

EL CEREBRO ES LA PRÓXIMA FRONTERA

LA DOCTORA AMANDA BROWN ES UNA INVESTIGADORA EN NEUROCIENCIA QUE TRABAJA EN LA UNIVERSIDAD JOHNS HOPKINS DE ESTADOS UNIDOS. ESTUDIA LA INFLAMACIÓN Y LAS LESIONES NEURONALES EN EL CEREBRO, ESPECIALMENTE LAS CAUSADAS POR TRASTORNOS ASOCIADOS AL VIH. LOS HALLAZGOS PODRÍAN CONDUCIR AL DESARROLLO DE NUEVOS Y MEJORES TRATAMIENTOS.

HABLE COMO UN INVESTIGADOR DE NEUROCIENCIA

VIH: un virus que daña las células del sistema inmunitario y debilita la capacidad de combatir las infecciones y enfermedades cotidianas

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO AL VIH (HAND): un síndrome de deterioro progresivo de la memoria, la cognición, el comportamiento y la función motora en personas infectadas por el VIH que puede ir de leve a grave con una inmunodeficiencia extensa

OSTEOPONTINA: proteína implicada en la patogénesis de una serie de enfermedades, incluidas varias enfermedades inflamatorias crónicas.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR): cualquier tratamiento del VIH que utilice una combinación de dos o más fármacos

INFLAMACIÓN: el proceso del cuerpo de luchar contra las cosas que

lo dañan, como las infecciones, las lesiones y las toxinas, en un intento de curarse a sí mismo

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: sistema formado por el cerebro y la médula espinal. Se denomina “central” porque combina la información de todo el cuerpo y coordina la actividad de todo el organismo

MICROGLIA: un tipo de neuroglía (célula glial) situada en todo el cerebro y la médula espinal

MACRÓFAGOS: células especializadas que participan en la detección, fagocitosis y destrucción de bacterias y otros organismos nocivos

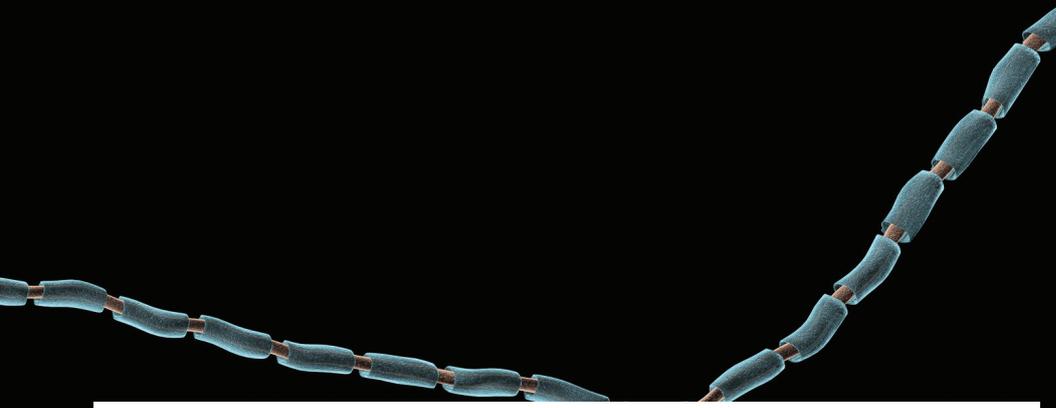
FAGOCITOSIS: proceso por el que una célula ingiere otras células

El VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) es un virus que, con el tiempo, daña las células del sistema inmunitario. Con el tiempo, debilita la capacidad del paciente para luchar contra las infecciones y enfermedades cotidianas, lo que puede provocar la muerte. En la actualidad no hay cura para el VIH, pero la mejora de los conocimientos ha dado lugar a mejores tratamientos, gracias a los cuales los pacientes con VIH tienen una esperanza de vida casi normal.

