LA ENFERMEDAD DE STEPHEN HAWKING

INTRODUCCIÓN

En 1665, el científico inglés Robert Hooke revisaba un corcho bajo un rudimentario microscopio fabricado por él mismo, cuando notó unas diminutas unidades que se repetían como las celdas de un panal. Las llamó "células". Años más tarde, cuando la tecnología avanzó lo suficiente para crear el microscopio óptico, surgió la biología celular, la disciplina que estudia justamente estos pequeños elementos.

Gracias al microscopio y al interés de la ciencia en comprender el funcionamiento de las células, es que se ha logrado entender diversas enfermedades y encontrar maneras de frenarlas. Un ejemplo es el cáncer de cuello de útero, provocado por el Virus Papiloma Humano (VPH), para el cual existe ahora una vacuna. Hoy, dentro de la amplia gama de investigaciones a nivel celular, destaca la búsqueda para comprender y ojalá curar la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), una enfermedad paralizante que causa la muerte a quien la padece.

FOCALIZACIÓN

¿Por qué crees que se mueren las neuronas en los pacientes con ELA? ¿Cómo podrías investigar esto?

¿Qué es la Esclerosis Lateral Amiotrófica?

Es una enfermedad de las neuronas que controlan el movimiento de los músculos, las llamadas motoneuronas. Estas se desgastan y dejan de enviar mensajes a los músculos, lo que va provocando una parálisis progresiva en quien la padece.

La expectativa de vida es de entre tres y cinco años, aunque aproximadamente una de cada cuatro personas vive más tiempo. Hasta el momento no existe una cura, y los medicamentos se usan para aliviar los síntomas y prolongar un poco más la supervivencia.

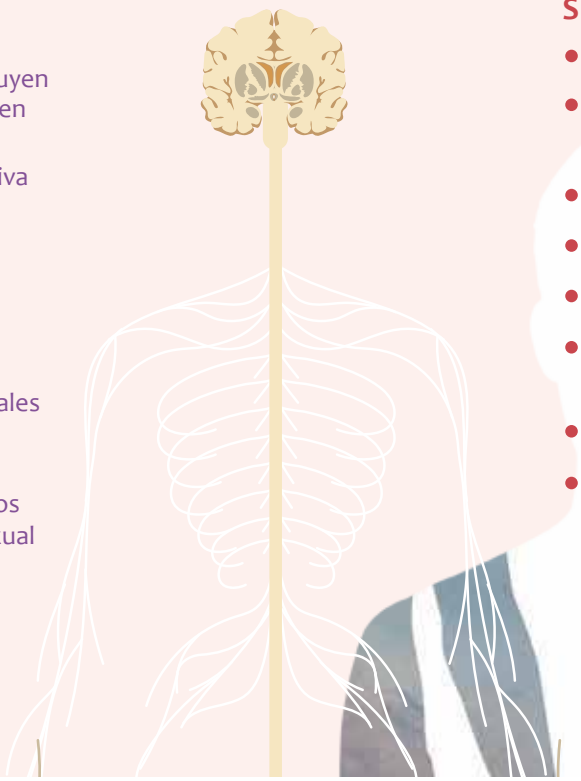
El físico británico Stephen Hawking es una excepción a la sobrevida de esta enfermedad: contra todo pronóstico lleva más de 50 años viviendo con ella.

