

Un antibiótico consigue normalizar el proceso en ratones. Este hallazgo podría conducir a nuevas estrategias terapéuticas

Pilar Quijada

Actualizado:22/08/2014 05:23h

Los niños y adolescentes con autismo tienen **un exceso de sinapsis en el cerebro**, debido a la disminución de un proceso de eliminación de neuronas, o “poda” que ocurre de forma normal en el cerebro. **Una hipótesis que ya habían planteado** algunos investigadores **y que ahora se ha podido comprobar** con un trabajo realizado por neurocientíficos de la Universidad de Columbia que se publica en el último número de [“Neuron”](#).

Como las sinapsis son los puntos en los que las neuronas se conectan y se comunican entre sí, un exceso **puede tener efectos profundos en el funcionamiento del cerebro**. Un funcionamiento que, según el estudio, **puede mejorarse en roedores con un medicamento que restablece la poda sináptica normal** y mejora los comportamientos similares al autismo observados en los modelos de ratón. Y esa mejora tiene lugar incluso cuando se administra el fármaco después de que hayan aparecido los comportamientos característicos del autismo.

El medicamento en cuestión es la **rapamicina**, un **antibiótico** producido por un hongo de la isla de Pascua (Rapa Nui), de ahí su nombre. Pero **desafortunadamente tiene efectos secundarios** que pueden impedir su uso en personas con autismo. Descubierta en los años 30, este antibiótico producido por el hongo *Streptomyces hygroscopicus*, se usa en combinación con otros medicamentos para prevenir el rechazo en los trasplantes.

PUBLICIDAD

[inRead invented by Teads](#)

El Sirolimús, como también se le conoce, pertenece a una clase de medicamentos llamados inmunodepresores, que atenúan la acción del sistema inmunitario, ya que **es tóxico para los glóbulos blancos**. Pero esta capacidad puede ser interesante a la hora de prevenir un rechazo después de un trasplante. También se ha visto que es útil para evitar que las arterias se obstruyan después de una operación. Pero tiene importantes efectos secundarios: puede favorecer el desarrollo de linfomas y cánceres de piel.

Hallazgo esperanzador

No obstante, se trata de un hallazgo esperanzador porque “el hecho de que podamos ver los cambios en el comportamiento que produce sugiere que **el autismo puede todavía ser tratable después de que se diagnostica a un niño, si logramos encontrar un medicamento mejor**“, señala el investigador principal del estudio, David Sulzer, profesor de Neurobiología en los Departamentos de Psiquiatría, Neurología y Farmacología de la Universidad de California.

“Se trata de un hallazgo importante que **podría conducir a una nueva estrategia terapéutica**, muy necesaria para el autismo”, declara Jeffrey Lieberman, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Columbia y director del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York, que no ha participado en el estudio.

Durante el desarrollo normal del cerebro, se produce una explosión en la formación de sinapsis en la infancia, en particular en la corteza cerebral. Esto es fundamental para un correcto aprendizaje. Pero **en la adolescencia tardía se eliminan aproximadamente la mitad de estas sinapsis corticales** en un proceso que se conoce como “**poda neuronal**”.

Como muchos genes ligados al autismo se expresan en las sinapsis, Guomei Tang, coautor del trabajo, examinó los cerebros de niños con autismo que habían muerto por otras causas. Trece cerebros procedían de niños de dos a 9 nueve años, y otros trece de adolescentes de 13 a 20 años. Además, se examinaron otros 22 de niños sin autismo que se utilizaron como control.

Tang estudio el número de sinapsis de las neuronas corticales. Cada neurona emite una serie de prolongaciones, llamadas dendritas, especializadas en la recepción de señales. A lo largo de esas dendritas se forman unas estructuras, denominadas espinas dendríticas, que constituyen la sinapsis. De forma que contando el número de esas pequeñas espinas se puede saber el número de sinapsis.

Espinas dendríticas

Y lo que vio fue que hacia el final de la infancia (sobre los 9 años) el número de espinas dendríticas (sinapsis) se había reducido a la mitad en los cerebros de control, pero sólo había disminuido un 16% en los niños con autismo. “**Es la primera vez que alguien ha buscado y visto la falta de poda neuronal durante el desarrollo** de los niños con autismo”, resalta el Dr. Sulzer, “a pesar de que sí se había detectado un menor número de sinapsis en algunas áreas del cerebro de pacientes mayores y en ratones con comportamientos similares al autismo”.

