

Una investigación del IBiS identifica una nueva diana para el tratamiento del Alzheimer

- El estudio demuestra que la actividad de la enzima PHD3 en microglía activa una respuesta dañina en las células inmune del cerebro y que su eliminación genética retrasa la progresión de modelos de enfermedad de Alzheimer.
- La identificación de una nueva diana terapéutica puede llevar a la utilización de fármacos ya aprobados para otras patologías en ensayos en animales y, si efectivos, a los pacientes.

Sevilla, 29 de mayo de 2025

Miembros del equipo investigador del grupo “Mecanismos de mantenimiento neuronal” del Instituto de Biomedicina de Sevilla –IBiS–, han publicado un estudio donde se demuestra por primera vez la relación entre los niveles de PHD3 y la expresión de la respuesta a interferón tipo I en la microglía. Esta respuesta es dañina y acelera la patología de Alzheimer. El trabajo, publicado en la revista *Science Advances*, ha sido liderado por el Dr. **Alberto Pascual Bravo** (CSIC/CIBERNED), la Dra. **Alicia E. Rosales Nieves** (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Sevilla), el Dr. **Manuel Sánchez García** (actualmente en la Universidad de Edimburgo), la Dra. **Nieves Lara Ureña** (actualmente en CABIMER) y la Dra. **Rosana March-Díaz** (Actualmente en el servicio de genómica en el IBiS).

El estudio sugiere que la microglía desarrolla con el tiempo una respuesta dañina contra el propio tejido debido al estrés por falta de oxígeno que sufren durante el desarrollo de la patología, lo que complementa estudios previos del grupo, que habían descrito que las placas seniles características de la enfermedad de Alzheimer carecen de vasos sanguíneos (Álvarez-Vergara *et al.*, *Nat. Commun.* 2021 – <https://www.nature.com/articles/s41467-021-23337-z> –), provocando una respuesta por niveles bajos de oxígeno en la microglía (March-Diaz *et al.*, *Nat. Aging* 2021 – <https://www.nature.com/articles/s43587-021-00054-2> –).

Microglía y enfermedad de Alzheimer

La formación y el manejo de memorias es fundamental para la correcta función del cerebro. La enfermedad de Alzheimer interrumpe el correcto manejo de las memorias provocando de manera progresiva la incapacidad para desarrollar una vida plena. Estudios genéticos previos han determinado que la actividad del sistema inmune innato cerebral, la microglía, está relacionada con distintas enfermedades del sistema nervioso y en particular con la enfermedad de Alzheimer. Entre las actividades de la microglía que pueden contribuir al deterioro cerebral, en los últimos años ha cobrado importancia la activación de la vía de interferón tipo I, que se asocia con aumento del deterioro cognitivo.

Relevancia

En el presente trabajo se ha abordado el estudio de la contribución de PHD3, una enzima que se acumula en células con niveles bajos de oxígeno, a la producción de señales mediadas por interferón tipo I. El trabajo ha puesto de manifiesto que la eliminación de la expresión de PHD3 evita la expresión de esta respuesta, disminuye los daños asociados a la patología de Alzheimer y mejora los defectos cognitivos observados en modelos de ratón de la enfermedad.

El estudio va un paso más allá y señala a la proteína FOXO3 como responsable de mantener la respuesta a interferón tipo I inhibida, actuando como un represor transcripcional. De manera interesante, un estudio desarrollado recientemente en EE.UU. había propuesto un papel de esta proteína en el transcurso de la enfermedad basado en estudios post-mortem de un gran número de casos de Alzheimer (Sun et al., Cell, 2023 -<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867423009716>-). Este nuevo estudio sitúa el papel de FOXO3 dentro de la microglía y revela nuevas posibilidades terapéuticas, inhibiendo PHD3.

Por tanto, este estudio define nuevas dianas terapéuticas y su mecanismo de acción para la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, los resultados pueden tener consecuencias en como interpretamos la neuroinflamación subyacente a los procesos de neurodegeneración, y como la actividad de la microglía podría ser controlada en dichos procesos. La validación de medicamentos diseñados para inhibir PHD3 será objeto de estudios posteriores.

