Alberto Pascual: “Querer vivir para siempre tampoco es algo óptimo para una especie”

11/04/2024

Red Nacional de Investigación en Hipoxia e Investigador Científico del CSIC.

Alberto Pascual es licenciado y doctorado en Biología por la Universidad de Sevilla. Desarrolló su tesis en bioquímica y biología molecular sobre la ribonucleasa P, una enzima de RNA involucrada en la maduración de los tRNAs. Realizó una estancia postdoctoral en Francia en el laboratorio del **Dr. Thomas Preát**. Se reincorporó al sistema de Ciencia español con un contrato Ramón y Cajal (2003) al Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) en colaboración con el Prof. José López Barneo y obtuvo una plaza de **Científico Titular del CSIC** en el IBiS en 2007. Como investigador principal en el IBiS (desde 2007) ha desarrollado una línea de investigación nueva e independiente en la enfermedad de Alzheimer (EA) y la vía de señalización de la hipoxia, con especial foco en las células no neuronales, en particular el endotelio y la microglía. Ha dirigido proyectos autonómicos, nacionales e internacionales públicos y privados. Actualmente es secretario de la SENC, coordinador de la **Red Nacional de Investigación en Hipoxia e Investigador Científico del CSIC**.

- **¿Qué tienen en común el cerebro, la salud cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer?**

Muchos casos de alzhéimer están relacionados con factores genéticos. Son muy interesantes para aprender cómo puede ser la enfermedad y cómo puede estar desarrollándose. Los factores genéticos nos dan pistas de cómo se desarrolla, pero claro, son genéticos, y eso no se puede cambiar. Son lo que llamamos no modificables. Sin embargo, hay muchos otros factores que se asocian con un mayor riesgo de muchos tipos de demencia en general y de alzhéimer, en particular.

Por ejemplo, hay cosas que son muy sorprendentes y que la mayoría de las personas no somos conscientes, como el aislamiento social. Una sordera en adultos o una esquizofrenia multiplica casi por 7 la posibilidad de desarrollar alzhéimer a medida que se envejece. Y no tenemos ninguna idea de lo qué puede estar pasando.

Parece que, en el cerebro, la interacción social es muy demandante, y cuando una persona está usando el cerebro para comunicarse y tiene que relacionarse con otras, lo mantiene activo. Sería como un músculo, que cuando dejas de usarlo, se atrofia. Al cerebro le pasa lo mismo. A medida que vamos envejeciendo, y cada vez hay más problemas en el cuerpo, es probable que el cerebro no reciba la atención necesaria debido a problemas cardiovasculares y otro tipo de alteraciones del organismo. Y en el momento en que tú dejas de usarlo y no tienes el suficiente aporte energético, probablemente empieza a haber fallos en esa estructura.

Nos interesa mucho la idea de los riesgos modificables, porque hay algunos estudios que dicen que se podría reducir en un 35% la incidencia de alzhéimer solamente disminuyendo dichos riesgos modificables.

Por otro lado, la otra gran parte de los riesgos que se asocian con el alzhéimer son los factores cardiovasculares; por ejemplo, diabetes, fibrilación auricular, haber tenido problemas cardíacos, aterosclerosis, incluso la apnea del sueño o la obstrucción pulmonar crónica (EPOC). Todos estos parámetros incrementan la posibilidad de tener demencia.

Hay cosas que son muy sorprendentes y que la mayoría de las personas no somos conscientes, como el aislamiento social. Una sordera en adultos o una esquizofrenia multiplica casi por 7 la posibilidad de desarrollar alzhéimer a medida que se envejece.

En los últimos años, 15 o 20, se han desarrollado muchos tratamientos para controlar la aterosclerosis, hipertensión, función vascular. En los países más ricos, la mayoría de las personas de mayor edad está tratada con este tipo de fármacos de manera crónica. Si eso fuera cierto, deberíamos tener una disminución en la incidencia de alzhéimer durante los próximos años. Ha

habido varios estudios recientes de revisión y se ve que, una vez que corregimos por edad, el factor de riesgo más grande de desarrollar demencia, se observa una disminución en la prevalencia de alzhéimer en la sociedad. Es decir, parece que controlar los riesgos cardiovasculares tiene un efecto muy interesante, no solo para el día a día, sino para el futuro. Es salvaguardar también la integridad del cerebro.

