

# Tendències

Investigació pública



La neurocientífica Marta Cortés al laboratori del CNIC, on treballa gràcies a un contracte Miguel Servet de l'Institut Carlos III

## Un fàrmac anticoagulant frena l'alzheimer en ratolins

*El CNIC demostra l'efecte protector en la memòria dels animals*

ANA MACPHERSON  
Barcelona

**U**n fàrmac anticoagulant d'ús generalitzat, el dabigatran, frena el desenvolupament de l'alzheimer en ratolins transgènics dissenyats per emmalaltir ràpidament. Científics del Centre Nacional d'Investigacions Cardiovasculars (CNIC), en col·laboració amb la Universitat Rockefeller de Nova York, han comprovat com després d'un any de tractament amb l'anticoagulant els ratolins no perden memò-

ria ni se'ls altera la irrigació sanguínia. I, en conjunt, els ratolins tractats tenien reduïdes un terç les característiques patològiques de l'alzheimer.

"A començaments del segle XX Alois Alzheimer ja la va descriure com una malaltia vascular. El dany neuronal es va descobrir més tard. I ens havíem oblidat d'aquesta faceta, que l'alzheimer també és una malaltia vascular", apunta Valentí Fuster, un dels autors de la investigació i director del CNIC.

El resultat en ratolins no vol dir que aquest medicament ja es pugui fer servir per a l'alzheimer. Amb el dabigatran es tracten mi-

lions de persones que necessiten anticoagulants i a les quals no els van bé els clàssics, com el Sintrom. "Ara hem de ratificar els resultats en altres animals grans, però el pas a humans no hauria de ser gaire llarg, ja que és un medicament ben conegut", explica la primera autora, la neurocientífica Marta Cortés. L'estudi es publica a la revista *Journal of the American College of Cardiology* (JACC).

La relació inversa entre la salut vascular del cervell i la demència fa anys que s'observa en estudis epidemiològics: per exemple, pacients amb fibril·lació auricular que prenen anticoagulants de

manera continuada tenen menys demències que la mitjana.

Els ratolins dissenyats per desenvolupar ràpidament alzheimer van donar una pista important: "Tenen tendència a coagular. Ho vam veure al laboratori i ho vam comprovar també a les mostres cerebrals de malats d'alzheimer que hi ha en biobancs", explica Marta Cortés. En aquests cervells, humans i també de ratolins, hi ha un augment de fibrina, una proteïna que circula per tot el cos per tancar hemorràgies amb ajuda de les plaquetes. "Però als cervells amb alzheimer aquest augment de fibrina crea taps en llocs innecessaris, i als capil·lars

del cervell això és molt greu. Al cervell no s'hi acumula energia; necessita que la sang flueixi contínuament i sense obstacles per rebre nutrients, oxigen. I, si hi ha un tap, per petit que sigui el vas, allà no hi arriben", aclareix la investigadora.

I aquesta disminució de la irrigació sanguínia ja existeix en fases de la malaltia en què encara no hi ha símptomes: "Un 30% menys de perfusió. Per això vam pensar en aquest assaig amb anticoagulants". I el CNIC se'l va fer seu. Van triar el dabigatran perquè té menys risc d'hemorràgia que d'altres.

Al cap de l'any d'assaig, els ra-

**RECONEIXEMENT A CENTRES CIENTÍFICS A ESPANYA**

**Centres Severo Ochoa**

L'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal), el Centre de Recerca Ecològica i Aplicacions Forestals (Creaf) al campus de la UAB i el Centre Internacional de Mètodes Numèrics en Enginyeria (Cimne) al campus

de la UPC han estat distingits per primera vegada amb l'acreditació Severo Ochoa que atorga el Ministeri de Ciència a centres d'excel·lència i que garanteix un finançament estable d'un milió d'euros anuals durant quatre anys

