

## Un fármaco antirretroviral común mejora la capacidad cognitiva en un modelo de ratón de síndrome de Down

La **lamivudina**, un **fármaco antirretroviral** de uso común para el tratamiento del VIH, **mejora la capacidad cognitiva** de un modelo de ratón de **síndrome de Down**, según un nuevo estudio conjunto entre personal investigador del [Centro de Regulación Genómica \(CRG\)](#) y el [Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa](#), centro impulsado conjuntamente por la Fundación "la Caixa" y el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya. El artículo se publica hoy en la revista *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Aunque sería necesario llevar a cabo estudios clínicos para confirmar que el fármaco provoca un efecto similar en los seres humanos, los resultados de este estudio en animales ponen de relieve el **potencial de utilizar intervenciones farmacológicas como la lamivudina** —u otros fármacos capaces de bloquear la misma diana terapéutica— **como tratamiento para mejorar el deterioro cognitivo de las personas con síndrome de Down**.

El síndrome de Down es una condición causada por la presencia de un cromosoma extra en el genoma. Normalmente, el genoma humano contiene 23 pares de cromosomas, pero, en el caso del síndrome de Down, hay una de estas parejas que, en vez de dos, presenta tres copias; se trata, en concreto, del **cromosoma número 21**. Esto da lugar a una discapacidad intelectual que puede ir de leve a moderada, y que afecta a rasgos generales de las habilidades cognitivas como la memoria, la capacidad de atención y el habla. Además, **cuando llegan a la edad adulta, las personas con síndrome de Down experimentan un envejecimiento acelerado**. Esto se traduce en la aparición de un deterioro cognitivo que, en la población general, sería típico de personas de edad más avanzada.

Las personas con **síndrome de Down** también **tienen un mayor riesgo de padecer Alzheimer** puesto que el **cromosoma 21**, que tienen triplicado, contiene los genes de una proteína especialmente relevante para esta enfermedad. Esta proteína, conocida como proteína precursora amiloide (APP), tiene la capacidad de acumularse en el cerebro generando agregados proteicos que causan la alteración de la función cerebral. La presentación de estos agregados proteicos es común en la mayoría de los individuos adultos mayores de 40 años con síndrome de Down.

Para favorecer una vida independiente, la mayoría de las personas con síndrome de Down se someten a intervenciones psicosociales como la terapia de estimulación cognitiva, una de las únicas opciones de tratamiento disponibles actualmente ya que, **por el momento, no existen intervenciones farmacológicas**. Ahora, los resultados de este estudio apuntan a una posible vía de tratamiento con fármacos y sitúan a **los retrotransposones como una posible diana terapéutica de gran interés para el síndrome de Down**.

Los **retrotransposones** son segmentos de ADN que cambian su ubicación dentro del propio genoma; para conseguirlo, crean copias de ARN de sí mismos para salir de la zona del genoma donde están ubicados y, más adelante, se convierten de nuevo en ADN para poder volver a insertarse en el genoma, pero ya en otro lugar. Dichos segmentos pueden insertarse en áreas específicas del genoma y, por casualidad, posicionarse en regiones promotoras de genes asociadas a enfermedades neurodegenerativas, potenciando su actividad. La actividad de estos segmentos de ADN para saltar de un sitio a otro del genoma aumenta con la edad.

Además, **los retrotransposones presentan algunas similitudes con el VIH** ya que, al igual que este virus, necesitan pasar de ADN a ARN, y a la inversa, para hacer copias de sí mismos. De este modo, el personal investigador del estudio se planteó la hipótesis de que **el uso de moléculas capaces de inhibir la replicación del VIH**—como la enzima transcriptasa inversa— **también podría funcionar para bloquear los retrotransposones**.

"Tanto el VIH como los retrotransposones necesitan la misma molécula para hacer copias de sí mismos: la enzima transcriptasa inversa", explica el **Dr. Bonaventura Clotet**, director de IrsiCaixa. "La comunidad científica había demostrado que la **lamivudina**, un inhibidor de esta enzima que ya se utiliza contra el VIH, disminuía la activación de los retrotransposones en ratones de edad avanzada. Por ello, pensamos que el uso de la lamivudina también podría ser útil para contrarrestar el deterioro cognitivo asociado al síndrome de Down", añade.

Para demostrarlo, el personal investigador trabajó con ratones Ts65Dn, el **modelo animal de síndrome de Down** más estudiado hasta la fecha. Durante cuatro meses, un grupo de ratones fue tratado con lamivudina, mientras que el otro se utilizó como control y únicamente recibió agua. A continuación, el equipo llevó a cabo varios **experimentos de comportamiento** diseñados para comprobar la actividad locomotora, la memoria de reconocimiento y la ansiedad. Así descubrieron que los **ratones que recibían lamivudina mostraban mejores capacidades cognitivas**. Los resultados del estudio plantean la hipótesis de que los beneficios observados gracias a la lamivudina podrían deberse a su efecto sobre una o más variantes del gen APP.