Y lo más importante, también encontraron indicios de **lo que había causado el defecto** de poda en los cerebros de los pacientes: **las neuronas** de los niños con autismo **se llenaron deviejos residuos celulares dañados** y la vía de degradación, conocida como “autofagia”, que lleva a cabo la limpieza de esos residuos era muy deficiente.

Este **proceso de limpieza**, conocido como autofagia (del griego auto -uno mismo- y phagos -comer-) es **fundamental** para el correcto funcionamiento celular y mucho más en el cerebro, donde las neuronas están constantemente remodelando las sinapsis. En este proceso generan residuos y las células utilizan la autofagia para degradar sus propios componentes que ya no sirven.

Esta forma de eliminación de residuos está altamente conservada y permite que el exceso de orgánulos celulares o aquellos deteriorados o aberrantes se incluyan en vesículas de doble membrana (camiones de basura biológicos) y sean liberados dentro de los lisosomas (las “plantas de tratamiento de residuos” de la célula) para su descomposición y eventual reciclado en otras macromoléculas. Este proceso juega un

papel fundamental en el equilibrio celular y especialmente durante el desarrollo del cerebro.

La proteína culpable

Una proteína llamada **mTOR parece ser la responsable** de la poda deficiente observada en las personas con autismo. Y ahí está la clave de por qué utilizaron ripamicina y no otro fármaco. TOR corresponde a las siglas Target of Rapamycin (diana de la ripamicina), ya que se había descubierto que el antibiótico se unía a esta proteína para producir el efecto inmunodepresor que la lanzó al mercado.

Según pudieron ver en el cerebro de los roedores, **cuando mTOR es muy activa las neuronas pierden gran parte de su capacidad de autólisis (procesado de desechos)**. Esta capacidad es fundamental para dismantelar las sinapsis (poda) a un ritmo adecuado, y por tanto se encontraban en exceso. “Aunque la gente suele pensar que el aprendizaje exige la formación de nuevas sinapsis, la eliminación de las inapropiadas es también fundamental”, explica Dr. Sulzer.

Hallado el problema, se encontró también **una pista para remediarlo**: los investigadores pudieron restaurar la autofagia normal, y por tanto el proceso de poda sináptica, así como revertir los comportamientos similares al autismo en los ratones mediante **la administración de rapamicina**, ya que se une a la proteína mTOR, que regula la capacidad de las células para deshacerse de sus residuos, y la inactiva. Gracias a ello, la autólisis se recupera. Además, el fármaco fue eficaz incluso cuando se administró a los ratones después de que desarrollaron los comportamientos.

Limpieza deficiente

Lo que ocurre en el cerebro de los roedores puede ser un reflejo que lo que está pasando en el cerebro de las personas con autismo. La prueba: también se **encontraron grandes cantidades de mTOR hiperactiva en casi todos los examinados.**

“Lo que es notable acerca de los hallazgos es que **cientos de genes diferentes se han relacionado con el autismo**, pero casi todos nuestros sujetos tenían mTOR hiperactiva y una disminución de la autofagia, y todos parecen tener una falta de poda sináptica normal. Esto indica que **muchos, quizá la mayoría**, de los genes **pueden converger en esta vía mTOR/autofagia**. La proteína mTOR hiperactiva y la reducción de la autofagia, mediante el bloqueo de la poda sináptica normal, pueden ser la base de un aprendizaje inadecuado, y una característica común de autismo”, razona Sulzer.

Alan Packer, científico senior en la Fundación Simons, que financió la investigación, cree que **el estudio es un importante paso adelante** en la comprensión de lo que sucede en los cerebros de las personas con autismo. “La visión actual es que el autismo es una patología heterogénea, con potencialmente cientos de genes que pueden contribuir. Eso es un espectro muy amplio, por lo que **el objetivo ahora es comprender cómo estos cientos de genes se agrupan en un número menor de rutas**. Eso nos dará mejores pistas sobre posibles tratamientos”, señala. “**Y la vía mTOR parece ser una de esas rutas** de convergencia. Es posible que la detección de mTOR y la actividad de

autofagia proporcione **un medio para diagnosticar algunas características del autismo, y la normalización de estas vías podría ayudar a tratar la disfunción sináptica** y, con ello, la enfermedad.”