

Madrid, viernes 30 de septiembre de 2022

Curar desde dentro: una alternativa para la regeneración de la médula espinal

- Científicos del CSIC exploran la capacidad regenerativa de un hidrogel magnético para estimular el crecimiento de las neuronas dañadas en lesiones medulares
- El equipo multidisciplinar que trabaja en el proyecto está formado por químicos, físicos, biólogos y médicos



Cada paciente tiene una lesión medular única en función de las circunstancias de la lesión. / Pexels

En 2021, según contabilizaron el Hospital Nacional de Paraplégicos (Toledo) y el Institut Guttmann (Barcelona), 915 pacientes de distintas localidades españolas recibían la misma noticia: habían sufrido una lesión medular. Por supuesto, las causas de esta lesión no eran las mismas para todos. En algunas personas la lesión se debía a un traumatismo, causado principalmente por un accidente de tráfico o una caída fortuita. Otros, sin embargo, tenían que asumir que la enfermedad que estaban atravesando (en algunos casos un cáncer, en otros una enfermedad degenerativa) había provocado, además, un

daño en su médula espinal. El pronóstico de la lesión no sería igual para todos los pacientes: algunos saldrían del hospital caminando por sus propios medios y otros deberían someterse a rehabilitación. Otras personas perderían la sensibilidad de sus extremidades, mientras algunos pacientes no volverían a caminar.

En febrero de este año una impactante noticia irrumpía, en esta ocasión, en la comunidad científica: un equipo de científicos y clínicos liderados por un neurocientífico francés había conseguido que tres personas que habían perdido la movilidad completa del tronco y las extremidades inferiores de su cuerpo se pusieran en pie y fueran capaces de caminar, nadar y montar en bici algunos metros. Los pacientes tenían la médula espinal completamente seccionada debido a un accidente de moto. Implantando 16 electrodos directamente sobre la médula espinal, el equipo de Grégoire Courtine había devuelto la movilidad a estas personas. Pero esa suerte de final feliz raras veces se cumple en pacientes que sufren una lesión medular grave. El equipo de la École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suiza) eligió muy bien a los sujetos de su estudio: varones jóvenes, con hábitos saludables y buenas condiciones físicas. Además, para recuperar la movilidad, los tres fueron sometidos a terapias farmacológicas y a sesiones de rehabilitación durante meses. El avance de Courtine ofrecía un horizonte esperanzador, pero ciertas lesiones de la médula espinal siguen siendo incurables en la actualidad. Por ello, y para afrontar un desafío de estas características, es necesario que la ciencia emplee una estrategia multidisciplinar, una lección que en el [Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid](#) (ICMM-CSIC) han aprendido bien. Dentro de este centro del CSIC, físicos, químicos y biólogos pertenecientes al proyecto [MAG4Spinal](#) trabajan juntos con el fin de idear una nueva terapia capaz de regenerar tejidos dañados en la médula espinal.

La médula espinal, un centro de operaciones

La médula espinal, junto con los nervios periféricos que de ella nacen, constituye el tejido nervioso más extenso dentro del cuerpo humano. Desde el encéfalo hasta casi el final de la columna vertebral, los axones transportan los impulsos eléctricos desde el cerebro hasta el resto de nuestro organismo, actuando, además, como un director de orquesta capaz de moderar el movimiento y la respuesta del cuerpo ante agentes externos como el calor o el dolor. “Mucha gente piensa que la médula espinal es el tubo por el que pasan los nervios de arriba para abajo. ¡Esa es una visión demasiado simplista! La médula espinal es una continuación del cerebro, encargada de llevar a cabo la gestión de todos los elementos que se encuentran en el tronco, de las extremidades y de los órganos ubicados dentro de la cavidad torácica y abdominal. Tiene, por tanto, capacidad de gestión autónoma, aunque el cerebro supervise todas sus acciones”, explica **Concepción Serrano**, investigadora del ICMM-CSIC.

La científica, bióloga de formación, se ha dedicado durante años a la búsqueda de tratamientos para diferentes lesiones, como las que se producen en los tejidos vascular y óseo. Actualmente, trata de encontrar nuevas terapias para tratar las lesiones en la médula espinal. Todo un reto, comenta, debido a las características tan peculiares que definen al sistema nervioso central (SNC): “La capacidad regenerativa de este sistema es bastante limitada debido a su alta complejidad y especialización. Es fundamental, por

tanto, protegerlo y por eso existen las barreras hemato-encefálica y hemato-médula, que son muy selectivas. Estas barreras protegen al SNC de los estímulos dañinos, pero también dificultan que las cosas buenas, por ejemplo, los fármacos, lleguen de una manera sencilla a su diana". A todo esto, se suma otro factor, según la bióloga, y es que todavía no conocemos al 100% el funcionamiento de este: "Hay grandes incógnitas en torno a ciertos procesos cerebrales, de modo que querer reparar una cosa que todavía no entendemos del todo se convierte en un objetivo complicado".