# Nobel a com les cèl·lules s'adapten a la falta d'oxigen

Premi de Medicina a un mecanisme bàsic de la vida



D'esquerra a dreta, William Kaelin (de l'Institut de Càncer Dana-Farber de Boston i de la Universitat de Harvard), Peter Ratcliffe (de l'Institut Francis Crick de Londres i de la Universitat d'Oxford) i Gregg Semenza (de la Universitat Johns Hopkins de Baltimore)

tolins no havien perdut la memòria. "Troaven la sortida en les proves. La seva conducta no estava afectada", assenyala Valentí Fuster. "La perfusió sanguínia tampoc no va quedar afectada. I la resta dels símptomes es van reduir un terç", concreta Cortés. Per exemple, les plaques d'amiloide, el principal senyal de l'alzheimer, estaven menys esteses (un 23% menys) que als ratolins per comparar, els anomenats de control, que no prenen medicament.

"També es va mantenir intacta la barrera hematoencefàlica, el filtre que fa que al cervell no hi entri més del que necessita i que no s'hi quedi el que no necessita. Això és molt important en aques-

## L'estudi amplia el coneixement sobre una malaltia complexa i fa el primer pas cap a un possible tractament

ta malaltia, perquè indica que funciona el sistema de neteja, que també s'espalla en l'alzheimer". El medicament també va provocar efectes en la inflamació, un fenomen que es posa en marxa per protegir el cervell d'aquestes plaques però que després es desboca i no deixa d'actuar, cosa que provoca efectes contraris.

Estan convençuts que conèixer en més profunditat aquesta faceta vascular de l'alzheimer, una malaltia molt complexa i amb molts actors que hi intervenen al llarg de molt de temps, permetrà nous diagnòstics de risc, una prevenció més precisa i possibles tractaments que en frenin la progressió. "Però hem de ser molt prudents. Passar de ratolí a humà és un salt més gran del que sembla", adverteix José Luis Molinero, director científic de la Fundació Maragall, que qualifica el descobriment d'un gran pas en el coneixement de la malaltia.

Ara Cortés i el seu equip treballen en un biomarcador no invasiu (un element que permet detectar aquest mal estat vascular del cervell en una anàlisi de sang, per exemple). Creuen que detectar amb precisió aquest estat de coagulació excessiva permetrà plantejar tractaments controlats. "Hem de lluitar per diverses vies alhora. Passen moltes coses a la vaguesa en aquesta malaltia. El diagnòstic i el tractament hauran de ser individualitzats per tractar d'una manera adequada en cada cas".

Una altra conclusió que els autors extreuen del seu estudi és que "tots els malalts d'alzheimer han de prevenir factors de risc vascular, perquè amb alzheimer o no la veritat és que la hipertensió, el colesterol elevat o la diabetis incidexen en el cervell i poden generar demència", adverteix Valentí Fuster. Trobar el nexe entre cervell i cor en malalties neurodegeneratives serà, a parer de Fuster, un dels reptes de les properes dècades.

**JOSEP CORBELLA** Barcelona

Tres científics que han desxifrat com les cèl·lules s'adapten a la quantitat d'oxigen de què disposen van ser reconeguts ahir amb el premi Nobel de Medicina.

L'Assemblea Nobel de l'Institut Karolinska d'Estocolm ha concedit el guardó al nord-americà William Kaelin (de l'Escola de Medicina de Harvard i l'Institut de Càncer Dana-Farber de Boston), al també nord-americà Gregg Semenza (de la Universitat Johns Hopkins de Baltimore) i al britànic Peter Ratcliffe (de la Universitat d'Oxford i l'Institut Francis Crick de Londres).

Han descobert un mecanisme biològic fonamental que al cos humà regula -entre altres funcions- el desenvolupament embrionari, la respiració, el metabolisme, la respiració o la immunitat. Sent un mecanisme tan bàsic, també està involucrat en nombroses malalties, incloent-hi el càncer, l'ictus, l'infart de miocardi o l'anèmia.

