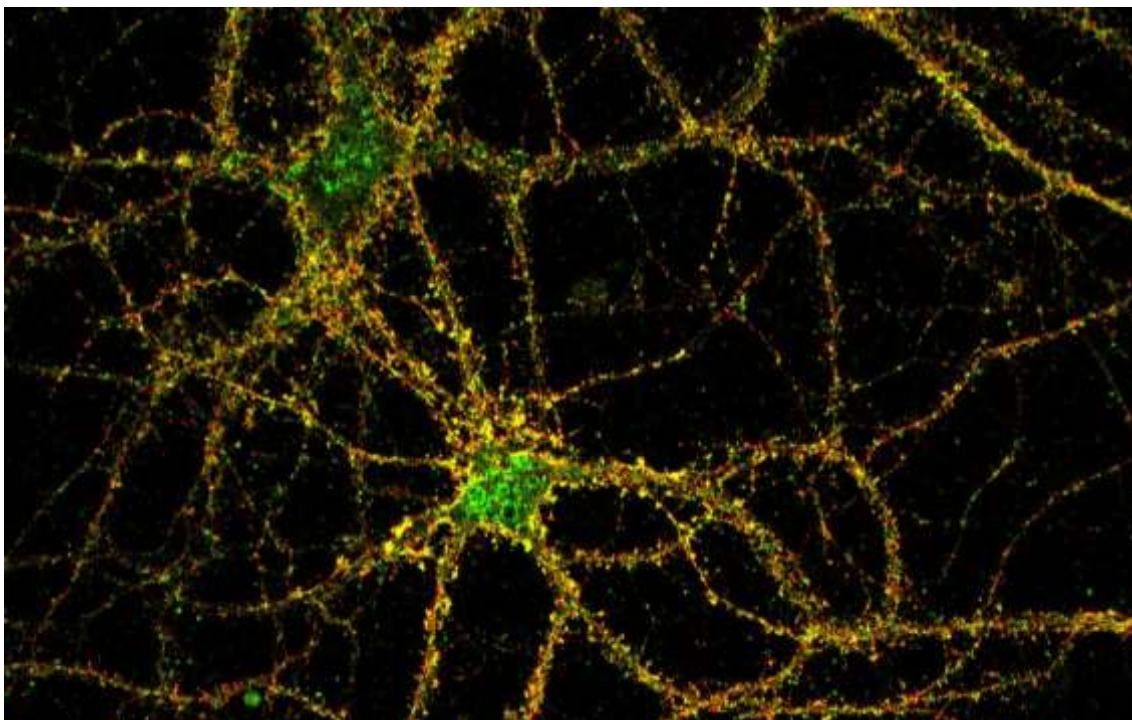


Madrid, miércoles 6 de noviembre de 2024

Encuentran una nueva diana terapéutica para las alteraciones psiquiátricas en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C

- Un estudio del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa destaca el papel de un receptor neuronal en esta enfermedad rara que causa graves trastornos neurológicos y está relacionada con la acumulación de colesterol en las neuronas
- El aumento de colesterol provoca cambios en un receptor neuronal cuyo bloqueo con el fármaco CTEP se ha visto que disminuye las alteraciones psiquiátricas en ratones



Neuronas de ratón modelo para la enfermedad Niemann Pick tipo C teñidas para el receptor metabotrópico total en verde o en superficie en rojo / Ana Toledano-Zaragoza

Un trabajo liderado por el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa ([CBM-CSIC-UAM](#)), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad

Autónoma de Madrid (UAM), ha estudiado la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), una enfermedad rara que causa graves trastornos neurológicos y está relacionada con la acumulación de colesterol en las neuronas. Los resultados de la investigación, que se publica en la revista [Cell Death & Disease](#), demuestran el papel de un receptor en el aumento de colesterol neuronal, lo que contribuye a entender el trastorno psiquiátrico asociado a la enfermedad y abre nuevas perspectivas terapéuticas para su tratamiento.

Las enfermedades de Niemann Pick son un grupo de enfermedades genéticas raras relacionadas con la acumulación de lípidos o grasas en los lisosomas, unos orgánulos celulares que actúan como centros de reciclaje, digiriendo moléculas complejas y desechando material no deseado. En concreto, la NPC está causada por mutaciones en la proteína lisosomal que transporta colesterol, llamada NPC1. La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva, de modo que tanto el padre como la madre portan una copia mutada del gen, y provoca la acumulación de colesterol en los lisosomas dando lugar, principalmente, a problemas neurológicos.

Los síntomas de este trastorno varían dependiendo de la edad de aparición (infantil, juvenil o adulta) e incluyen problemas motores y cognitivos, ataxia, convulsiones y alteraciones psiquiátricas que pueden derivar en psicosis y demencia. Las alteraciones psiquiátricas se relacionan con problemas en las conexiones entre las neuronas, o sinapsis, puesto que éstas controlan tanto la cognición (memoria, aprendizaje, etc.) como las emociones y el comportamiento. “No se conocen los mecanismos moleculares que causan estos síntomas, aunque sí se ha demostrado que la proteína NPC1 puede influir en procesos de memoria y plasticidad sináptica”, explica **Ana Toledano-Zaragoza**, investigadora del CBM y primera autora del estudio.

Un receptor clave

Este trabajo se ha centrado en estudiar el receptor metabotrópico de glutamato, una proteína que también participa en eventos de plasticidad sináptica y cuyas alteraciones se han asociado a diferentes patologías psiquiátricas. “La distribución celular de este receptor es clave para su correcto funcionamiento”, apunta **María Dolores Ledesma**, también científica del CBM y autora principal de la investigación. “Puede localizarse tanto en el interior de las células como en su membrana plasmática, donde se une a regiones enriquecidas de colesterol, lo que sugiere que la cantidad de este lípido puede ser importante para su función”, añade.

El equipo investigador observó que, en las neuronas deficientes en NPC1, el exceso de colesterol atrapa al receptor en los lisosomas, reduciendo, por tanto, sus niveles en la membrana plasmática. “Hemos visto que el receptor es funcional cuando está en los lisosomas, por lo que su acumulación conduce a una sobre activación aberrante”, señala **Violeta Enríquez Zarralanga**, investigadora del CBM y también primera autora del estudio.

Los resultados indican que el tratamiento oral con el fármaco CTEP, que bloquea al receptor metabotrópico de glutamato, reduce su actividad en los lisosomas y disminuye las alteraciones psiquiátricas en ratones modelo para la enfermedad de Niemann Pick tipo C.

El trabajo también muestra la acumulación del receptor en neuronas de pacientes de la enfermedad, por lo que estos resultados proporcionan una nueva estrategia de tratamiento para los síntomas psiquiátricos que presentan.

Toledano-Zaragoza, A., Enriquez-Zarralanga, V., Naya-Forcano, S., Briz, V., Alfaro-Ruiz, R., Parra-Martínez, M., Mitroi, D. N., Luján, R., Esteban, J. A., & Ledesma, M. D. **Enhanced mGluR5 intracellular activity causes psychiatric alterations in Niemann Pick type C disease.** *Cell death & disease*. DOI: [10.1038/s41419-024-07158-8](https://doi.org/10.1038/s41419-024-07158-8)

CBM-CSIC-UAM Comunicación

comunicacion@csic.es