Ante enfermedades personalizadas, medicina hecha a medida

Cuando le pregunto a Serrano qué son las lesiones medulares, la investigadora sonríe y asiente: "Está bien que lo menciones en plural, porque de hecho la lesión medular no existe como una patología única. En realidad, cada paciente tiene prácticamente una lesión medular única". La medicina personalizada, caracterizada por el diseño de terapias y tratamientos adaptados a las necesidades de cada paciente, se convierte casi en una necesidad en el caso de las lesiones de médula espinal. Según cuenta Serrano, el tipo de lesión varía dependiendo de varios factores. Puede producirse un daño que solo afecte a la capacidad sensorial de la persona o se puede perder la movilidad de ciertas extremidades atendiendo a la altura a la que se haya producido la lesión. En algunos casos, el paciente pierde ambas capacidades, motora y sensitiva.

Además, resume la investigadora, el daño se puede haber producido por contusiones, laceraciones (donde la médula espinal es seccionada) o compresiones masivas. De todo ello dependerá el pronóstico del paciente, pero además existe un componente relativo a su salud general: "La mayoría de los pacientes que muestran un buen pronóstico tiene pocos antecedentes personales, es decir, son personas sin patologías previas que llevan una vida sana, con buena alimentación y actividad física y que además son jóvenes, con lo cual su cuerpo tiene una mayor capacidad regenerativa".

Junto a Serrano, otros científicos del ICMN-CSIC se han lanzado a diseñar una terapia capaz de reparar los tejidos dañados en una lesión medular dentro de MAG4Spinal, un proyecto del Plan Nacional. ¿Su propuesta? Utilizar un material biocompatible cargado con distintos elementos que propicien la regeneración de la zona lesionada.

Para el cuerpo, todo lo bio

"Los hidrogeles naturales son biomateriales ideales desde el punto de vista de la ingeniería de tejidos. ¡Están constituidos por elementos que ya están en nuestro organismo!", comenta Serrano. Al hablar de hidrogeles la bióloga se refiere a materiales compuestos por polímeros, grupos de moléculas que conforman una red tridimensional elástica con muchas aplicaciones en medicina. Tienen un aspecto similar al de la gelatina y su porosidad varía dependiendo del uso que vayan a tener.

En los últimos años los hidrogeles naturales han captado la atención de muchos científicos debido a su compatibilidad con el organismo humano. Colágeno, ácido hialurónico, quitosano, gelatina... son algunas de las ideas que el grupo de Concepción Serrano explora con el fin de encontrar el hidrogel más compatible con la médula espinal. Sin embargo, este material por sí solo no es capaz de activar la regeneración en

la región dañada; de ahí que los investigadores del ICMM-CSIC hayan recurrido al uso de nanopartículas de óxido de hierro, diminutas partículas que mediante estimulación magnética con un imán colocado sobre la piel puedan inducir la regeneración neural en la zona dañada.

María del Puerto Morales y **Sabino Veintemillas** llevan toda una vida como investigadores perfeccionando su técnica para producir estas partículas. “Las nanopartículas de óxido de hierro tienen unas propiedades magnéticas únicas. Además, al ser tan pequeñas pueden llegar a todas partes. Tienen una gran superficie, catalizan muchas reacciones, son muy poco tóxicas y son capaces de transportar fármacos”, resume Veintemillas. La ventaja de utilizar este material, apostilla Morales, es que es muy barato de producir y altamente biocompatible: “Sabemos cómo manipularlo dentro de nuestro cuerpo; estamos introduciendo un elemento que no le resulta extraño y que, de hecho, incluso es beneficioso en determinadas cantidades”.

Aunque las nanopartículas puedan transportar fármacos, lo que estos químicos buscan en su colaboración con Serrano es incorporar los llamados mensajeros biológicos, sustancias que naturalmente se encuentran en nuestro organismo y que cumplen un factor clave en la regeneración celular. En concreto, las nanopartículas portarán ácidos nucleicos. “Generalmente, este componente genético no entraría en las neuronas, de ahí que necesitemos utilizar las nanopartículas a modo de vehículo”, explica Morales.