La enfermedad provoca una gran discapacidad motora

CÓMO ACTÚA

- Neuronas motoras disminuyen su funcionamiento y mueren
- Parálisis muscular progresiva
- Pérdida de masa muscular
- Riesgo de complicaciones y muerte
- No afecta funciones mentales ni sensibilidad
- No daña los músculos de los esfínteres ni la función sexual

EXPECTATIVA DE VIDA
2 a 5 años



SÍNTOMAS

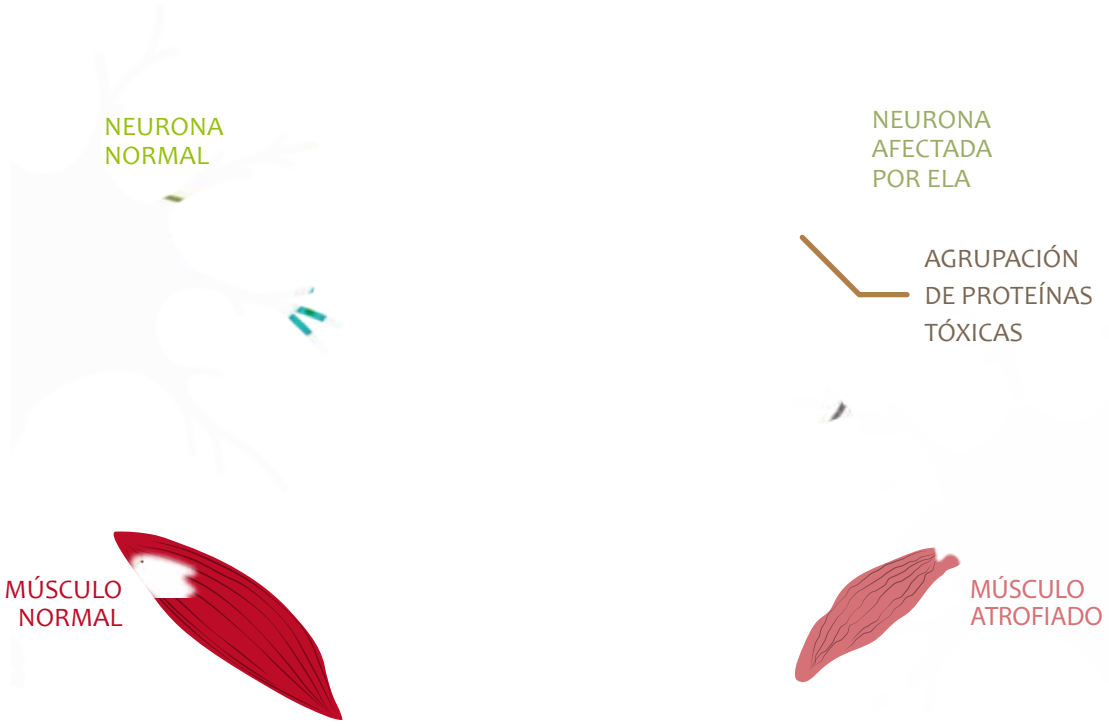
- Depresión
- Dificultad para respirar o para deglutir. Babeos o arcadas.
- Pérdida de peso
- Ahogos
- Caída de la cabeza
- Calambres, contracciones o rigidez muscular
- Parálisis
- Problemas en el lenguaje, cambios en la voz, ronquera

INCIDENCIA
2 de cada
100.000 personas

¿Por qué ocurre?

Aunque la Esclerosis Lateral Amiotrófica todavía presenta más incógnitas que certezas, conocemos algunas características que explican su desarrollo: las motoneuronas se van degenerando porque están sometidas a un alto nivel de estrés celular. Este estrés celular ocurre porque ciertas proteínas, que son necesarias para el funcionamiento de la neurona motora, comienzan a formar agregados dentro de la célula.

Estos agregados proteicos afectan el funcionamiento normal de la célula, impidiendo que la señal pase por el axón y viaje hacia el músculo. Y cuando al músculo no le llega la señal, deja de responder. Como lo explica Soledad Matus, doctora en Ciencias Biológicas, tener estos agregados de proteínas en las motoneuronas es como "tener un elefante en la casa": la señal no tiene cómo salir a la calle.



¿A quiénes afecta la ELA?

