

València, 12 de febrero de 2021

## **Un estudio del IBV encuentra el mecanismo por el que algunos medicamentos utilizados contra la enfermedad de Alzheimer causan efectos secundarios**

- **Pone de manifiesto el papel relevante que juegan los receptores de neurotrofinas en la supervivencia de una importante población neuronal en nuestro cerebro**
- **El estudio ha sido publicado en la revista ‘Life Science Alliance’**

Un trabajo del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), centro de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha identificado el mecanismo molecular por el que medicamentos de la familia de los inhibidores de la gama-secretasa, como el Semagacestat, utilizados para combatir la enfermedad de Alzheimer, causan efectos secundarios. El estudio, publicado en la revista *Life Science Alliance*, ha sido coordinado por Marçal Vilar, científico titular del CSIC en la Unidad de Bases Moleculares de la Neurodegeneración del IBV, en colaboración con el laboratorio de Lucía Gutiérrez-Chávez de la Universidad Católica de Lovaina en Bélgica.

Los inhibidores del complejo de la gama-secretasa se desarrollaron a principios de este siglo con la esperanza de impedir la generación del péptido beta-amiloide a partir de la proteína llamada APP, uno de los principales causantes de la enfermedad de Alzheimer. Uno de estos medicamentos, llamado Semagacestat, llegó a ensayos clínicos, pero en la fase III fue rechazado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2010, al presentar los pacientes con alzhéimer tratados un empeoramiento de sus síntomas cognitivos además de problemas ulcerosos en la piel.

Aunque se ha postulado que Semagacestat afectaba la ruta de Notch, una importante ruta de señalización celular, el estudio del IBV demuestra que el Semagacestat y otros inhibidores de la gama-secretasa aumentan la concentración de una forma tóxica de la proteína receptora llamada p75, y esta provoca la muerte y la neurodegeneración de las neuronas colinérgicas, una población muy importante de neuronas implicadas en la memoria y en la atención.

Asimismo, el estudio también resalta que este efecto negativo está exacerbado en pacientes de edad avanzada, al presentar estos una disminución de las proteínas

implicadas en supervivencia neuronal como es TrkA. A juicio de Marçal Vilar, “lo que el trabajo pone de manifiesto es que la muerte de las neuronas colinérgicas mediada por la acumulación de formas no procesadas de p75 podría explicar el empeoramiento cognitivo de los pacientes tratados con Semagacestat, y los problemas de piel ser desencadenados por la ruta de Notch”.

### Moduladores específicos

“El problema principal es que el complejo de la gama-secretasa procesa multitud de proteínas y los inhibidores pueden afectar diversas rutas celulares para bien o para mal. En estos momentos se están desarrollando moduladores específicos más que inhibidores, con el objetivo de controlar qué sustratos son procesados y cuáles no”, comenta Vilar. Basándose en este trabajo, en el desarrollo futuro de nuevos medicamentos de esta familia de fármacos habría que testar no sólo el estado de la ruta de APP y Notch, como se había sugerido hasta ahora, sino también la del receptor p75.

El trabajo, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación SAF2017/84096-R, ha utilizado cultivos de neuronas colinérgicas de ratón *in vitro* y ratones de laboratorio deficientes en el receptor p75. Además de Marçal Vilar y Lucía Gutiérrez-Chávez, el trabajo ha sido realizado por los estudiantes de doctorado María Luisa Franco, Irmina García-Carpio, y Juan Julián Escribano-Saiz.

La Unidad de Bases Moleculares de la Neurodegeneración del IBV estudia el mecanismo molecular de la activación de varios receptores neuronales implicados en diversas enfermedades neurodegenerativas y en cáncer. Además, en estos momentos de pandemia, Vilar coordina un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III para estudiar las proteínas de membrana del coronavirus causante de la COVID-19.

### Referencia:

María Luisa Franco, Irmina García-Carpio, Raquel Comaposada-Baró, Juan J Escribano-Saiz, Lucía Chávez-Gutiérrez, Marçal Vilar. ***TrkA-mediated endocytosis of p75-CTF prevents cholinergic neuron death upon  $\gamma$ -secretase inhibition***. Life Science Alliance. February 3, 2021. DOI: [10.26508/lsa.202000844](https://doi.org/10.26508/lsa.202000844)



De izquierda a derecha: Marçal Vilar, científico titular del CSIC; José V. Perez Santa Rita, contratado Garantía Juvenil GVA; Juan J. Escribano-Saiz, estudiante predoctoral GVA, y José Rafael Ciges, contratado postdoctoral. Créditos: IBV-CSIC.

**Más información:**

[g.prensa@dicv.csic.es](mailto:g.prensa@dicv.csic.es)

Tel.: 963 622 757

**CSIC Comunicación Valencia**

Fuente: IBV

<http://www.dicv.csic.es>