El diagnóstico precoz es muy importante para garantizar que los pacientes con VIH tengan una vida larga y fructífera. Sin embargo, incluso en una fase temprana, el VIH es capaz de entrar en el cerebro y causar daños que alteran el correcto funcionamiento neuronal del paciente. La Dra. Amanda Brown es una investigadora en neurociencia que trabaja para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos precisos que intervienen en el trastorno neurocognitivo

asociado al VIH (HAND). Amanda, que trabaja en la Universidad Johns Hopkins (EE.UU.), empezó estudiando microbiología e inmunología, antes de pasarse a la investigación neurocientífica.

El punto de partida de la investigación de Amanda fue determinar la importancia de la entrada del VIH en el cerebro en una fase temprana. “Las investigaciones realizadas con diferentes modelos experimentales sugieren que



las funciones protectoras y básicas de la barrera hematoencefálica se ven comprometidas durante la infección. En este contexto, las partículas del VIH y las células inmunitarias infectadas procedentes de la sangre entran en el cerebro con mayor frecuencia”, explica Amanda. “El impacto de esto es significativo porque el principal tipo de célula en la que el virus se replica es la microglía. La microglía tiene una vida relativamente larga y es reemplazada por otras nuevas en cuestión de meses a años. Además, la replicación del VIH en la microglía no provoca su muerte inmediata. Esto significa que la microglía infectada por el VIH puede residir en el cerebro, actuar como reservorio y perturbar el correcto funcionamiento neuronal”.

¿CÓMO REPERCUTE EL TRASTORNO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO AL VIH (HAND) EN LA VIDA DEL PACIENTE?

La inflamación y las lesiones neuronales del cerebro pueden causar muchos problemas, en distinto grado, en los distintos pacientes. La inflamación y la lesión pueden ser más o menos graves en las personas, pero los problemas más comunes son la dificultad para recordar tareas importantes, como la toma de medicamentos (que tiene efectos secundarios que son problemáticos por sí mismos). También hay casos en los que las personas tienen dificultades para concentrarse en una tarea durante un tiempo determinado o incluso para tomar decisiones. Amanda y otros investigadores del sector han llegado a comprender la naturaleza evolutiva del trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND) y el papel que pueden desempeñar la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño.

¿LOS TRATAMIENTOS CONTRA EL VIH NO PUEDEN PREVENIR EL HAND?

Los tratamientos y terapias para los pacientes con VIH han avanzado mucho en las últimas dos décadas. La terapia antirretroviral (TAR) ha demostrado ser muy eficaz para remediar muchos de los problemas relacionados con el VIH y prolongar la vida del paciente. Sin embargo, por desgracia, las réplicas virales de bajo nivel y la inflamación aún pueden persistir en los pacientes que reciben la terapia. “Tanto las investigaciones clínicas como las de laboratorio sugieren que no

todos los tratamientos antivirales penetran en el tejido cerebral en las concentraciones necesarias para bloquear completamente la replicación del VIH”, explica Amanda. “Aunque existen excelentes tratamientos que bloquean muchos pasos del ciclo vital del VIH, todavía no hay ningún fármaco utilizado que pueda detener la etapa en la que el ADN viral se transcribe en ARN (ácido ribonucleico), que es cuando también sabemos que otros tejidos del cuerpo, aunque son más accesibles a los fármacos antirretrovirales, pueden seguir albergando el virus en un estado que se resiste a su completa erradicación”.

¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑA LA OSTEOPONTINA EN EL HAND?

La osteopontina (OPN) es una proteína que está implicada en la patogénesis de diversos estados de enfermedad, incluido el VIH. Uno de los focos de atención de Amanda es comprender mejor el papel de la OPN en el HAND, ya sea que contribuya al problema, sea un resultado de éste o ambas cosas. Se sabe que la inducción de la OPN es una respuesta protectora de las células del huésped a las lesiones causadas por la infección por el VIH, pero aún queda trabajo por hacer. “La OPN tiene muchas funciones, una de las cuales es su capacidad para reclutar otras células inmunitarias actuando como quimiocina o citoquina. La expresión de OPN está elevada por encima de los niveles normales en el sistema nervioso central de las personas que viven con el VIH y tienen un deterioro cognitivo de moderado a grave”, explica Amanda. “Al principio, pensamos que la OPN contribuía al problema, pero todas nuestras pruebas hasta la fecha sugieren que la OPN actúa para bloquear los impactos negativos de la replicación del VIH y la inflamación crónica asociada a ella”.

