

# Desarrollo teórico de una terapia combinada para la enfermedad de Tay Sachs.

Ainhoa Botella Cayuelas<sup>a</sup>, Tania Galán Díez<sup>b</sup>, Alejandro Sánchez Juan<sup>c</sup>, Marina Tapias Martín<sup>d</sup>, Paula Villatoro González<sup>e</sup>

Universidad de Alcalá. Unidad de Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Biología de Sistemas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Campus universitario. 28871 Alcalá de Henares (Madrid).

a. ainhoabotellacayuelas@gmail.com b. taniagalandez@gmail.com c. alexsanchez-26@hotmail.com d. marinatm2007@gmail.com e. paulavg45@gmail.com

VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** Enfermedad de Tay-Sachs; Biosíntesis de gangliósidos; B4GALNT1; GM2; Terapia combinada; Nanopartículas; L-Arginina

## Resumen

La enfermedad de Tay-Sachs, también denominada deficiencia de hexosaminidasa A o gangliosidosis GM2, es un trastorno genético con herencia autosómica recesiva causado por una mutación de falta de función en el gen HEXA. Este gen codifica para la subunidad  $\alpha$  de la hexoaminidasa A, enzima con localización lisosomal necesaria para la degradación de gangliósidos GM2. Su falta de actividad o de función da lugar a un exceso de lípidos en las membranas plasmáticas de las células nerviosas en cerebro. Este exceso provoca un aumento de la permeabilidad del lisosoma y mal funcio, además se produce un aumento en el número de autofagosomas, ya que hay una actividad irregular en el proceso de autofagia y la vía mTOR. Todo esto conducirá a una neurodegeneración muy grave que causará problemas físicos y mentales dando lugar a tres formas de la enfermedad, que ordenadas de mayor a menor severidad y mortalidad son: infantil, juvenil y adulta. Mientras que los adultos pueden vivir una vida larga y normal con el tratamiento adecuado, los jóvenes y niños poseen síntomas más graves y mueren a los pocos años. El tratamiento actual se enfoca en aliviar los síntomas y compensar las discapacidades y, aunque pueden administrarse antiepilépticos, no existe un tratamiento efectivo para esta enfermedad. Se ha intentado terapia de reemplazo de la falta de enzima, así como reducir el almacenamiento de gangliósido con fármacos sin éxito todavía. Además, se han investigado tratamientos que inhiban la síntesis de gangliósidos. El miglustat es uno de ellos, que inhibe la biosíntesis en los primeros pasos y es utilizado para la enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Gaucher. Sin embargo, no se demostró mejoría neurológica en pacientes con enfermedad de Tay Sachs. Nuestro proyecto se centrará en el tratamiento de Tay-Sachs gracias a una terapia combinada donde integraremos dos distintas moléculas, teniendo como objetivo la disminución global de gangliósidos en cerebro y mejora de la función cognitiva normal de los pacientes. Por una parte, tratamiento vehiculizado de un inhibidor de la enzima  $\beta$ -1,4-N-acetilgalactosamina transferasa 1 con nanopartículas poliméricas, la cuál no se ha estudiado y que se espera, genere una disminución de la síntesis de gangliósidos. Y por otra parte, una suplementación oral del aminoácido L-Arginina la cuál ayudará con el aumento de la degradación de los gangliósidos ya preformados y acumulados.

**Cita:** Botella Cayuelas, Ainhoa; Galán Díez, Tania; Sánchez Juan, Alejandro; Tapias Martín, Marina; Villatoro González, Paula (2022) Desarrollo teórico de una terapia combinada para la enfermedad de Tay Sachs. Actas del VII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022. 14 a 18 de marzo, 2022. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 11 (1): e202203e01. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202203e01](http://www3.uah.es/dianas/e202203e01) <http://www3.uah.es/dianas?e202203e01>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Botella-Cayuelas A, Galán-Díez T, Sánchez-Juan A, Tapias-Martín M, Villatoro-González P. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>