- **¿Y cómo podemos empezar a controlarlos?**

A través del estilo de vida del que tanto hablamos. Curiosamente, en esos estudios en poblaciones, realizados en EEUU, Suecia y España, se observa una disminución de la incidencia y de la prevalencia de alzhéimer; pero no así en Japón. Porque Japón tiene precisamente una dieta y una genética que no se relaciona con problemas cardiovasculares; por eso no se aprecia un cambio.

Pero todo esto son correlaciones. Nuestra aproximación es diferente; queremos saber si de verdad los riesgos cardiovasculares afectan al cerebro, cómo lo modifican y cómo lo predisponen para el alzhéimer. Y la propia enfermedad, cómo interacciona con la vasculatura; es decir, el desarrollo del alzhéimer, que puede ser independiente de esos riesgos cardiovasculares, también potencia que haya en el cerebro una falta de riego, una falta de nutrientes y si hay menos nutrientes y hay menos oxígeno, cómo afecta eso a la función cerebral. Estas dos líneas son en las que estamos trabajando.

- **En realidad, la sabiduría popular ya hablaba de falta de riego en el cerebro cuando una persona empezaba a olvidarse de las cosas…**

Sí, de oxígeno y nutrientes. Es muy difícil que solamente se reduzca el oxígeno. Hay situaciones, por ejemplo, una obstrucción pulmonar, que disminuye la cantidad de oxígeno. Pero realmente si hay una disminución en el aporte de nutrientes o de oxígeno, van de la mano. Y creemos que esto es interesante porque las vías celulares que controlan son completamente diferentes.

Nosotros, después de muchas vueltas, estamos estudiando dos poblaciones celulares principales: una es el vaso sanguíneo y cómo se altera. Hemos propuesto un mecanismo nuevo por el que la enfermedad puede afectar localmente a los vasos y potenciar los riesgos cardiovasculares. Lo siguiente que hemos hecho es ver cómo eso afecta a las células que nos defienden de la enfermedad, como es, por ejemplo, la microglía, el sistema inmune. Y lo que vemos es que precisamente, en esas condiciones, estas células no son capaces de responder ante la enfermedad y a lo largo del tiempo van perdiendo su capacidad de proteger. Estos estudios se publicaron en 2021.

Ahora estamos estudiando, por un lado, cómo la actividad de ese sistema inmune depende de la mitocondria y, por tanto, es dependiente de un buen aporte de oxígeno y de nutrientes. Tenemos unos datos muy interesantes, muy parecidos a un estudio que ha hecho aquí en el CNIC David Sancho con los macrófagos periféricos, donde ha estudiado la función de la mitocondria, y nosotros estamos haciendo lo mismo, pero con el macrófago cerebral, que es la microglía.

Parece que, en el cerebro, la interacción social es muy demandante, y cuando una persona está usando el cerebro para comunicarse y tiene que relacionarse con otras, lo mantiene activo

Por otro lado, estamos investigando cómo revertir ese daño vascular que observamos asociado a la patología. Tenemos varias aproximaciones, una de ellas farmacológica, que no creemos que por ahora vaya a llegar muy lejos. Lo que vemos es que por esta falta de oxígeno y nutrientes, los vasos intentan crecer en el cerebro, que es una respuesta típica de la pérdida de oxígeno, y cuando se encuentran con la proteína amiloide, esa angiogénesis se interrumpe, y esos vasos que se están generando se pierden, pero también mueren los vasos de los que provienen. Es decir, el intento para recuperar agrava más la enfermedad. Este proceso se llama angiogénesis no productiva y estamos estudiando cómo revertir esa situación genética o farmacológicamente.

- **¿Hay algún medicamento que pueda hacer esto?**

Hemos visto que al iniciarse la angiogénesis, esta se vuelve no productiva y destroza los vasos que estaban ahí. La primera hipótesis fue bloquear la angiogénesis para que no llegue a ese punto de destrucción de los vasos locales. No sería una solución a largo plazo, pero sí transitoria. Tenemos la suerte de que se han desarrollado muchos fármacos antiangiogénicos para el cáncer. Hemos conseguido rescatar parcialmente la carga de amiloide y el comportamiento de estos animales que tienen defectos de memoria.