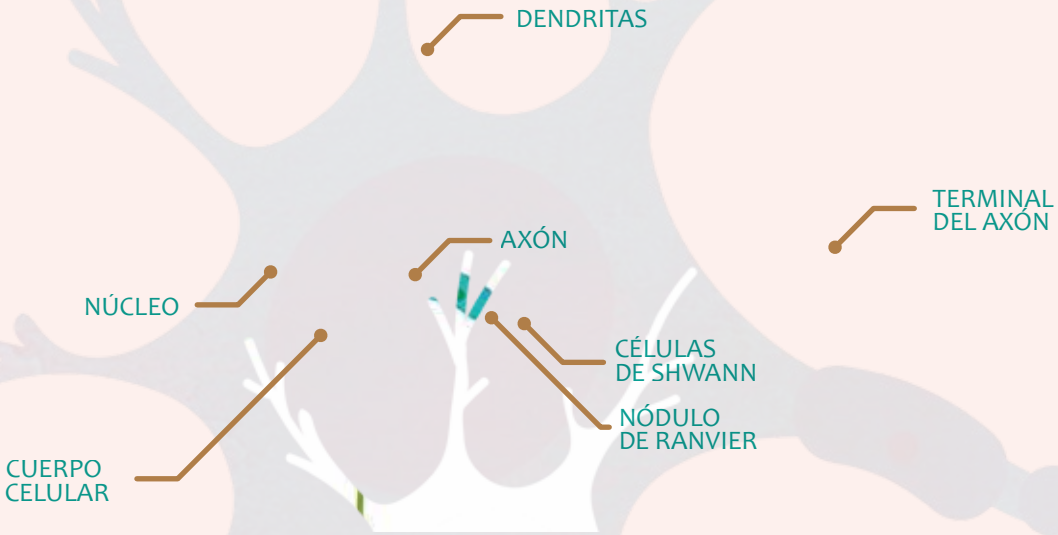
Existen dos tipos de ELA: la familiar y la esporádica. La primera ocurre en una de cada diez personas y tiene como causa directa un gen compartido con otros miembros de la familia. La ELA esporádica es la más común y su causa es desconocida.

La enfermedad aparece generalmente entre los 40 y 70 años de edad, y es tres veces más común en los hombres que en las mujeres. En Chile, se estima que hay entre 500 y 800 personas afectadas, aunque no existe un registro nacional y los cálculos se basan en estadísticas internacionales.

Por su dramatismo, y porque tampoco está cubierta por el Auge, es que urge avanzar hacia una cura.

¿Qué son las neuronas?

Las neuronas son un tipo de células del sistema nervioso, especializadas en recibir estímulos y conducir el impulso nervioso entre ellas o hacia otros tipos de células. Tienen un cuerpo celular, llamado soma; una o varias prolongaciones cortas que transmiten impulsos hacia el soma, denominadas dendritas; y una prolongación larga, denominada axón, que conduce los impulsos desde el soma hacia otra neurona u órgano.



Podemos clasificar a las neuronas de acuerdo al tipo de función que cumplen:

Neuronas sensoriales: Llevan los impulsos nerviosos desde los receptores hacia la médula espinal y el cerebro.

Neuronas motoras (motoneuronas): Llevan los impulsos nerviosos desde la médula espinal o el cerebro, hacia los músculos o glándulas.

Interneuronas: Son las más numerosas, y están en la médula espinal y el cerebro. Conectan unas neuronas con otras.

Curar la enfermedad de Stephen Hawking

A nivel celular pueden ocurrir muchas anomalías. Una de ellas es el aumento de muertes neuronales, lo que da origen a distintas enfermedades degenerativas. Una de estas es la Esclerosis Lateral Amiotrófica, la patología que afecta al famoso físico británico y cuya cura depende de entender a fondo qué ocurre en estas células que mueren, y por qué.