¿QUÉ MÁS SE SABE SOBRE LA OPN Y CÓMO SE COMPRUEBAN LAS HIPÓTESIS?

Amanda y su equipo han llevado a cabo experimentos sobre la OPN y han descubierto que la señalización de la OPN a través de receptores específicos de integrina activa la mTORC (diana de la rapamicina en mamíferos), que está vinculada a muchas vías pro-supervivencia, estimulantes del crecimiento y metabólicas. También están investigando las vías del cerebro en las que interviene la OPN para



DOCTORA AMANDA BROWN

Profesora asociada del Departamento de Neurología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EE.UU.

ÁREA DE INVESTIGACIÓN

Neuroinmunología y neurociencia

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Desarrollar la comprensión del papel que desempeña la osteopontina en el trastorno neurocognitivo asociado al VIH. Los hallazgos podrían conducir a tratamientos nuevos y mejorados que beneficien a pacientes de todo el mundo.

FINANCIADORES

Institutos Nacionales de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, Institutos Nacionales de Salud e Institutos Nacionales de Salud Mental (EE.UU.)

regular la señalización inflamatoria. El equipo comenzó sus estudios utilizando macrófagos humanos en cultivo, pero necesitaba entender si sus observaciones eran relevantes para lo que experimentan las personas que viven con el VIH. Probaron sus hipótesis utilizando sangre, líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral post mortem. “Existen buenos modelos de roedores que imitan aspectos específicos de la neuropatogénesis del VIH”, explica Amanda. “La capacidad de llevar a cabo estos estudios de forma ética es importante porque es la mejor manera de estudiar el cerebro con mayor precisión”.

Amanda y su equipo creen que la nueva investigación que están llevando a cabo ayudará a desarrollar la comprensión de cómo la OPN activa y desactiva la señalización inflamatoria y qué proteínas son las responsables. Si esto se puede determinar, podría conducir a nuevos y mejores tratamientos que prevengan o minimicen la inflamación y la lesión neuronal que puede producirse en el cerebro como consecuencia del VIH.

SOBRE LA INVESTIGACIÓN NEUROCIENTÍFICA

La neurociencia es una disciplina relativamente nueva que surgió hace apenas unas décadas. Amanda tomó lo que podría considerarse un camino atípico hacia ella, ya que anteriormente se había centrado en la microbiología y la inmunología, aunque eso sólo sirve para poner de manifiesto la amplitud de la investigación en neurociencia y su relación con muchas otras disciplinas científicas.

El cerebro es una de las cosas más complejas del Universo, si no la que más, por lo que entenderlo mejor depende de la investigación multidisciplinar, con contribuciones de ingenieros, físicos, matemáticos, biólogos e inmunólogos. Aunque Amanda trabaja actualmente con el VIH, su investigación se traslada a los trastornos neurodegenerativos y a otros virus que afectan al cerebro. Por tanto, sus descubrimientos, y los de sus compañeros, pueden tener repercusiones importantes en una amplia gama de disciplinas y aplicaciones.

¿CÓMO ES UN DÍA TÍPICO PARA UNA INVESTIGADORA NEUROCIENTÍFICA?

Uno de los aspectos más atractivos de ser

investigadora en neurociencia es que no existe un día típico. Amanda comienza la mayoría de los días hablando con su personal de investigación, así como con los estudiantes (tiene estudiantes universitarios que trabajan en su laboratorio), pero sigue dedicándose a la investigación práctica. “Pronto empezaremos a realizar estudios con animales, así que una vez que se haya establecido, revisaremos a los animales todos los días, y tal vez recojamos muestras de sangre para analizarlas”, dice Amanda. “A veces, habrá seminarios que presentar para que podamos comunicar la ciencia a nuestros compañeros, pero también contaremos con oradores invitados. Antes de que te des cuenta, ¡el día ya ha terminado!”.

