



## &gt; SALAMANCA

# Explicar una dolencia rara desde la glucosa

Científicos salmantinos logran avances contra la enfermedad de Batten / Detectan un mecanismo que degrada las neuronas y propone una estrategia farmacológica para evitarlo. Por **E. Lera**

**C**risis epilépticas, deterioro psicomotor progresivo, degeneración retiniana que conduce a ceguera y acumulación en las neuronas de un material de almacenamiento autofluorescente llamado lipofuscina. Cuatro características clínicas que tienen en común las personas que sufren la enfermedad de Batten, incurable y, por desgracia, que conduce a una muerte prematura en la adolescencia o en la veintena.

La función molecular precisa de las proteínas que se encuentran alteradas en esta dolencia se desconoce, lo que dificulta la identificación de posibles dianas terapéuticas y, por lo tanto, de estrategias terapéuticas. Este grupo de 13 trastornos neurodegenerativos monogénicos, limitantes de la vida, afecta a niños y adultos con una tasa de incidencia que oscila entre 1 cada 14.000 y 1 cada 67.000 personas en todo el mundo.

Un equipo de científicos pertenecientes al Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG, centro mixto de la Universidad de Salamanca y CSIC) y al Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) ha logrado un importante avance al explicar un mecanismo que degrada las neuronas y propone una estrategia farmacológica para evitarlo. El trabajo, que ha sido publicado en *Nature Communications*, se ha desarrollado en un modelo de ratón, pero abre la puerta a futuros ensayos clínicos.

En concreto, este grupo liderado por el catedrático Juan Pedro Bolaños se ha centrado en el tipo CLN7, dado que existe un excelente modelo genético en ratón (CLN7-KO) que recrea de manera muy fiel muchos de los rasgos patológicos de los pacientes que sufren este desorden. «Encontramos que las mitocondrias, esto es, los orgánulos que se encargan de obtener la inmensa mayoría de la energía necesaria para las funciones fisiológicas se acumulan abundantemente en el interior de los denominados autofagolisosomas de las neuronas en los ratones CLN7-KO», explica.

Además, observaron que estas mitocondrias tienen un tamaño desproporcionado y son disfuncionales, lo que quería decir que las neuronas debían estar desprovistas de su principal fuente de energía. Si bien este hecho podría explicar por sí mismo la degeneración neuronal, se dieron cuenta de que estas células estaban reactivando una vía metabólica alternativa para obtener la energía: la glucólisis, que no necesita de las mitocondrias. Es más, identificaron el mecanismo molecular que establece la conexión entre la disfunción



El catedrático Juan Pedro Bolaños en las instalaciones de la Universidad de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

ción mitocondrial y el incremento de la glucólisis.

Pero ahí no se quedaron, el equipo de Bolaños fue más allá y analizaron una reestructuración de la llamada cadena respiratoria mitocondrial, la maquinaria que en las mitocondrias ejecuta la obtención de energía. «Esta reorganización produce abundantes especies reactivas derivadas del oxígeno, las cuales activaban una serie de señales moleculares capaces de producir la acumulación aberrante de una proteína: la enzima glucolítica PFKFB3».

Para comprender el grado de innovación de este avance, en su opinión, hay que conocer que, a diferencia de la mayoría de las células del organismo, las neuronas disponen de escasa glucosa –esto es, el compuesto precursor de la glucólisis y de otras vías encargadas de metabolizar la glucosa–. De hecho, apunta que el gran incremento de la glucólisis producido por el cúmulo de PFKFB3 que observan en las neuronas *reprograma* el resto del metabolismo intracelular de la glucosa. «Es esta *reprogramación* metabólica la que propaga el daño neuronal, lo que nos indujo a pen-

sar que quizás podríamos detener la propagación del daño neuronal si fuéramos capaces de inhibir o ralentizar la glucólisis», sostiene el catedrático de la Universidad de Salamanca.

Este equipo vio que el aumento de la glucólisis en las neuronas de este modelo de ratón de la enfermedad de Batten se debía, en su mayoría, a la actividad de la enzima PFKFB3, que habían encontrado incrementada; por lo tanto, comenta que, si fueran capaces de inhibir la actividad de la enzima PFKFB3, quizá podrían conseguir detener la reprogramación metabólica y ralentizar así la neurodegeneración en el modelo de ratón CLN7-KO.

La ventaja de este abordaje es que ya conocían un compuesto, llamado AZ67, con el cual llevan tiempo trabajando en su laboratorio, que es capaz de inhibir de forma muy potente y selectiva la PFKFB3. Es decir, disponían de las herramientas para ensayar su hipótesis con un animal de experimentación, esto es, para iniciar un ensayo preclínico. Así, decidieron administrar a los ratones CLN7-KO el compuesto AZ67, tras haber rea-

lizado lógicamente las pruebas preliminares de tipo farmacocinético para elegir la dosis y régimen de tratamiento adecuados. Los resultados obtenidos fueron, tal y como expone Bolaños, que la mayoría de los biomarcadores de la enfermedad se revirtieron en los ratones CLN7-KO que recibieron AZ67, no los que recibieron el vehículo (controles).

Con esta información, sugiere se debería intentar probar una estrategia farmacológica basada en la inhibición de la enzima PFKFB3 y de otras enzimas encargadas de *reprogramar* metabólicamente las neuronas en la enfermedad de Batten. Lamentablemente, agrega, ni el compuesto AZ67 ni ninguno de los inhibidores de la PFKFB3 conocidos están aún aprobados por las agencias de medicamentos. Por lo tanto, no se sabe ni tan siquiera si son compuestos seguros en humanos. Para conocerlo sería necesario iniciar un ensayo clínico, lo cual solo tendrá lugar después de haber demostrado su eficacia en al menos dos modelos más de esta dolencia.

El hilo del que tiró este grupo salmantino es una característica de

esta enfermedad que es la pérdida de autofagia. «La autofagia es un proceso que tiene lugar dentro de las células que se encarga de eliminar macromoléculas y orgánulos dañados, lo que podría considerarse un sistema celular de reciclado. Así, basándonos en esta característica de la enfermedad, pensamos que la pérdida de autofagia podría afectar a la regeneración de mitocondrias, esto es, la principal fábrica de energía de las neuronas. Esto fue lo que nos permitió proponer el estudio del metabolismo energético de las neuronas en esta enfermedad».

En estos momentos, avanza el catedrático de la Universidad de Salamanca, están constituyendo un nuevo consorcio europeo para encontrar financiación que les permita investigar la eficacia de la inhibición de la enzima PFKFB3 no solo en el modelo CLN7, sino también en otros dos modelos en ratón de la enfermedad de Batten: CLN3 y CLN6. «Solo en el caso de que demos eficacia en los tres modelos de ratón de esta enfermedad, estaremos en condiciones de iniciar los trámites necesarios para un futuro ensayo clínico», insiste.