“Nuestra idea es utilizar un hidrogel biocompatible cargado con estas nanopartículas. Aplicando un campo magnético externo calentaremos los alrededores de las nanopartículas, haciendo que el hidrogel se disuelva y permitiendo que estas logren migrar hacia las neuronas y penetren en su interior portando los mediadores de regeneración”, explican los científicos. Además, debido a que estas partículas son magnéticas, aplicando campos magnéticos de dirección controlada los científicos pueden “arrastrar” las nanopartículas en la dirección que deseen, y motivar así el crecimiento de las neuronas en el sentido que más interés dependiendo de la lesión.

Un equipo multidisciplinar para un problema complejo

Por el momento, esta alianza entre investigadores ha conseguido diseñar las nanopartículas y el hidrogel que las portará. Sin embargo, comentan, para que su terapia sea efectiva es necesario comprender primero cómo se comportan ambos elementos juntos. Para ello cuentan con la ayuda del equipo de **Ricardo García**, físico también en el ICMM-CSIC y uno de los mayores expertos en microscopía de fuerzas atómicas. “Un microscopio de este tipo interacciona con la muestra que queremos estudiar por medio de procesos mecánicos -comenta García-. Como analogía podemos decir que funciona como el tacto. El microscopio utiliza un dedo para examinar la muestra tal como haríamos nosotros con nuestras manos, solo que en este caso tiene un tamaño molecular”. El microscopio que diseña y utiliza García mide la interacción entre el dedo molecular y los átomos, moléculas o estructuras de la superficie que desea estudiar. Gracias a esta tecnología, el investigador puede ver cambios en la rugosidad, la composición y las propiedades mecánicas de la muestra, aspectos que aportan mucha información sobre la naturaleza de aquello que estudia.

“En el caso de las aplicaciones biomédicas estudiar estos aspectos mecánicos es de gran relevancia, ya que el crecimiento y el funcionamiento de las células dependen de las propiedades mecánicas de su entorno”, explica García. Su experiencia con el microscopio de fuerzas atómicas ayudará al equipo de Serrano, Puerto y Veintemillas a entender cómo se comportan las nanopartículas una vez se incorporan en el hidrogel, asegurando que cumplen su función y promueven la regeneración de la médula lesionada.

Al esfuerzo de los científicos de este centro del CSIC se suma la colaboración del Hospital Nacional de Paraplégicos, un centro puntero en el tratamiento y la rehabilitación de pacientes con lesiones medulares. **Elisa López-Dolado**, médica especialista en rehabilitación, lleva años trabajando en el área de las lesiones medulares pediátricas. Su colaboración con Serrano se remonta a sus años de formación como investigadora. “Pese a que nuestros perfiles son muy diferentes, encontramos la forma de encajar ambas visiones. Desde entonces hemos trabajado juntas”, explica López-Dolado. Su motivación para realizar investigación básica en lesiones medulares, comenta, reside en el contacto que a diario mantiene con pacientes a los que no puede curar.

Una de las fortalezas del proyecto, según atestiguan todos sus participantes, es que incorpora la tan necesaria conversación entre el diseño de un tratamiento médico desde una perspectiva básica y su futura aplicación como terapia en pacientes reales. La traslación de la investigación básica a la aplicación clínica no es un camino directo ni sencillo, detalla López-Dolado. “Necesitamos que esa traslación tenga un doble sentido: que el investigador básico adquiera la capacidad de comunicarse con el personal clínico y que los clínicos lleguemos a comprender de manera eficaz lo que nos proponen los investigadores”. Dentro de MAG4Spinal, el Hospital Nacional de Paraplégicos se encargará de insertar el hidrogel en lesiones practicadas en un modelo animal de rata, y apoyar la regeneración de la médula espinal con sesiones de “rehabilitación regenerativa”, diseñadas para activar las funciones motoras debilitadas o perdidas tras la lesión.

Un horizonte repleto de retos

La colaboración entre estos científicos no empezó con el proyecto del Plan Nacional, iniciado en 2021, ni tampoco terminará cuando este finalice. Durante años han tratado de buscar diferentes soluciones para plantar cara a una lesión que en muchos casos altera por completo la vida de los pacientes. Juntos han enfrentado este desafío gracias a la disciplina, la cooperación y la creatividad. Todos ellos son conscientes del largo camino que les queda por recorrer. Por el momento, continúan trabajando en la frontera del conocimiento.

**Lucía Casas / Contenido realizado dentro del Programa de Ayudas CSIC –
Fundación BBVA de Comunicación**