¿A QUÉ SE ENFRENTARÁ LA PRÓXIMA GENERACIÓN DE INVESTIGADORES?

El cerebro puede considerarse razonablemente la próxima frontera de la ciencia. Su comprensión ha evolucionado mucho en los últimos años, pero todavía hay mucho que no sabemos. Para Amanda, entender cómo podemos reparar o modificar el cerebro para protegerlo de enfermedades como el Alzheimer

será un punto clave. También hay mucho trabajo por hacer sobre la microglía y el sistema nervioso central. “Todos necesitamos algo de inflamación, ya que es un mecanismo necesario para protegernos contra diversas amenazas”, explica Amanda. “Pero si no somos capaces de entender bien la señalización inflamatoria, siempre existe el peligro de que se vaya por la borda y represente una amenaza que cause daños. Entender cómo podemos modular la inflamación o desarrollar tratamientos que la frustren es sin duda un área de investigación que espero desarrollar en el futuro”.

DE LA ESCUELA A LA INVESTIGACIÓN EN NEUROCIENCIA

La mayoría de los neurocientíficos cursan una licenciatura en ciencias seguida de un doctorado. Algunos también realizan un máster. Como la **neurociencia** combina muchas disciplinas científicas, hay una serie de titulaciones de ciencias físicas y biológicas que pueden servir de punto de partida para su carrera, como la bioquímica, la biología, las ciencias biomédicas, la farmacología y la psicología.

EXPLORE UNA CARRERA EN LA INVESTIGACIÓN NEUROCIENTÍFICA

- Amanda sugiere que los neurocientíficos en ciernes busquen sociedades, como la **Society for Neuroscience**, que les ayuden a entender lo que ocurre en este campo.
- La **Asociación Británica de Neurociencia** ofrece una gran cantidad de recursos diseñados para ayudar a la gente a entender las maravillas del cerebro.

También hay una lista de **ofertas de empleo actuales**, que debería darle una idea de la amplitud de posibilidades en el campo.

- Según **Payscale.com**, el salario inicial de un neurocientífico con un máster en Estados Unidos es de 37,000 euros (44,000 dólares), y el salario medio es de 68,000 euros (81,000 dólares).

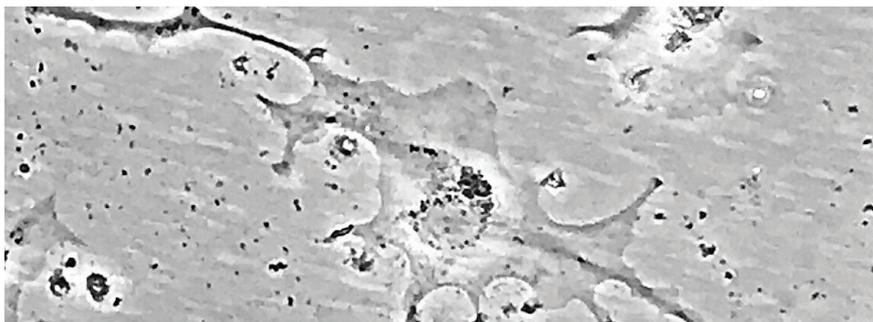


Imagen de progenitores mieloides humanos diferenciados en una célula similar a la microglía. Obsérvense las numerosas protuberancias y vesículas intracelulares visibles como puntos oscuros. Muchas vesículas rodean el núcleo central y se extienden hacia el gran citoplasma de forma irregular. Otra característica destacada es la membrana extendida y aplanada.

LOS MEJORES CONSEJOS DE AMANDA

- 01** Aproveche que está empezando y que todavía sabe relativamente poco. A menudo me doy cuenta de que, a medida que los aprendices se hacen mayores, se vuelven más reacios a acercarse a la gente, así que nunca tenga miedo de hacer preguntas. Llamar a las puertas puede ayudarle a progresar, así que téngalo en cuenta.
- 02** Intente mantener una buena red de apoyo a través de amigos y familiares. Habrá momentos en los que la investigación se vuelva muy dura, pero tener amigos y familiares que le apoyen le será de gran ayuda.
- 03** No hay nada malo en fracasar; de hecho, fracasar rápido es lo mejor. Luego puede reorganizarse y volver a intentarlo.