Algunos van perdiendo la capacidad de moverse. Otros, la memoria inmediata o las competencias cognitivas, como la dificultad de entender imágenes. Se conocen como enfermedades neurodegenerativas, y afectan seriamente a quienes las padecen. El Alzhéimer, el Parkinson, o la Esclerosis Lateral Amiotrófica son las más conocidas, aunque

hasta el día de hoy los científicos no terminan de entender sus causas.

Hasta ahora, sabemos que en el cuerpo humano existen miles de millones de células. Las neuronas son algunas de ellas, y se encargan de transmitir los impulsos nerviosos a lo largo de nuestros cuerpos. Cuando ocurre un aumento en los procesos de muerte celular, las neuronas disminuyen y esto genera la pérdida de movimiento, de memoria inmediata o de competencias cognitivas, según la enfermedad que se presente.

En la Esclerosis Lateral Amiotrófica, las neuronas que controlan los músculos son las afectadas. Estas llamadas motoneuronas transmiten señales desde el cerebro y la médula espinal hacia los músculos en la cabeza, las piernas y los brazos, controlando los movimientos voluntarios. Por eso, los primeros síntomas que aparecen cuando se presenta esta enfermedad son dificultades para caminar, correr, hablar y escribir. En la medida que avanza, se ven afectadas otras áreas del cuerpo, como los músculos del pecho, lo que provoca muchas veces la muerte por insuficiencia respiratoria.

EXPLORACIÓN

La Dra. Soledad Matus, en su laboratorio, evaluó un compuesto que podría mejorar la sobrevida de los animales que normalmente desarrollan la enfermedad a los 60 días de vida. Se adjunta una tabla con los datos obtenidos para los animales tratados con este compuesto y con un compuesto control (es decir, que no provoca los efectos atribuidos al compuesto en evaluación). El número inicial de animales fue de 20 por cada grupo. Cada 20 días se evaluó el número de animales sobrevivientes. Realiza un gráfico con los datos.

Días	Grupo control	Grupo tratado con el compuesto
0	20	20
20	20	20
40	20	20
60	20	20
80	15	19
100	12	17
120	10	15
140	8	15

¿Qué observas en el gráfico? ¿Qué efecto observas en el grupo tratado con el compuesto? ¿Qué podrías concluir del experimento?

Estrategias contra la ELA

Hace algunos años surgió en Estados Unidos el "Desafío del Balde de Hielo" (The Ice Bucket Challenge) para crear conciencia sobre el drama que esta enfermedad supone para el afectado y su familia. Este reto, que se viralizó y llegó a portadas de los medios, involucró a muchas celebridades que publicaron en las redes sociales videos de ellas mismas volcando sobre sus cabezas baldes con agua gélida.

En Chile, la investigadora de la Fundación Ciencia y Vida, y del Instituto Milenio de Neurociencia Biomédica (BNI), Soledad Matus, lleva más de ocho años investigando las características y causas de la ELA, mucho antes de que personas como Justin Bieber o Britney Spears vertieran hielo sobre sus cabezas. Para ello, trabaja con un modelo de ratones que le permite estudiar la progresión de la enfermedad y aplicar estrategias terapéuticas.

Uno de los resultados que han dado sus investigaciones es el descubrimiento de un tipo de azúcar llamada Trehalosa, un preservante de alimentos, que ayuda a eliminar estos agregados proteicos que perturban a las motoneuronas. Cuando se probó este compuesto en los ratones, se generó un retraso en la progresión de la ELA. "El resultado fue muy drástico. Los animales presentan los síntomas a los 120 días de provocada la enfermedad. Con la Trehalosa aparecían a los 140 días, lo que en el equivalente humano podría significar años", explica Matus. Todavía no se realizan estudios clínicos en personas, pero los científicos están optimistas respecto a lo que significa este descubrimiento.

