



> SALAMANCA

El fallo de la conexión del cerebro y el hígado

Investigadores de la USAL, el IBFG y el IBSAL descubren que un defecto en el neurodesarrollo reduce la producción de una molécula clave para que los niños crezcan correctamente. Por **María Bausela**

Investigadores de Salamanca descubren un fallo en la conexión entre el cerebro y el hígado. Desde hace más de 15 años, la Universidad de Salamanca (Usal), el Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) y el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) han estado trabajando en una línea de investigación por la cual estudian la proteína CDH1, encargada de regular la degradación de otras proteínas. Dentro de este trabajo, observaron en proyectos previos que cuando se le quita la proteína al ratón, la corteza cerebral no se desarrolla bien, se produce una desestructuración de las capas y una microcefalia acompañada de la alteración de la formación de neuronas, así como discapacidad intelectual y motora fruto de la alteración de la formación de neuronas.

A raíz de esos resultados, el Hospital Universitario Quirónsalud de Madrid se puso en contacto con el equipo salmantino, ya que contaban con un paciente de 4 años, que presentaba una mutación patológica en CDH1, discapacidad intelectual bastante acusada y una alteración del desarrollo del organismo.

«Presentaba un cuadro clínico muy complejo y, cuando estudiamos el caso, vimos que efectivamente se debía a la mutación de esta proteína», explica Ángeles Almeida, profesora de investiga-

ción del CSIC, profesora de Bioquímica y Biología Molecular de la Usal, subdirectora científica del IBSAL e investigadora del IBFG.

Partiendo de este caso, han podido revelar que el retraso en el crecimiento corporal puede estar relacionado con una mala conexión entre el cerebro y el hígado durante las primeras etapas de la vida.

«Lo que más nos llamó la atención fue el retraso en el crecimiento. Por ello, empezamos a estudiar un poco más en detalle el ratón, encaminados hacia el estudio de qué ocurría a nivel del sistema nervioso central».

Gracias al uso de este modelo de ratón que presentaba un trastorno en el neurodesarrollo, una alteración en la formación de la corteza cerebral, pudieron analizar a nivel del sistema nervioso central los principales reguladores del crecimiento después del nacimiento y la hormona de crecimiento, comprobando que los ratones presentaban niveles normales de dicha hormona.

«En nuestros estudios previos, al ratón solamente le quitamos CDH1 en el sistema nervioso, no se lo quitamos en el resto de los órganos, pero vimos que no solamente se afectaba al sistema nervioso, sino que se afectaba a todo el organismo. Para ello nos habíamos centrado en una etapa muy temprana del desarrollo en el ratón, al final de la gestación y du-

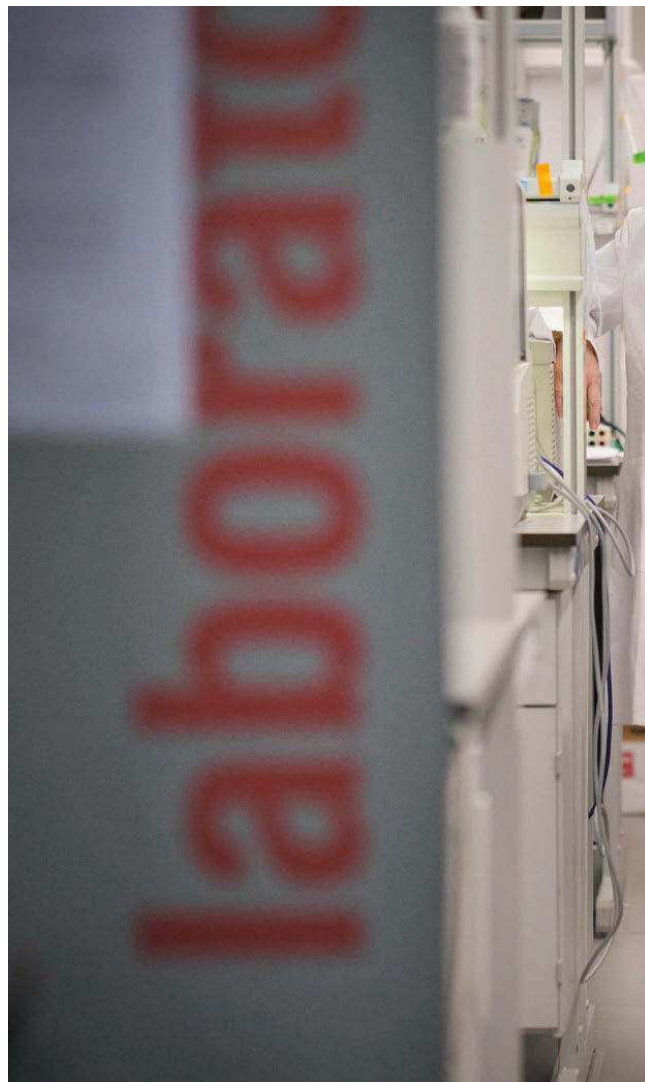
rante los primeros dos días después de nacer».

«Una vez que describimos la mutación en el paciente, vimos que se desarrollaba mucho más la discapacidad intelectual y motora. Pero en el ratón no habíamos ido a estudiar más allá de esos dos días después del nacimiento».

Por ello tuvieron que volver a plantearse el análisis de estas condiciones en el modelo, partiendo desde la hipótesis de que el sistema de la hormona de crecimiento estaba alterado, ya sea a nivel de los receptores del hígado o dentro del hígado, centrándose inicialmente en ver por qué el hígado no respondía a la hormona de crecimiento.