"Nuestro trabajo pretende apoyar a las personas con síndrome de Down y a sus familias ofreciéndoles más opciones para vivir de forma independiente, en particular a los individuos afectados por la enfermedad de Alzheimer en fase inicial", afirma la **Dra. Mara Dierssen**, investigadora del CRG y coautora del estudio.

"Seguimos necesitando tratamientos farmacológicos que ayuden de forma consistente a mejorar las funciones de memoria, atención y lenguaje, o a prevenir el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento. Este estudio es un paso más para cambiar esta situación, ya que revela que la actividad de los retrotransposones es un mecanismo interesante que hay que estudiar no solo en el envejecimiento, sino también en los trastornos del neurodesarrollo", concluye la Dr. Dierssen.

La lamivudina es un medicamento de prescripción aprobado por las autoridades médicas de Estados Unidos y la Unión Europea para el tratamiento de la infección por el VIH en personas adultas y niños y niñas. **El siguiente paso que se plantea el equipo investigador es el inicio de ensayos clínicos con el fármaco para personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.**

#### **Más información y entrevistas:**

**Responsable de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)**

Omar Jamshed. Tel. +34 93 316 02 37

[omar.jamshed@crg.eu](mailto:omar.jamshed@crg.eu) | [www.crg.eu](http://www.crg.eu) | [@CRGenomica](https://twitter.com/CRGenomica)

#### **Comunicación IrsiCaixa**

Rita Casas | Elena Lapaz. Tel. 93 465 63 74. Ext. 221

[comunicacio@irsicaixa.es](mailto:comunicacio@irsicaixa.es) | [www.irsicaixa.es](http://www.irsicaixa.es) | [@IrsiCaixa](https://twitter.com/IrsiCaixa)

#### **Departamento de Comunicación de la Fundación "la Caixa"**

Andrea Pelayo. Tel. 618 126 685

[apelayo@fundaciolacaixa.org](mailto:apelayo@fundaciolacaixa.org) | [www.fundacionlacaixa.org](http://www.fundacionlacaixa.org)

#### Referencia:

de Lagran M, Elizalde-Torrent A, Paredes R, Clotet B, Dierssen M. (2022) Lamivudine, a reverse transcriptase inhibitor, rescues cognitive deficits in a mouse model of Down syndrome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. DOI: [10.1111/jcmm.17411](https://doi.org/10.1111/jcmm.17411)

#### Material audiovisual:

Fotografías:

#### Agradecimientos a la financiación

El estudio está impulsado por el Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (Grups consolidats 2017 SGR 926, 2017 SGR 138), la Agència Estatal de Investigació Espanyola (PID2019-110755RB-I00/AEI/10.13039/501100011033), el programa de investigació e innovació de la *European Union's Horizon 2020* bajo el acuerdo de subvención número 848077, el *Jerôme Lejeune Foundation* (Subvención número 2002), el *U.S National Institute of Health* (Subvención número: 1R01EB 028159-01), la Marató TV3 (#2016/20-30) y el *EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research* (JPND Heroes AC170006).

#### Sobre el CRG

El CRG es un centro de investigación biomédica situado en Barcelona. Creado en diciembre del 2000, el CRG alberga un equipo de investigación interdisciplinar de más de 400 científicos centrados en la comprensión de la complejidad de la vida, desde el genoma hasta la célula y el organismo completo. El CRG es un centro de investigación con un modelo de investigación único, centrado en la contratación de líderes reconocidos internacionalmente en este campo. El CRG es miembro del Barcelona Institute of Science and Technology (BIST) y es un centro CERCA, que forma parte del ecosistema de investigación de la Generalitat de Catalunya.

#### Sobre IrsiCaixa

El Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa es un instituto de referencia internacional, líder en la investigación para la erradicación del VIH/sida y las enfermedades relacionadas. La investigación que lleva a cabo afronta también otros retos de la biomedicina actual, como el estudio del microbioma o de las enfermedades infecciosas emergentes. IrsiCaixa está ubicado en el entorno del Hospital Germans Trias i Pujol, lo que permite un modelo único de colaboración entre investigadores, profesionales asistenciales, pacientes y representantes de la comunidad. Esta transferencia de conocimiento entre los diversos actores sociales implicados en la enfermedad permite aportar nuevas soluciones.