

NOTA EMBARGADA HASTA EL 29 DE MAYO DE 2024 A LAS 11 H (HORA DE BARCELONA)

Trabajo publicado en Nature Communications

Abren la puerta a desarrollar tratamientos personalizados en esquizofrenia

- ***Un estudio internacional encabezado por el Instituto de Investigación del Hospital del Mar ha demostrado, por primera vez, el papel de dos proteínas en la activación y desactivación del sistema a través del cual actúan los fármacos contra los síntomas de la esquizofrenia***
- ***Estas dos proteínas son objetivos potenciales para el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a determinados síntomas de la enfermedad, evitando los efectos secundarios de los tratamientos actuales***
- ***El trabajo ha analizado cómo actúan algunas moléculas sobre un receptor celular de serotonina, que permitiría incidir de forma diferenciada en los síntomas de la esquizofrenia, sin afectar a otros procesos del cerebro***

Barcelona, 28 de mayo de 2024. – Un estudio internacional del Instituto de Investigación del Hospital del Mar, en colaboración con investigadores del Grupo de Neuropsicofarmacología de la Universidad del País Vasco UPV/EHU y del CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), y publicada por *Nature Communications*, puede facilitar la creación de **nuevos tratamientos personalizados** para las personas diagnosticadas con **esquizofrenia**. Se trata de pacientes que sufren diferentes tipos de síntomas, como delirios, alucinaciones, déficits cognitivos, con afectación de la memoria o del lenguaje, y síntomas depresivos. Los tratamientos actuales, dirigidos en gran parte a una diana terapéutica concreta, el **receptor de serotonina de tipo 2A**, no permiten incidir selectivamente en los síntomas que sufre el paciente, provocando en los enfermos efectos secundarios, metabólicos o motores, entre otros que favorecen el abandono del tratamiento.

En este sentido, el trabajo ha permitido determinar el papel de unas proteínas, las **proteínas G**, que tienen un papel vital en la modulación de la respuesta de las células, en la esquizofrenia. En concreto, ha demostrado que dos tipos de estas proteínas permiten modular los principales síntomas de este trastorno. La Dra. Jana Selent, una de las autoras principales del estudio y coordinadora del Grupo de Investigación en descubrimiento de fármacos basados en receptores acoplados a proteínas G del instituto de investigación del Hospital del Mar, apunta que **"estas proteínas están acopladas al mismo receptor, pero no actúan de la misma manera, provocando reacciones diversas en las células"**, hecho que **"nos da una información muy valiosa para futuros estudios que permitan desarrollar medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia de forma individualizada, adaptada a los síntomas de cada paciente"**.

Estudio de alta complejidad

Para llegar a estas conclusiones, los investigadores llevaron a cabo una **investigación compleja**. El punto de partida fue seleccionar diversas moléculas disponibles, aunque que no se trata de fármacos autorizados en humanos, para analizar a escala molecular y a partir de simulaciones a nivel atómico, su capacidad de interacción con el receptor de serotonina de tipo 2A. Esto permitió seleccionar **cuatro compuestos**, que se estudiaron primero en células dónde se demostró que, al unirse al receptor, desencadenan respuestas en diferentes tipos de proteínas G.

Estos resultados se trasladaron a análisis en muestras de tejido cerebral humano procedentes de la colección del Grupo de Neuropsicofarmacología de la Universidad del País Vasco UPV/EHU. En

estos estudios se pudo comprobar cómo **"los compuestos tuvieron actividad muy diferente en relación con las proteínas G: algunos las activaban, pero otros las desactivaban"**, explica la Dra. Patricia Robledo, también autora principal del trabajo e investigadora del Grupo de Investigación en Farmacología Integrada y Neurociencia de Sistemas. En este sentido, **"la posibilidad de inhibir el acople del receptor de serotonina 2A a ciertas proteínas G se ha propuesto como línea de interés para el diseño de un nuevo tipo de fármacos, denominados agonistas inversos, como potenciales herramientas frente a los cuadros psicóticos"**, ha indicado Rebeca Díez-Alarcia, primera co-firmante del artículo, e investigadora en la UPV/EHU.

Además, en un modelo de ratón diseñado para simular los síntomas de la esquizofrenia, estos compuestos tenían efectos conductuales específicos en función de que proteína G activaban. De esta manera, utilizando técnicas farmacológicas y genéticas en ratones, se comprobó que una de estas proteínas G está implicada en los síntomas relacionados con la psicosis y otro tipo de proteína G con los déficits cognitivos.

La Dra. Robledo apunta que **"es la primera vez que se identifican dianas terapéuticas prometedoras para desarrollar fármacos que actúen y beneficien a un determinado perfil de paciente con esquizofrenia"**. A pesar de que los compuestos que se han utilizado en el estudio no son todavía fármacos de uso en humanos, la Dra. Jana Selent destaca que **"este trabajo en múltiples escalas desvela un plan para el diseño químico de futuros fármacos que aborden vías más específicas para tratar la esquizofrenia, evitando vías asociadas a efectos secundarios, la cual cosa es de gran relevancia para un tratamiento más personalizado"**.

El Dr. Daniel Berge, psiquiatra del Instituto de Salud Mental del Hospital, que no ha participado en el trabajo, apunta que **"este estudio ayudará a diseñar fármacos más selectivos para el tratamiento de la esquizofrenia, que pueden ofrecer mejor tolerancia y más alta precisión sobre los síntomas de la enfermedad. Todo ello favorecería una mejor adherencia al tratamiento, que es una pieza clave para evitar recaídas y conseguir una mejor calidad de vida"**.

El trabajo ha sido financiado por ERAnet NEURON con fondos europeos y con fondos públicos competitivos de España, Alemania y Canadá.

Artículo de referencia

Elk Kossatz, Rebeca Díez-Alarcia, Supriya A. Gaitonde, Carla Ramon-Duaso, Tomasz Maciej Stepniewski, David Aranda-Garcia, Itziar Muneta-Arrate, Elodie Tepaz, Suwipa Saen-Oon, Robert Soliva, Aida Shahraki, David Moreira, Jose Brea, Maria Isabel Loza, Rafael de la Torre, Peter Kolb, Michel Bouvier, J. Javier Meana, Patricia Robledo & Jana Selent. *G protein-specific mechanisms in the serotonin 5-HT_{2A} receptor regulate psychosis-related effects and memory deficits*. Nature Communications. DOI: [10.1038/s41467-024-48196-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-48196-2).

Más información

Servicio de Comunicación Hospital del Mar Research Institute/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 mcalsina@researchmar.net, David Collantes 600402785 dcollantes@hospitaldelmar.cat