«Esa era la hipótesis, por qué el hígado no estaba sintetizando IGF-1 en respuesta a la hormona de crecimiento, que era normal. Y la desconexión entre el cerebro y el hígado llegó después. Eso fue una sorpresa, nosotros creíamos que tenía mal los receptores, pero no nos imaginamos que era debido a una ruptura».

«La hormona de crecimiento es el principal regulador del crecimiento del organismo entero después del nacimiento. Lo que hace es que estimula fundamentalmente los receptores en el hígado, el cual tiene que sintetizar y producir otra proteína que es IGF-1 y esa es la que estimula el desarrollo de los órganos y el crecimiento del organismo», añade.



Ángeles Almeida, subdirectora científica del IBSAL. ENRIQUE CARRASCAL

Con este estudio lo que observaron es que el número de receptores en los modelos estaba bien, pero el hígado no era capaz

de sintetizar IGF-1, por lo que los ratones tenían unos niveles muy bajos de esta proteína. «Contrastamos estos datos en el

**ÁNGELES ALMEIDA, PROFESORA DEL CSIC Y LA USAL,
SUBDIRECTORA CIENTÍFICA DEL IBSAL E INVESTIGADORA DEL IBFG****«El retraso en el crecimiento no depende solamente
de los niveles de EGH, sino también de IGF-1»**

«La hormona de crecimiento es la principal reguladora del crecimiento posnatal, pero este peso no recae solamente en la hormona de crecimiento, sino que es una cascada de señalización que tiene que llegar hacia la síntesis de IGF-1. Hay veces que se produce en algunos pacientes que, por ejemplo, tienen alterados los receptores de EGH, que son resistentes al tratamiento con hormona de crecimiento. En cambio, el tratamiento con IGF-1 podría ser algo más eficaz, con los efectos secundarios que ello tiene, ya que se podría plantear utilizarlo como un tratamiento alternativo», incide la profesora de investigación del CSIC, profesora de Bioquímica y Biología Molecular de la Usal, subdirectora científica del IBSAL e investiga-

dora del IBFG, Ángeles Almeida.

«Otra cosa muy importante es que a veces los niveles de EGH cambian mucho, cambian con el momento. Por ello son más fiables y más estables los niveles plasmáticos de IGF-1. Por ello, cuando hay un retraso en el crecimiento, no nos fijamos solamente en los niveles de EGH, sino que vamos más allá hacia los niveles de IGF-1 y de las proteínas que transportan IGF-1, ya que nos van a dar más información que los propios niveles de la EGH». Por ello apunta que, de cara al futuro, se podría considerar el IGF-1 como un tratamiento cuando existe un trastorno del neurodesarrollo y un retraso en el crecimiento.

«Hemos descrito que cuando hay también estos trastornos,

muchas veces pensamos solo en el sistema nervioso central, pero el sistema nervioso periférico es igual de importante, de tal manera que si rompemos esa conexión entre el cerebro y el hígado o cualquiera de los órganos, va a producir una alteración importante y eso hay que tenerlo en cuenta.

Por ello, lo que estamos aprendiendo de la conexión con el hígado es que es probable que ocurra también con el páncreas, el pulmón y el cerebro. Es decir, un trastorno que tenemos a nivel solo del sistema nervioso central que afecte a un órgano y que se rompa esa conexión es algo que puede abrir muchas líneas de investigación y afectar a numerosas especialidades dentro de la pediatría».

darrollo se encontraba a niveles normales, se plantearon la hipótesis de que IGF-1 era el responsable de que el organismo no creciera.

«El hecho de que uno de estos ratones no crezca no es solamente por no crecer, sino que no crece porque hay una alteración en el desarrollo. Todo está alterado. De hecho, vimos que existía una relación entre el hígado y el peso del ratón, dado que el peso era menor en aquellos ratones que no tenían la proteína comparados con los que sí la tenían».

Gracias a estos resultados, pasaron a centrarse en el estudio del hígado en estos modelos, el cual presentaba condiciones anormales. Se trataba de hígados que tenían el metabolismo lipídico alterado. Hígados grasos muy poco innervados.

«Después del nacimiento, lo que ocurre es que se produce la innervación del hígado y ese proceso es necesario para que se desarrolle ese hígado. Lo que vimos en estos modelos es que no había esa innervación o estaba alterada, de manera que hay una desconexión entre el cerebro y el hígado».

«Como hay esa desconexión, hay un mal desarrollo de ese hígado y no diferencia bien las células, acumula grasa, se convierte en un hígado graso y no produce IGF-1», asegura.

Por ello estudiaron si sería una posibilidad administrarle IGF-1 a los ratones, y vieron resultados positivos, ya que los ratones crecían de manera normal y muchos órganos recuperaban su peso con respecto al peso del animal. «Lo que no recuperábamos era la

innervación en el hígado, seguía graso».

«Tenemos que seguir estudiando y ver de qué manera podemos revertir ese hígado graso, porque con el IGF-1 no fuimos capaces de hacerlo», remarca. En este sentido, ahora mismo se están centrando, además de en esta ruptura, en la conexión entre el sistema nervioso central y el resto de los órganos del sistema nervioso periférico.

«Estamos trabajando con trastornos del neurodesarrollo, como el autismo, que están relacionados con alteraciones de la sustancia blanca, para ver cómo esas alteraciones en la sustancia blanca se producen y de qué manera alteran la transmisión del impulso nervioso afectando al desarrollo de todo el organismo», asegura la investigadora del CSIC, IBFG y el IBSAL.

paciente y también vimos que tenía unos niveles muy bajos de IGF-1».

«Esta proteína tiene que esta-

r a niveles elevados, sobre todo después del nacimiento, para que se desarrolle el organismo». Por ello, visto que la hormona del de-