Sin embargo, no es factible administrar antiangiogénicos a una persona mayor. El problema es que no hay muchos estudios de angiogénesis en el cerebro. Ahora estamos probando, en colaboración en el CNIC con Rui Benedito y Henar Cuervo, remediar genéticamente la vía molecular que sabemos que se destruye. Se trata de ir un paso previo. Hemos visto que el vaso carece de la vía Notch, un señalizador celular de identidad celular que se vuelve un poco 'loco' alrededor de las placas de amiloides, y en esas condiciones lo que intentamos es volver a recuperar esa vía Notch. Lo hacemos genéticamente, con unos vectores virales que hemos hecho en colaboración con Juan Bernal, en la unidad de producción viral del CNIC. Con estos virus conseguimos recuperar bastante bien el comportamiento de la memoria y la vascularización alrededor de las placas que estaba perdida.

¿Y por qué puede ser eso importante? Porque el amiloide se acumula en el cerebro, sobre todo cuando hay problemas de lavado. Normalmente, cuando dormimos cambiamos las presiones en el cuerpo y al dormir se lava esa amiloide del cerebro. Lo que más se asocia en humanos con la acumulación de amiloides es el sueño fragmentado; es decir, las personas que no duermen bien de manera continua o que se levantan varias veces por la noche, aumentan su carga de amiloide. Para lavarse necesita el sistema vascular. Si nosotros tenemos un problema vascular asociado a los depósitos de amiloide, es un problema que se va sumando. Al final es tiempo y fallo; simplemente una concatenación de situaciones que conducen a una disminución de la actividad cerebral. Pensamos que si recuperáramos parcialmente la vasculatura podríamos lavar ese amiloide y retrasar la aparición de una enfermedad.

Nuestro sistema inmune y nuestro sistema de defensa ha estado en selección evolutiva en el tiempo en el que estamos activos y fértiles, quizá hasta los 50 años. A partir de ahí, normalmente la vida no se alargaba tanto

A modo de broma suelo decir que lo que más ha contribuido a la aparición del alzhéimer es la invención de los antibióticos. Hemos alargado la vida y tenemos otros problemas para los que no estábamos preparados. Nuestro sistema inmune y nuestro sistema de defensa ha estado en selección evolutiva en el tiempo en el que estamos activos y fértiles, quizá hasta los 50 años. A partir de ahí, normalmente la vida no se alargaba tanto.

- **De alguna manera, la máquina no estaba preparada para vivir tanto tiempo.**

No es que haya una fecha de caducidad. Se han ido seleccionando las necesidades para vivir durante 40 o 50 años; lo que venga después era irrelevante.

- **Pero se habla de que viviremos cada vez más**

Y no solo eso, tienes que mantener a tu cuerpo sano más allá de los 80 años. La evolución es ir seleccionando lo que funciona, pero claro, lo que funciona durante el tiempo que vives. Por ejemplo, nuestro antiguo Director, José López Barneo, suele decir que ya ha nacido la gente que va a vivir 130 o 140 años Hay una discusión en el campo de las personas que dicen que hay un número máximo de

años que podemos vivir y que, por mucho que optimicemos nuestra vida con hábitos saludables, la medicina, etcétera, hay un límite para la especie. Realmente la longevidad depende del tamaño de la especie. Las especies que son pequeñas tienen un metabolismo muy acelerado, viven muy poco tiempo, mientras las más grandes, que tienen un metabolismo más lento, viven muchos más años. Entonces a lo mejor lo que hay que hacer es vivir más despacio, ¿pero eso cómo lo hacemos? Como decía también un poeta, “morir viviendo”, no cualquier cosa vale. Es decir, todos queremos vivir más años, pero en buenas condiciones y con buena calidad de vida.

Y luego hay un debate ético. ¿Hasta dónde podemos prolongar la vida y en qué condiciones? Vivimos en un mundo superpoblado. Querer vivir para siempre tampoco es algo óptimo para una especie. Tampoco creo que seamos lo mejor para el planeta

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/alberto-pascual-querer-vivir-para-siempre-tampoco-algo-optimo-para-especie