

Un fàrmac antiretroviral comú millora la capacitat cognitiva en un model de ratolí de síndrome de Down

La **lamivudina**, un fàrmac antiretroviral d'ús comú pel tractament del VIH, **millora la capacitat cognitiva** d'un model de ratolí de **síndrome de Down**, segons un nou estudi conjunt entre el personal investigador del [Centre de Regulació Genòmica \(CRG\)](#) i l'[Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa](#), centre impulsat conjuntament per la Fundació "la Caixa" i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. L'article es publica avui a la revista *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.

Encara que caldria fer estudis clínics per confirmar que el fàrmac provoca un efecte similar en els éssers humans, els resultats d'aquest estudi en animals manifesten el **potencial d'utilitzar intervencions farmacològiques com la lamivudina** –o altres fàrmacs capaços de bloquejar la mateixa diana terapèutica– **com a tractament per millorar el deteriorament cognitiu de les persones amb síndrome de Down**.

La síndrome de Down és una condició causada per la presència d'un cromosoma extra al genoma. Normalment, el genoma humà conté 23 parells de cromosomes, però, en el cas de la síndrome de Down, hi ha una d'aquestes parelles que, en comptes de dues, presenta tres còpies; es tracta, en concret, del **cromosoma número 21**. Això dona lloc a una discapacitat intel·lectual que pot anar de lleu a moderada, i que afecta trets generals de les habilitats cognitives com la memòria, la capacitat d'atenció i la parla. A més, **quan arriben a l'edat adulta, les persones amb síndrome de Down experimenten un envelliment accelerat**. Això es tradueix en l'aparició d'un deteriorament cognitiu que, a la població general, seria típic de persones d'edat més avançada.

Les persones amb **síndrome de Down** també **tenen un risc més alt de patir Alzheimer** ja que el **cromosoma 21**, que tenen triplicat, conté els gens d'una proteïna especialment rellevant per a aquesta malaltia. Aquesta proteïna, coneguda com a proteïna precursora amiloide (APP), té la capacitat d'acumular-se al cervell generant agregats proteics que causen l'alteració de la funció cerebral. La presentació d'aquests agregats proteics és comú a la majoria dels individus adults majors de 40 anys amb síndrome de Down.

Per afavorir una vida independent, la majoria de les persones amb síndrome de Down se sotmeten a intervencions psicosocials com ara la teràpia d'estimulació cognitiva, una de les úniques opcions de tractament disponibles actualment ja que, **de moment, no hi ha intervencions farmacològiques**. Ara, els resultats d'aquest estudi apunten a una possible via de tractament amb fàrmacs i situen **els retrotransposons com a possible diana terapèutica de gran interès per a la síndrome de Down**.

Els **retrotransposons** són segments d'ADN que canvien la seva ubicació dins del mateix genoma; per aconseguir-ho, creen còpies d'ARN de si mateixos per sortir de la zona del genoma on estan ubicats i, més endavant, es converteixen de nou en ADN per poder tornar a inserir-se al genoma, però ja en un altre lloc. Aquests segments es poden inserir en àrees específiques del genoma i, per casualitat, posicionar-se en regions promotores de gens associades a malalties neurodegeneratives, potenciant-ne l'activitat. L'activitat d'aquests segments d'ADN per saltar d'un lloc a l'altre del genoma augmenta amb l'edat.

A més, **els retrotransposons presenten algunes similituds amb el VIH** ja que, a l'igual que aquest virus, necessiten passar d'ADN a ARN, i a la inversa, per fer-ne còpies. D'aquesta manera, el

personal investigador de l'estudi es va plantejar la hipòtesi que **l'ús de molècules capaces d'inhibir la replicació del VIH** –com l'enzim transcriptasa inversa– **també podria funcionar per bloquejar els retrotransposons**.

"Tant el VIH com els retrotransposons necessiten la mateixa molècula per fer còpies de si mateixos: l'enzim transcriptasa inversa", explica el **Dr. Bonaventura Clotet**, director d'IrsiCaixa. "La comunitat científica havia demostrat que la **lamivudina**, un inhibidor d'aquest enzim que ja s'utilitza contra el VIH, disminuïa l'activació dels retrotransposons en ratolins d'edat avançada. Per això, pensem que l'ús de la lamivudina també podria ser útil per a contrarestar el deteriorament cognitiu associat a la síndrome de Down", afegeix.