Y eso no es todo. Otra de las aproximaciones que ha tomado Matus es la estrategia de "animar" a las motoneuronas. "Cuando estas neuronas están bajo estrés celular durante mucho tiempo, y la célula no es capaz de soportarlo, se activan mecanismos para provocar su propia muerte. Por lo tanto, la estrategia que estamos utilizando ahora es usar una molécula para apagar estas señales de muerte. La neurona muere porque le llegan señales que le dicen: 'llegó tu día'. Con estos compuestos podemos apagar estas señales y decirle 'anímate", explica la científica. Para conseguir este efecto se podrían utilizar ciertas drogas, o la manipulación genética. "Son experimentos en curso que nos permiten ver de otra manera el problema y tratar de descifrar quiénes son los involucrados en determinar las muertes de las neuronas", subraya Matus.

Mientras más avanzan los estudios sobre la ELA, más conocimientos e ideas aparecen para combatirla. Matus cuenta que trabaja también sobre dos teorías adicionales. Por una parte, dice: "Me gustaría ayudar a otras células que colaboran con las motoneuronas, las que las acompañan y les dan soporte nutricional. Estas células gliales también fallan en la enfermedad, entonces podríamos generar una ayuda indirecta a las motoneuronas, haciendo que estas otras células sean mas eficientes en su funcionamiento".

Por otro lado, Matus vuelve a la situación de estrés que genera la ELA a nivel celular. "Una de las preguntas que hay en el campo es si este estrés es bueno o malo, porque podría ser las dos cosas. Es lo que pasa en el trabajo: cuando uno está bajo estrés, uno

puede hacer muchas más cosas que las que hace habitualmente, o colapsar". Bajo esta premisa, dice, se podría pensar en el estrés neuronal como una respuesta de adaptación o sobrevivencia: "No es tan loca la idea de pensar en darle un pequeño estrés a la neurona, antes de que venga el período más fuerte, para que esté alerta. Sería como entregarle herramientas antes. Mi hipótesis es que en la enfermedad el estrés celular es positivo y hace que la neurona esté preparada, pero después de un punto se vuelve crónico y por eso muere".

Al compartir características comunes con otras enfermedades neurodegenerativas, los descubrimientos acerca del ELA podrían significar también avances en el estudio del Parkinson o el Alzhéimer. Así, por ejemplo, si se pudiera detener la "señal de muerte" en la Esclerosis Lateral Amiotrófica, se podría utilizar el mismo principio para tratar los otros males. De momento, aún hay que tener paciencia y esperar que las investigaciones sigan su curso.

REFLEXIÓN Y APLICACIÓN

1. ¿Crees que el compuesto utilizado en los experimentos podría ser administrado a pacientes humanos que tengan la enfermedad?

2. ¿Como se aprueba el uso de un nuevo tratamiento clínico para personas?

3. ¿Qué opinas respecto al uso de animales de experimentación en este tipo de experimentos?

4. La muerte de neuronas específicas del cerebro, ¿podrían generar efectos en la respiración, en la capacidad de caminar, o en las funciones de órganos como el hígado o el pulmón? ¿Por qué?

El equipo de trabajo

- **Soledad Matus.**
  Investigadora, bioquímica.
- **Evelyn Pardo.**
  Investigadora, bioquímica.
- **Natalia Muñoz.**
  Asistente de investigación, técnico analista químico.
- **Luis Osorio.**
  Estudiante de doctorado, biotecnólogo.

Cómo se financiaron los estudios

Los estudios reciben financiamiento de distintas líneas. Por una parte, del Instituto Milenio de Neurociencia Biomédica (BNI) y de un proyecto Fondap de Gerociencia. Para la investigación que busca apagar las "señales de muerte" de las neuronas, Soledad Matus cuenta con un proyecto Fondecyt.

Experimentación con animales:

Es importante mencionar que todos los experimentos que incluyan la utilización de animales requieren pasar por un proceso de evaluación por el comité de bioética de la Universidad o Instituto en donde se desarrollan. Su aprobación depende del compromiso del investigador de asegurar el bienestar y cuidado del animal durante la duración del experimento.