

Efecto de la inhibición de vías de síntesis de ceramidas en un modelo murino de la Enfermedad de Alzheimer.

Bellotto M. 1,2, Bentivegna M.1,2, González Pérez N.1,2, Presa J. 1,2, Pomilio C. 1,2, Saravia F.1,2, Beauquis J. 1,2

(1) Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), Buenos Aires, Argentina. (2) Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA.

Contacto: *melinabellotto@gmail.com*

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia a nivel mundial. Entre las características más importantes de la enfermedad se encuentran el depósito intracerebral de β amiloide y ovillos intraneuronales de la proteína Tau. Hipotetizamos que las ceramidas, mediadores lipídicos inflamatorios, tienen un rol en la amplificación y la propagación del proceso neurodegenerativo y de la reactividad glial presentes en la EA través de la regulación de la producción de vesículas extracelulares. Se propuso como objetivo evaluar los efectos de la inhibición de dos vías de síntesis de ceramidas sobre el desarrollo de la patología en el modelo transgénico murino de EA PDAPPJ20. Se inhibió farmacológicamente la vía de síntesis de novo, mediada por la Serin-palmitoil transferasa (SPT), y la vía de síntesis mediada por la esfingomielinasa neutra 2 (nSMasa2), esta última involucrada en la síntesis de exosomas independiente de ESCRT. En los experimentos in vivo se trataron ratones hembra PDAPPJ20 de 8 meses con inhibidores de vía de síntesis de ceramidas Myriocin (inh. SPT; 0,3 mg/Kg) y GW4869 (Inh. nSMasa2; 1,25 mg/Kg) por vía i.p.. Los ratones tratados con Myr tendieron a exacerbar el fenotipo comportamental transgénico en las pruebas de Open Field y Barnes Maze. Se analizó el contenido de placas amiloides por tinción con Rojo Congo y se encontró que los ratones Myr tenían mayor cantidad de placas en la región del hilio ($p < 0,01$) y un mayor tamaño de placas en el stratum radiatum ($p < 0,01$) que los inyectados con vehículo. Los resultados del experimento con Myriocin indican que la inhibición de la vía de síntesis mediada por la SPT podría generar la aceleración de la progresión de la enfermedad, quedando pendiente la finalización de los experimentos con GW4869 y la realización de ensayos in vitro que permitan determinar el rol de las EVs en este modelo.