

**NOTA EMBARGADA FINS AL 29 DE MAIG DE 2024 A LES 11 H (HORA DE BARCELONA)**

*Treball publicat a Nature Communications*

## **Obren la porta a desenvolupar tractaments personalitzats en esquizofrènia**

- ***Un estudi internacional encapçalat per l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar ha demostrat, per primera vegada, el paper de dues proteïnes en l'activació i desactivació del sistema a través del qual actuen els fàrmacs contra els símptomes de l'esquizofrènia***
- ***Aquestes dues proteïnes són objectius potencials per al desenvolupament de nous fàrmacs dirigits a determinats símptomes de la malaltia, evitant els efectes secundaris dels tractaments actuals***
- ***El treball ha analitzat com actuen algunes molècules sobre un receptor cel·lular de serotonina, que permetria incidir de forma diferenciada en els símptomes de l'esquizofrènia, sense afectar altres processos del cervell***

**Barcelona, 28 de maig de 2024.** – Un estudi internacional de l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar, en col·laboració amb investigadors del Grup de Neuropsicofarmacologia de la Universitat del País Basc UPV/EHU i investigadors del CIBER de Salut Mental (CIBERSAM), i publicada per *Nature Communications*, pot facilitar la creació de **nous tractaments personalitzats** per a les persones diagnosticades amb **esquizofrènia**. Es tracta de pacients que pateixen diferents tipus de símptomes, com ara deliris, al·lucinacions, dèficits cognitius, amb afectació de la memòria o del llenguatge, i símptomes depressius. Els tractaments actuals, dirigits en gran part a una diana terapèutica concreta, el **receptor de serotonina de tipus 2A**, no permeten incidir selectivament en els símptomes que pateix el pacient, provocant en els malalts efectes secundaris, metabòlics o motors, entre altres que afavoreixen l'abandonament del tractament.

En aquest sentit, el treball ha permès determinar el paper d'unes proteïnes, les **proteïnes G**, que tenen un paper vital en la modulació de la resposta de les cèl·lules, en l'esquizofrènia. En concret, ha demostrat que dos tipus d'aquestes proteïnes permeten modular els principals símptomes d'aquest trastorn. La Dra. Jana Selent, una de les autores principals de l'estudi i coordinadora del Grup de Recerca en descobriment de fàrmacs basats en receptors acoblats a proteïnes G de l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar, apunta que **"aquestes proteïnes estan acoblades al mateix receptor, però no hi actuen de la mateixa manera, provocant-hi reaccions diverses en les cèl·lules"**, fet que **"ens dona una informació molt valuosa per a futurs estudis que permetin desenvolupar medicaments per al tractament de l'esquizofrènia de forma individualitzada, adaptada als símptomes de cada pacient"**.

### **Estudi d'alta complexitat**

Per arribar a aquestes conclusions, els investigadors van portar a terme una **recerca complexa**. El punt de partida va ser seleccionar diverses molècules disponibles, encara que no es tracta de fàrmacs autoritzats en humans, per analitzar a escala molecular i a partir de simulacions a nivell atòmic, la seva capacitat d'interacció amb el receptor de serotonina de tipus 2A. Això va permetre seleccionar **quatre compostos**, que es van estudiar primer en cèl·lules on es va demostrar que en unir-se al receptor, desencadenen respostes en diferents tipus de proteïnes G.

Aquests resultats es van traslladar a anàlisis en mostres de teixit cerebral humà procedent del col·lecció del Grup de Neuropsicofarmacologia de la Universitat del País Basc UPV/EHU. En aquests estudis es va poder comprovar com **"els compostos van tenir activitat molt diferent en relació amb les proteïnes G: alguns les activaven, però altres les desactivaven"**,

explica la Dra. Patrícia Robledo, també autora principal del treball i investigadora del Grup de Recerca en Farmacologia Integrada i Neurociència de Sistemes. En aquest sentit, **"la possibilitat d'inhibir l'acoblament del receptor de serotonina 2A a determinades proteïnes G s'ha proposat com a línia d'interès per al disseny d'un nou tipus de fàrmacs, denominats agonistes inversos, com a potencials eines enfront dels quadres psicòtics"**, ha indicat Rebeca Diez-Alarcia, primera co-signant de l'article, i investigadora a la UPV/EHU.

A més, en un model de ratolí dissenyat per simular els símptomes de l'esquizofrènia, aquests compostos tenien efectes conductuals específics en funció de quina proteïna G activaven. D'aquesta manera, fent servir tècniques farmacològiques i genètiques en ratolins, es va comprovar que una d'aquestes proteïnes G està implicada en els símptomes relacionats amb la psicosi i un altre tipus de proteïna G amb els dèficits cognitius.

La Dra. Robledo apunta que **"és la primera vegada que s'identifiquen dianes terapèutiques prometedores per a desenvolupar fàrmacs que actuïn i beneficiïn a un determinat perfil de pacient amb esquizofrènia"**. Malgrat que els compostos que s'han fet servir a l'estudi no són encara fàrmacs d'ús en humans, la Dra. Jana Selent destaca que **"aquest treball a múltiples escales desvela un pla per al disseny químic de futurs fàrmacs que abordin vies més específiques per a tractar l'esquizofrènia, evitant vies associades a efectes secundaris, la qual cosa és de gran rellevància per a un tractament més personalitzat"**.

El Dr. Daniel Berge, psiquiatre de l'Institut de Salut Mental de l'Hospital, que no ha participat en el treball, apunta que **"aquest estudi ajudarà a dissenyar fàrmacs més selectius per al tractament de l'esquizofrènia, que poden oferir millor tolerància i més alta precisió sobre els símptomes de la malaltia. Tot plegat afavoriria una millor adherència al tractament, que és una peça clau per a evitar recaigudes i aconseguir una millor qualitat de vida"**.

El treball ha estat finançat per ERANet NEURON amb fons europeus i fons públics competitiu d'Espanya, Alemanya i el Canadà.

#### **Article de referència**

Elk Kossatz, Rebeca Diez-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<sub>2A</sub> 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).

#### **Més informació**

Servei de Comunicació Hospital del Mar Research Institute/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 [mcalsina@researchmar.net](mailto:mcalsina@researchmar.net), David Collantes 600402785 [dcollantes@hospitaldelmar.cat](mailto:dcollantes@hospitaldelmar.cat)