

La síndrome de Down es relaciona per primera vegada amb fragments mòbils d'ADN, que es podrien frenar amb lamivudina

- IrsiCaixa i el Centre de Regulació Genòmica (CRG) identifiquen en models preclínic una desregulació de fragments mòbils d'ADN a la síndrome de Down. Aquesta desregulació podria estar relacionada amb canvis en l'expressió de gens implicats en processos neurodegeneratius.
- La lamivudina, un fàrmac antiretroviral contra el VIH, bloqueja l'expressió d'aquests fragments, tot restaurant la funció de gens crucials per a la funció neuronal.
- Publicat a *Frontiers in Aging Neuroscience*, l'estudi suggereix que el fàrmac podria millorar la neurocognició a la síndrome de Down i en malalties com l'Alzheimer, a més de frenar l'envelliment.

Barcelona, 25 de 2024. El nostre genoma conté **fragments d'ADN anomenats retrotransposons**, que tenen la capacitat de **moure's pel genoma i alterar l'expressió de gens**. Ara, un estudi realitzat per [IrsiCaixa](#) –centre impulsat conjuntament per la Fundació “la Caixa” i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya– i el Centre de Regulació Genòmica (CRG) demostra per primera vegada que aquests **retrotransposons s'expressen de manera anòmala a la síndrome de Down**. “Sabem que, en moure's, aquests fragments d'ADN poden alterar l'expressió de gens”, comenta [Alessandra Borgognone](#), investigadora sènior d'IrsiCaixa. L'equip ha identificat, en un model preclínic de la síndrome de Down, que **alguns gens relacionats amb el deteriorament neurològic estan sobreexpressats**, contribuint a la patologia associada a aquesta síndrome. Els resultats, [publicats a Frontiers in Aging Neuroscience](#), mostren que **l'administració de lamivudina, un antiretroviral contra el VIH, normalitza l'expressió d'alguns d'aquests gens**. Aquestes troballes concorden amb [estudis previs](#) on es va observar una millora en la memòria de reconeixement, la activitat motora i la ansietat de models preclínic després del tractament amb lamivudina.

La manera d'actuar dels retrotransposons és similar a la dels virus, però sense tenir capacitat infectiva. Aquests fragments d'ADN, igual que els virus, es poden copiar i inserir en noves regions del genoma, alterant l'expressió de gens. La lamivudina és un antiretroviral que, a més d'evitar la replicació del VIH, inhibeix aquest procés de “còpia i enganxa”, és a dir, el moviment dels retrotransposons. “Hem volgut estudiar si realment hi havia un increment en l'activitat dels retrotransposons a la síndrome de Down, i veure què passava si impediem la seva activitat”, comenta [Aleix Elizalde-Torrent](#), investigador sènior d'IrsiCaixa.

Retrotransposons i gens desregulats que podrien normalitzar-se amb la lamivudina

L'equip investigador va analitzar l'expressió gènica en teixits cerebrals de models preclínic de síndrome de Down i va trobar que molts d'aquests **fragments d'ADN mòbils estan sobreexpressats en comparació amb ratolins normals**. Així mateix, es va identificar una desregulació de nombrosos gens crucials per a la funció neuronal, especialment en els cromosomes 16 i 17 del ratolí, equivalent al cromosoma 21 humà, alterat a la síndrome de Down. “Fins ara, no s'havia demostrat que aquests retrotransposons estaven alterats a la síndrome de Down, obrint noves possibilitats de tractament amb lamivudina”, assenyala Mara Dierssen,

investigadora del Centre de Regulació Genòmica. Els resultats, de fet, van en línia amb el que comenta Dierssen, ja que **els ratolins que van rebre lamivudina van recuperar la correcta expressió d'alguns dels gens alterats** al model murí de síndrome de Down.

Extensió del potencial de la lamivudina a altres malalties

Les persones amb síndrome de Down solen envellir prematurament i moltes desenvolupen característiques semblants a l'Alzheimer a partir dels 40 anys. Els resultats indiquen una sobreexpressió de gens com l'*App*, *Ets2* i *Olig2*, relacionats amb el desenvolupament d'Alzheimer, la mort cel·lular i defectes en el desenvolupament neuronal, respectivament. "Això suggereix que **la lamivudina no només té potencial en el tractament de la síndrome de Down, sinó que també podria frenar la progressió de l'Alzheimer i prevenir l'envelliment**", afirma [Bonaventura Clotet](#), director d'IrsiCaixa. Tot i que cal més investigació per comprendre plenament com els retrotransposons afecten l'expressió gènica a la síndrome de Down, aquests resultats ressalten el seu paper crucial i el prometedor futur de la lamivudina en el tractament de malalties neurològiques, així com en l'envelliment.

L'equip multicèntric constituït per la Fundació Pasqual Maragall, el Centre de Regulació Genòmica, la Unitat d'Alzheimer del Servei de Neurologia de Can Ruti i IrsiCaixa seguiran aquesta línia de treball i duran a terme un estudi en humans que pateixen estadis molt inicials d'Alzheimer. Amb aquest estudi es podran avaluar marcadors presents al plasma i a les cèl·lules per predir i analitzar la resposta al tractament.

Més informació i entrevistes

Comunicació IrsiCaixa

Rita Casas | Elena Lapaz

Tel. 93 465 63 74. Ext. 221

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