes: ictus, infarto cerebral, *stroke*, apoplejía, isquemia cerebral. A veces se utilizan con significados distintos, pero todos ellos hacen referencia a la misma realidad, que no es otra que una enfermedad de mucho impacto, a pesar de su poca visibilidad.

El ictus es la tercera causa de muerte en los países desarrollados, y en nuestro país es la primera causa entre las mujeres. Además de provocar la muerte, también es la primera causante de discapacidad

neurológica y la segunda causa de demencia tras el Alzheimer.

El envejecimiento de la población hace que el infarto cerebral vaya a ser cada vez más frecuente, ya que afecta, sobre todo, a la población más anciana. También hay casos en jóvenes, pero no es lo habitual.

En muchas ocasiones, los pacientes no identifican los síntomas de un ictus y no acuden al médico de inmediato, a pesar de que la rapidez es la mejor arma contra esta enfermedad. Como provoca alteraciones de la visión y de la memoria,

las personas mayores pueden identificarlo con un mareo o con una característica típica de su edad. Un síntoma más definitorio es la parálisis de los miembros y la parestesia, es decir, la alteración de la sensibilidad normal que va acompañada de una sensación de hormigueo e incluso de pinchazos.

Prevenir el ictus es complicado, pero los médicos recomiendan evitar los factores de riesgo de cualquier otra enfermedad cardiovascular: vida sedentaria, alcohol, tabaco, hipertensión...