El Nobel se'ls concedeix "pels seus descobriments de com les cèl·lules perceben i s'adapten a la disponibilitat d'oxigen", segons la decisió del jurat. Els seus descobriments, afegeix l'Assemblea Nobel en un comunicat, "han obert la via a noves estratègies prometedores per combatre l'anèmia, el càncer i moltes altres malalties".

La història de la seva investigació, presentada en avenços publicats entre el 1991 i el 2001, té tres molècules com a protagonis-

tes principals. La primera a entrar en escena va ser l'hormona EPO (per eritropoïtina). S'havia descobert anteriorment que la falta d'oxigen (o hipòxia) eleva els nivells d'EPO i que l'EPO augmenta la producció de glòbuls vermells.

Gregg Semenza i Peter Ratcliffe es van preguntar com s'ho fa el gen que produeix l'EPO per respondre als canvis en els nivells d'oxigen. Van descobrir que hi ha una seqüència d'ADN pròxima al gen de l'EPO que actua com a sensor d'oxigen. I que aquest sensor està actiu en pràcticament

duïda per William Kaelin, es diu VHL. A diferència de Semenza i Ratcliffe, Kaelin era un investigador de càncer que s'havia especialitzat en la malaltia de Von Hippel-Lindau (d'aquí ve el nom VHL). Es tracta d'una rara malaltia hereditària, causada per mutacions al gen VHL, que augmenta el risc d'alguns càncers en les famílies afectades.

Kaelin va descobrir que, quan el gen no té mutacions i, per tant, la proteïna VHL té la forma correcta, es prevé l'aparició de tumors. Però, quan la proteïna és defectuosa, la cèl·lula es comporta com si estigués en situació d'hipòxia, i això afavoreix el càncer.

A partir del treball de Kaelin, Ratcliffe va descobrir que la VHL és imprescindible per degradar un component de la molècula HIF anomenat HIF-1 alfa. Per tant, quan la VHL falla, es mantenen nivells anormalment alts d'HIF-1 alfa i la cèl·lula interpreta que li falta oxigen.

Al capítol final de la història Kaelin i Ratcliffe van desxifrar de manera independent la cadena de reaccions químiques que permeten a les cèl·lules monitorar els seus nivells d'oxigen. Errors en aquest sistema de control estan implicats en un gran nombre de malalties, destaca l'Assemblea Nobel. Una vegada descobert el mecanisme, s'han posat en marxa "esforços intensos en laboratoris acadèmics i companyies farmacèutiques [per] desenvolupar fàrmacs que puguin interferir amb estats de malaltia".

## Han obert la via a noves estratègies contra el càncer i altres malalties, destaca el jurat del guardó

tots els teixits del cos humà, cosa que va revelar que diferents tipus de cèl·lules comparteixen un mateix mecanisme de detecció de l'oxigen.

Aquí és on entra en escena la segona molècula, anomenada HIF (per factor induïble per hipòxia). Gregg Semenza la va identificar i va demostrar que, quan la disponibilitat d'oxigen es redueix, les cèl·lules responen produint més HIF. Després la HIF s'uneix a la seqüència d'ADN pròxima al gen de l'EPO, de manera que la producció d'EPO augmenta.

La tercera protagonista, intro-

## Les plaques amiloides, un factor de risc

■ Científics de diversos països que es dediquen a l'estudi i la prevenció de l'alzheimer han acordat que quan una persona sana tingui acumulacions anòmales de proteïna amiloide se l'ha d'informar que és un factor de risc d'alzheimer. "Les plaques apareixen de vegades 20 anys abans que hi hagi un primer símptoma; pèrdues de memòria, per exemple. Per això és important que la persona sana sàpiga que les plaques sense més ni més són un factor de risc, no la malaltia", aclareix José Luis Molinero, un dels signants de la recomanació, director científic de la Fundació Pasqual Maragall. Aquest coneixement permetria millorar la prevenció, com ha passat amb la hipertensió en les malalties cardiovasculars.

EMILIA GUTIÉRREZ