

# Una enzima del metabolismo lipídico se revela como nueva vía para elevar los niveles de la proteína clave en la Atrofia Muscular Espinal

## Un estudio interdisciplinario de la Universidad Pablo de Olavide, la Universitat de Lleida y la IRBLleida avanza en el conocimiento de una grave enfermedad rara y propone un fármaco ya existente como terapia

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es considerada como una enfermedad rara. Aunque afecta a uno de cada ocho mil nacimientos, una de cada cuarenta personas es portadora y tiene la tasa de mortalidad más alta de todas las enfermedades hereditarias. Afecta principalmente a las motoneuronas, que son los 'cables' que llevan el mensaje a los músculos porque se muevan. A nivel molecular, el AME se produce por falta de una proteína llamada SMN, codificada por dos genes: SMN1 (el cual falta en la mayoría de pacientes) y SMN2 (que produce solo un 10% de proteína completa); esta enfermedad neurodegenerativa tiene actualmente tratamientos que están entre los más innovadores y caros del mundo, pero que no consiguen todavía curarla, especialmente en el caso de adultos.



El grupo de investigación Unidad de Señalización Neuronal del Instituto de Investigación Biomédica de Lleida

Un equipo liderado por Antonio Pérez Pulido y Manuel Muñoz, investigadores de la Universidad Pablo de Olavide, y [Rosa Maria Soler](#), de la Universitat de Lleida y responsable del grupo de investigación [Unidad de Señalización Neuronal](#) del Instituto de Investigación Biomédica de Lleida, ha identificado una diana biológica para combatir la Atrofia Muscular Espinal: el esfingomielinasa ácida (ASM), una enzima implicada en el metabolismo de los lípidos del sistema nervioso. Al bloquear su actividad, aumenta la cantidad de SMN, puesto que la falta de esta proteína provoca la enfermedad. El hallazgo conecta por primera vez el AME con los esfingolípidos -grasas esenciales en la membrana de las células y para la coordinación de 'mensajes', sobre todo en el sistema nervioso- y abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas basadas en fármacos ya existentes. El trabajo ha sido publicado en la revista científica [Biomedicine & Pharmacotherapy](#).

El equipo investigador combinó el análisis de grandes cantidades de datos con experimentos en modelos animales para descubrir nuevas pistas sobre la atrofia muscular espinal (AME). Primero, exploraron enormes bases de datos públicas que recogen información sobre qué nada se activan o se apagan en diferentes condiciones. Este análisis reveló que bloquear una enzima denominada esfingomielinasa ácida podría aumentar los niveles de la proteína SMN, clave para el buen funcionamiento de las neuronas motoras. Después, pusieron a prueba esta idea en un organismo sencillo, el gusano *Caenorhabditis elegans*. Al apagar el gen equivalente a esta enzima, observaron que los niveles de SMN también aumentaban. Finalmente, quisieron comprobar si pasaba el mismo en un contexto más próximo a los pacientes. Por eso, utilizaron motoneuronas humanas derivadas de células de personas con AME. Los resultados fueron prometedores: al bloquear la enzima, las neuronas producían más SMN y mostraban menos signos iniciales de daño. Además, el equipo vio que las células de los pacientes ya presentaban de base niveles altos de esta enzima, y que tratarlas con los fármacos adecuados ayudaba a reducirlos.

Los descubrimientos de esta investigación, llevada a cabo en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD, centro mixto de la UPO, el CSIC y la Junta de Andalucía) y en el Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLleida), son de gran relevancia, para identificar un nuevo uso terapéutico de fármacos y porque es la primera vez que se asocia el metabolismo de esfingolípidos con la Atrofia Muscular Espinal. Este proceso biológico ya había sido relacionado antes con otras enfermedades neuronales como la Esclerosis Múltiple, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, el Alzheimer o el Parkinson.

Además, el trabajo ha permitido relacionar el AME con otra enfermedad muy similar, la Epilepsia Mioclónica Progresiva, en la cual está mutada la enzima que realiza el paso contrario a la ASM y hace que se acumule en la célula un esfingolípido que puede llegar a ser tóxico, la ceramida. Y, precisamente, los niveles altos de ASM darían lugar a la misma acumulación de ceramida. Todo esto propone a este esfingolípido, el cual puede medirse en sangre, como biomarcador de la progresión de la enfermedad y de sus tratamientos presentes y futuros.

La investigación cuenta con el apoyo y la financiación de las asociaciones [GaliciAME](#) y [Lo ando de Elena](#) y de la [Fundación Atrofia Muscular Espinal](#) (FundAME) que han hecho posible hacer este paso en el conocimiento de la enfermedad y establecer las bases para futuros avances.

Font: [IRBLleida](#)

Artículo: Brokate-\*Llanos AM, Beltran M, Garzón A, Garcera A, Miralles MP, Celma-Noes F, Campoy-López A, Soler RM, Muñoz MJ, Pérez-Pulido AYT. (2025). Inhibition of acid sphingomyelinase increases SMN levels and connects sphingolipid metabolism to Spinal Muscular Atrophy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 192:118610. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118610>