

Identificación de nuevos mecanismos asociados con la neurodegeneración en la enfermedad rara de Batten

La enfermedad de Batten es una enfermedad hereditaria mortal que afecta al sistema nervioso y que comienza en la niñez

Expertos en estudios *in vivo* de enfermedades del sistema nervioso central de CIC biomaGUNE aportan su experiencia al estudio de esta enfermedad

Donostia, 25 de febrero de 2022. CIC biomaGUNE ha participado en la identificación de nuevos mecanismos asociados con la neurodegeneración en la enfermedad rara de Batten que acaban de ser publicados por *Nature Communications*. Se trata de una investigación liderada por la Universidad de Salamanca, en la que estudian los mecanismos moleculares e identifican posibles dianas terapéuticas con las que tratar de aliviar los síntomas de una enfermedad infantil llamada lipofuscinosis neuronal ceroida.

Más de mil afectados en Europa padecen esta enfermedad que causa trastornos genéticos debilitantes, sobre todo en niños que sufren demencia progresiva y deterioro motor. “Esta enfermedad rara hereditaria consiste en la acumulación de un material anormal llamado lipofuscina en el cerebro. Se piensa que es causada por problemas con la capacidad del cerebro para eliminar y reciclar proteínas”, explica el profesor Ikerbasque de CIC biomaGUNE Pedro Ramos Cabrer.

CIC biomaGUNE ha ayudado a probar las hipótesis de trabajo planteadas en estudios con células *in vitro* por investigadores de la Universidad de Salamanca, en modelos *in vivo* mediante técnicas de imagen. El CIC biomaGUNE es uno de los centros de imagen molecular más avanzados de Europa (es nodo principal de la Infraestructura Científico Técnica Singular, ICTS, [RedIB](#)), y ha aportado sus instalaciones y la experiencia y capacidades que tienen sus investigadores en el diseño y realización de estudios *in vivo* en modelos animales de enfermedades del sistema nervioso central. En ese sentido, el investigador de CIC biomaGUNE Jordi Llop diseñó y llevó a cabo estudios de imagen PET en un modelo animal de la enfermedad de Batten, y el profesor Ikerbasque Pedro Ramos diseñó y llevó a cabo estudios de Resonancia Magnética (imagen y espectroscopia) en esos mismos animales, demostrando la hipótesis de trabajo en modelos *in vivo*.

Mitocondrias disfuncionales y glucolisis

Este trabajo ha permitido identificar cómo en las neuronas de un modelo genético de ratón para esta enfermedad se produce “la acumulación de mitocondrias disfuncionales y se observa un incremento aberrante de la proteína glucolítica PFKFB3”, informa el catedrático de la Universidad de Salamanca y líder de la investigación, el Prof. Bolaños. Se trata de un factor que tiene consecuencias para el normal metabolismo de esas células, y causa graves alteraciones metabólicas responsables de la degeneración neuronal. Los investigadores han observado, además, que la inhibición farmacológica de la actividad de esta proteína en este modelo de ratón

es capaz de rescatar una buena parte de los marcadores típicos de la enfermedad, lo que abre vías para iniciar una nueva línea de investigación.

Una característica de esta enfermedad es la pérdida de autofagia, un proceso que tiene lugar dentro de las células para eliminar macromoléculas y orgánulos dañados. Partiendo de esta premisa, los científicos estudiaron la posible influencia del daño autofágico en la maquinaria celular encargada del metabolismo energético del cerebro en la enfermedad de Batten.

Así, han podido resolver que las mitocondrias —responsables de la obtención de la mayor parte de la energía necesaria para las funciones fisiológicas— se acumulan abundantemente en las neuronas de los ratones modelo, presentan un tamaño desproporcionado y son disfuncionales, lo que las desprovee de su principal fuente de energía. Este hecho ya de por sí mismo podría explicar “la degeneración neuronal en esta enfermedad”, apuntan. Además, los investigadores observaron que como consecuencia de la disfunción mitocondrial las neuronas reactivan una vía alternativa de obtención de energía: la glucólisis.

Así, el estudio muestra cómo gracias a la glucólisis las células pueden normalmente obtener casi toda la energía que necesitan e identifica el mecanismo molecular que conecta la disfunción mitocondrial con el incremento de la glucólisis. Al respecto, el catedrático resalta que “el incremento de la glucólisis producido reprograma el resto del metabolismo intracelular desde otras vías metabólicas esenciales”, lo que tiene consecuencias para el normal metabolismo de estas células y “causa graves alteraciones metabólicas responsables de la degeneración neuronal”.

El trabajo centró su fase posterior en el abordaje farmacológico, y el resultado del tratamiento aplicado mostró que la mayoría de los biomarcadores de la enfermedad se revirtieron en el modelo de ratón. En la actualidad, la estrategia está pendiente de implementarse en un ensayo clínico, para lo que debe, previamente, contrastar su eficacia en al menos dos modelos más de la enfermedad.

Sobre CIC biomaGUNE

El Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales, CIC biomaGUNE, miembro de la Basque Research and Technology Alliance ([BRTA](#)), lleva a cabo investigación de vanguardia en la interfaz entre la Química, la Biología y la Física con especial atención en el estudio de las propiedades de las nanoestructuras biológicas a escala molecular y sus aplicaciones biomédicas. Reconocido en 2018 como Unidad de Excelencia “María de Maeztu” por cumplir con requisitos de excelencia, que se caracterizan por un alto impacto y nivel de competitividad en su campo de actividad, en el escenario científico mundial.

Referencia bibliográfica

Irene Lopez-Fabuel, Marina Garcia-Macia, Costantina Buondelmonte, Olga Burmistrova, Nicolo Bonora, Paula Alonso-Batan, Brenda Morant-Ferrando, Carlos Vicente-Gutierrez, Daniel Jimenez-Blasco, Ruben Quintana-Cabrera, Emilio Fernandez, Jordi Llop, Pedro Ramos-Cabrer, Aseel Sharaireh, Marta Guevara-Ferrer, Lorna Fitzpatrick, Christopher D. Thomson, Tristan R. McKay, Stephan Storch, Diego L. Medina, Sara E. Mole, Peter O. Fedichev, Angeles Almeida & Juan P. Bolaños

Aberrant upregulation of the glycolytic enzyme PFKFB3 in CLN7 neuronal ceroid lipofuscinosis

Nature Communications (2022).

DOI: [10.1038/s41467-022-28191-1](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28191-1)