

Belén Tobalina. MADRID

La barrera hematoencefálica (BHE) protege al cerebro de toxinas mientras permite el paso de nutrientes, pero también impide que la mayoría de fármacos lleguen a él. De ahí que hallar tratamientos para enfermedades de este órgano sea una tarea ímproba. Anna Lagunas, del IBEC, es una de las investigadoras que ha desarrollado un dispositivo que permite probar fármacos para el cerebro al recrear su escudo protector. El proyecto ha sido uno de los 31 seleccionados en la convocatoria CaixaImpulse de la Fundación La Caixa y ha recibido una ayuda de 50.000 euros para acelerar su llegada al mercado.

¿Cuál es la función de la barrera hematoencefálica?

La BHE está formada por los microcapilares sanguíneos del cerebro, que son singulares en comparación con los del resto del cuerpo en el sentido que actúan como un filtro altamente selectivo. Su función principal es mantener la homeostasis del entorno cerebral, permitiendo el paso de nutrientes esenciales como la glucosa o los aminoácidos, y bloqueando la entrada de toxinas, microorganismos o sustancias potencialmente dañinas. Así, el cerebro se mantiene en un entorno estable y protegido, lo que resulta esencial para su correcto funcionamiento.

¿En qué medida esta barrera dificulta la entrada de los fármacos al cerebro?

Muchísimo. Se calcula que alrededor del 98% de los fármacos con potencial terapéutico no consiguen atravesarla. Este es uno de los grandes retos de la neurociencia actual, ya que limita el desarrollo de tratamientos eficaces para enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson, la epilepsia o los tumores cerebrales.

¿Todo tipo de fármacos o qué tipos logran atravesarla?

Solo unos pocos lo consiguen. En general, los fármacos de pequeño tamaño, lipofílicos (solubles en grasa) y sin carga eléctrica pueden difundir pasivamente a través de la barrera. Otros fármacos utilizan mecanismos activos de transporte propios de las células endoteliales que constituyen la barrera, de un modo parecido al que lo hacen algunos nutrientes naturales como la glucosa. Pero, la mayoría de los compuestos terapéuticos, especialmente los biológicos como anticuerpos, péptidos o nanopar-



Anna Lagunas Investigadora del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)

«Nuestro chip evalúa si un fármaco puede llegar al cerebro de un determinado paciente»

Es una de las autoras del dispositivo que imita la barrera hematoencefálica

tículas, no logran pasarla sin que haya que recurrir a estrategias específicas de transporte.

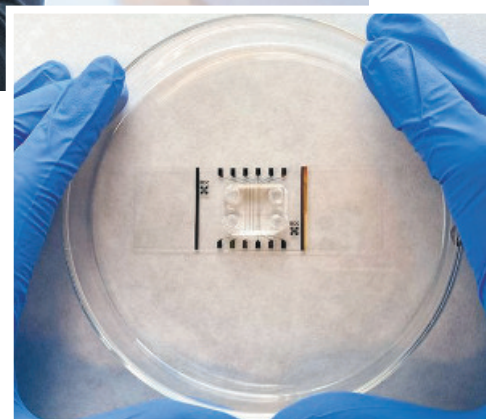
Su proyecto recrea el entorno protector del cerebro de manera más precisa que los métodos anteriores. ¿Cómo han hecho esta barrera?

Nuestro dispositivo de BHE-en-un-chip reproduce en miniatura la estructura y función básicas de la BHE humana. Para su obtención, utilizamos técnicas de microfabricación similares a las empleadas en electrónica para crear un chip con una cámara central y dos microcanales laterales separados por

unos micropostes. El dispositivo está fabricado con materiales biocompatibles que permiten cultivar células en su interior. En uno de los canales laterales cultivamos células endoteliales de microcapilar cerebral humano, mientras que, en la cámara central, y dentro de un hidrogel, colocamos astrocitos y pericitos humanos. Gracias a la proximidad entre ambos compartimentos y a través de los micropostes, estas células interactúan dando lugar a una barrera funcional y fisiológicamente realista.

¿Cómo funciona?

Se trata de un modelo físico y bio-



El dispositivo creado

lógico real, en el que las células endoteliales crecen dentro del dispositivo en microcanales laterales que imitan los vasos sanguíneos y el tejido cerebral en la cámara central. A través del microcanal en el que están las células endoteliales, inyectamos los fármacos/compuestos que se quieren evaluar y medimos su permeabilidad a través de la barrera hacia la cámara central. Además, el dispositivo integra microelectrodos a un lado y otro de los micropostes, que permiten medir la resistencia eléctrica transendotelial, un elemento clave para evaluar la integridad de la barrera, y ver si esta sufre algún daño por ejemplo durante los ensayos. Esto nos permite monitorizar su comportamiento en tiempo real, de forma precisa y no invasiva.

Esta barrera permite probar fármacos dirigidos al cerebro sin tener que probarlos en animales, pero ¿es igual de eficaz, más eficaz que con animales?

Nuestro modelo proporciona una barrera hematoencefálica humana funcional, que puede ayudar a reducir significativamente los ensayos en animales. Aunque los modelos animales han sido esenciales, presentan diferencias fisiológicas importantes con respecto al cerebro humano, además de implicaciones éticas. Al estar ba-



Nuestro dispositivo evalúa si un fármaco puede llegar al cerebro incluso aunque esté alterado»

«Se calcula que alrededor del 98% de los medicamentos no logran atravesar el escudo del cerebro»

sado en células humanas, nuestro chip reproduce con mayor fidelidad las propiedades reales de la barrera, por lo que es más predictivo para evaluar si un fármaco puede o no atravesarla. Esto permite acelerar el desarrollo de terapias neurológicas más seguras y eficaces.

¿Qué otras ventajas puede tener?

Además de estudiar la permeabilidad de fármacos dirigidos al cerebro, el dispositivo puede emplearse para obtener información sobre los mecanismos de administración y toxicidad, así como modelar patologías en las que la barrera está alterada (como Alzheimer o la esclerosis múltiple). Y es lo suficientemente versátil como para que se pueda incrementar su complejidad incluyendo otros tipos celulares, generando modelos más realistas o incluyendo células de paciente para el desarrollo de tratamientos personalizados.

Entiendo que la idea es comercializar esta barrera? ¿Cuándo cree que sería posible?

Exactamente. Nuestro objetivo es llevar esta tecnología al mercado para que las empresas farmacéuticas y biotecnológicas puedan disponer de una herramienta fiable y humana para el testeo preclínico de fármacos dirigidos al cerebro. Gracias al apoyo del programa «CaixaImpulse», estamos en plena fase de validación y escalado del dispositivo, y ya exploramos posibles vías de comercialización. Esperamos contar con una versión lista para el mercado en unos 12 a 18 meses, y poder iniciar la fase de comercialización piloto poco tiempo después.