¿CÓMO SE CONVIRTIÓ AMANDA EN INVESTIGADORA EN NEUROCIENCIA?

¿CUÁLES ERAN SUS INTERESES EN SU INFANCIA?

Mi familia se mudó de una zona urbana a otra más rural, lo que hizo que me fascinara la naturaleza: había lagartos y serpientes... ¡incluso teníamos tarántulas! Con las estaciones, los insectos y los pájaros que nos rodeaban cambiaban. Siempre fui muy observadora de la naturaleza y me fijaba en las estrellas por la noche. La astronomía implica el reto de las matemáticas y la física, pero creo que mi curiosidad por la naturaleza y por el funcionamiento de las cosas me puso en mi camino actual.

¿QUIÉN O QUÉ LE INSPIRÓ PARA SER CIENTÍFICA?

Siempre quise ser educadora, así que averigüé lo que pude sobre la enseñanza. Además, el hecho de tener profesores maravillosos me ayudó. Fue en la universidad cuando mi profesor de biología me habló de la investigación y de ese proceso de descubrimiento, y tuve la oportunidad de investigar a un nivel más profundo. Durante los veranos, fui a otras universidades del país para investigar y aprendí cómo una puede ganarse la vida investigando. Y eso me llevó a la escuela de posgrado.

Eso inició este camino de desarrollo como investigadora independiente, porque lleva

tiempo aprender el método científico, cómo hacer preguntas y cómo comunicarse. Tener la autoeficacia y la confianza para hacer observaciones, desarrollar hipótesis y entender qué experimentos se necesitan para probarlas. La ciencia de la investigación no es una ocupación dominante en la comunidad afroamericana de la que provengo. Quedó claro que hay una oportunidad, un gran vacío, para que los jóvenes como yo, o los jóvenes en general, entiendan lo que es la ciencia, lo que hacemos, y que puede ser una carrera valiosa y enriquecedora.

¿QUÉ ATRIBUTOS LE HAN CONVERTIDO EN UNA CIENTÍFICA DE ÉXITO?

La investigación puede llevar mucho tiempo y hay muchas publicaciones, así que implica mucha lectura. Afortunadamente, me apasiona la lectura y la considero una afición, así que eso ayuda. De hecho, no estoy segura de que las personas que ven el mundo académico como un simple trabajo puedan tener una carrera de éxito. Cuando eres la jefa de un laboratorio o trabajas en un entorno académico, intentas mejorar las cosas y comprender lo que hay en el campo: es esencial que te apasione lo que haces y que creas en ello.

¿CÓMO DESCONECTA DEL TRABAJO?

Me encanta la jardinería y la cocina, lo que me ayuda a salir del laboratorio y entrar en un

espacio mental diferente. Me gusta viajar y conocer nuevos lugares. Además, me encanta la música y el baile.

¿CUÁL ES EL LOGRO DEL QUE SE SIENTE MÁS ORGULLOSA HASTA AHORA?

Que todavía esté aquí haciendo este trabajo. Cuando empecé, había menos programas para animar a las mujeres y a las minorías. Las universidades no estaban diseñadas originalmente para acoger a una diversidad de personas: podía parecer un entorno extraño, y te cuestionabas si pertenecías a él. Cuando obtienes el doctorado, demuestras que entiendes cómo se hace la ciencia y puedes aplicarla a un nuevo problema. Pasas de la escuela a un entorno profesional y luego a un puesto de jefa de laboratorio independiente. En cada una de esas transiciones, te cuestionas si eres lo suficientemente buena. Ahora estoy en la universidad Johns Hopkins, he conseguido financiación, he obtenido el reconocimiento de la institución, de mi empleador y de los NIH, además de ser profesora asociada, con vistas a ser catedrática. Nunca imaginé que estaría en esta posición. Por eso digo que mi mayor logro es persistir, trabajar duro y llegar a donde estoy ahora.