Per demostrar-ho, el personal investigador va treballar amb ratolins Ts65Dn, el **model animal de síndrome de Down** més estudiat fins ara. Durant quatre mesos, un grup de ratolins va ser tractat amb lamivudina, mentre que l'altre es va utilitzar com a control i únicament va rebre aigua. A continuació, l'equip va fer diversos **experimentes de comportament** dissenyats per comprovar l'activitat locomotora, la memòria de reconeixement i l'ansietat. Així van descobrir que els **ratolins que rebien lamivudina mostraven millors capacitats cognitives**. Els resultats de l'estudi plantegen la hipòtesi que els beneficis observats gràcies a la lamivudina es podrien deure al seu efecte sobre una o més variants del gen APP.

"El nostre treball pretén donar suport a les persones amb síndrome de Down i a les seves famílies oferint-los més opcions per viure de manera independent, en particular als individus afectats per la malaltia d'Alzheimer en fase inicial", afirma la **Dra. Mara Dierssen**, investigadora del CRG i coautora de l'estudi.

"Continuem necessitant tractaments farmacològics que ajudin de forma consistent a millorar les funcions de memòria, atenció i llenguatge, o a prevenir el deteriorament cognitiu associat a l'envelliment. Aquest estudi és un pas més per canviar aquesta situació, ja que revela que l'activitat dels retrotransposons és un mecanisme interessant que cal estudiar no només en l'envelliment, sinó també en els trastorns del neurodesenvolupament", conclou la Dr. Dierssen.

La lamivudina és un medicament de prescripció aprovat per les autoritats mèdiques dels Estats Units i la Unió Europea per al tractament de la infecció pel VIH en persones adultes i infants. El pas **següent que es planteja l'equip investigador és l'inici d'assajos clínics amb el fàrmac per a persones amb síndrome de Down i malaltia d'Alzheimer**.

Més informació i entrevistes:

Responsable de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)

Omar Jamshed. Tel. +34 93 316 02 37

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

Comunicació IrsiCaixa

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

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

Departament de Comunicació de la Fundació "la Caixa"

Andrea Pelayo. Tel. 618 126 685

apelayo@fundacionlacaixa.org | www.fundacionlacaixa.org

Referència:

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:

Fotografies:

Agraïments al finançament

L'estudi està impulsat pel Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (Grups consolidats 2017 SGR 926, 2017 SGR 138), l'Agència Estatal de Recerca Espanyola (PID2019-110755RB-I00/AEI/10.130 /501100011033), el programa de recerca i innovació del *European Union's Horizon 2020* sota l'acord de subvenció número 848077, el *Jerôme Lejeune Foundation* (Subvenció número 2002), l'*U.S National Institute of Health* (S01), la Marató TV3 (#2016/20-30) i l'*EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research* (JPND Heroes AC170006).

Sobre el CRG

El CRG és un centre de recerca biomèdica situat a Barcelona. Creat el desembre del 2000, el CRG acull un equip de recerca interdisciplinari de més de 400 científics centrats en la comprensió de la complexitat de la vida, des del genoma fins a la cèl·lula i l'organisme complet. El CRG és un centre de recerca amb un model de recerca únic centrat en la contractació de líders reconeguts internacionalment en aquest camp. El CRG és membre del *Institute of Science and Technology* (BIST) i és un centre CERCA, que forma part de l'ecosistema de recerca de la Generalitat de Catalunya.

Sobre IrsiCaixa

L'Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa és un institut de referència internacional, líder en la recerca per a l'erradicació del VIH/sida i les malalties que hi estan relacionades. La investigació que portem a terme també afronta altres reptes de la biomedicina actual, com ara l'estudi del microbioma o de les malalties infeccioses emergents. IrsiCaixa està ubicat a l'entorn de l'Hospital Germans Trias i Pujol, la qual cosa comporta un model únic de col·laboració entre investigadors, professionals assistencials, pacients i representants de la comunitat. Aquesta transferència de coneixement entre els diversos actors socials implicats en la malaltia permet aportar noves solucions i facilitar els avenços cap a l'erradicació de la infecció.