Referencia: [Inactivation of the PHD3-FOXO3 axis blunts the type I interferon response in microglia and ameliorates Alzheimer's disease progression](https://doi.org/10.1126/sciadv.adu2244)

<https://doi.org/10.1126/sciadv.adu2244>

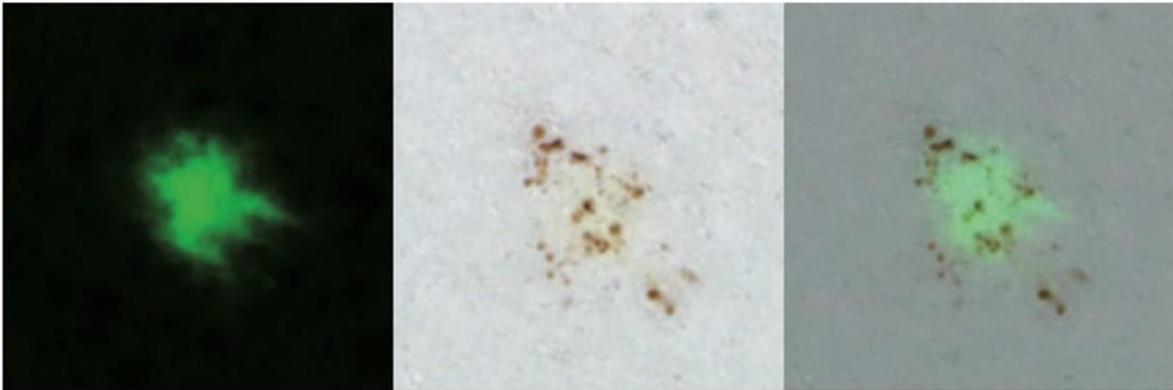


Imagen 1: Las células del sistema inmunitario del cerebro pueden alterar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

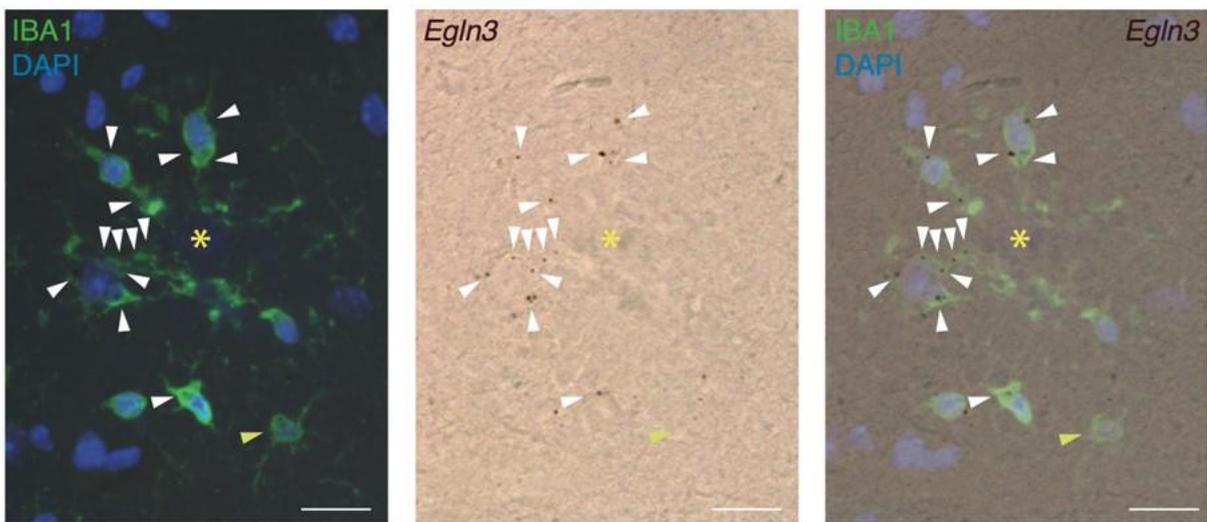


Imagen 2: Alrededor de las placas de Alzheimer (asterisco amarillo), las células de microglía (verde) expresan altos niveles de PHD3 (marrón, codificado por el gen EglN3).

Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El IBiS lo forman 42 grupos consolidados y 41 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El **IBiS** depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación; la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Y está gestionado por la Fundación para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero
Unidad de comunicación | UCC+i
Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
Tel 682730351
Email: comunicacion-ibis@us.es