

## Descubren una posible diana terapéutica para frenar la degeneración neuronal en la enfermedad de Batten

- Un equipo de CIBERFES en la Universidad de Salamanca describe que la acumulación de mitocondrias disfuncionales en las neuronas de ratones afectados por este trastorno se asocia a graves alteraciones metabólicas en estas células y se relaciona con la neurodegeneración
- La investigación, que acaba de publicarse en *Nature Communications*, demostró que la acumulación de la proteína PFKFB3 es un posible mecanismo en este proceso neurodegenerativo y que la inhibición de esta enzima glucolítica permitiría revertir la enfermedad

**Salamanca, 3 de marzo de 2022.-** La acumulación de mitocondrias disfuncionales en las neuronas de pacientes afectados por la enfermedad de Batten desencadena graves alteraciones metabólicas en estas células que serían en último término las causantes de la neurodegeneración asociada a este grupo de trastornos degenerativos hereditarios. En un nuevo estudio que acaba de publicar la revista *Nature Communications*, un equipo del área de Fragilidad y Envejecimiento Saludable del CIBER (CIBERFES) en la Universidad de Salamanca e Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca apuntan en concreto a la acumulación de la proteína PFKFB3 como un mecanismo clave en este proceso patológico, y confirman en modelos de ratón la utilidad de una nueva estrategia terapéutica dirigida a esta diana para frenar el proceso neurodegenerativo.

La lipofuscinosis neuronal ceroida (NCL o enfermedad de Batten) es un grupo de 13 trastornos neurodegenerativos hereditarios monogénicos que afecta a niños y adultos con una tasa de incidencia que oscila entre 1 cada 14.000 y 1 cada 67.000 respectivamente en estos dos grupos de población. Los distintos trastornos de esta enfermedad tienen en común varias características clínicas, como crisis epilépticas, deterioro psicomotor progresivo y acumulación en las neuronas de un material de almacenamiento autofluorescente. Además de una generalizada neurodegeneración, se produce degeneración retiniana que conduce a ceguera, lo que representa un sello distintivo en la mayoría de las NCL. La enfermedad de Batten es incurable y los pacientes dependen de cuidados paliativos para mejorar los síntomas. Por desgracia, estos síntomas conducen a la muerte prematura de los pacientes en la adolescencia o en la veintena.

“La función molecular precisa de las proteínas que se encuentran alteradas en la enfermedad de Batten es desconocida, lo que ha dificultado enormemente la identificación de posibles dianas terapéuticas y, por lo tanto, de estrategias terapéuticas”, explica Juan P. Bolaños, el investigador de CIBERFES que ha coordinado este estudio. Por ello, este equipo puso el foco en comprender los

procesos bioquímicos alterados en uno de estos síndromes catalogados en la enfermedad de Batten, en concreto CLN7, empleando para ello un modelo genético de ratón que recrea muy fielmente los rasgos patológicos de los pacientes y la especial severidad de esta variante, a fin de descubrir posibles objetivos a los que dirigir los tratamientos.

Teniendo en cuenta que una característica de esta enfermedad es la pérdida de autofagia (un mecanismo de regeneración celular por el que la célula descompone y destruye proteínas viejas, dañadas o anormales, y otras sustancias del citoplasma), el equipo se centró en estudiar su posible influencia en el metabolismo energético del cerebro en esta enfermedad.

“Encontramos que las mitocondrias se acumulan abundantemente en los autofagolisosomas de las neuronas de los ratones afectados por CLN7. Estas mitocondrias tienen un tamaño desproporcionado y son disfuncionales, y aunque esto podría explicar por sí mismo la degeneración neuronal en esta enfermedad, observamos además que, como consecuencia de la disfunción mitocondrial, las neuronas reactivan la glucólisis a través de un mecanismo que implica una reorganización de la cadena respiratoria mitocondrial y un incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales activan una vía de señalización que termina por acumular de manera anormal la enzima glucolítica PFKFB3”, detalla Marina García Macia, investigadora de CIBERFES y co-autora principal del estudio.

Teniendo en cuenta que la disponibilidad de glucosa para las neuronas no es muy alta, el incremento de la glucólisis producido por el acúmulo de PFKFB3 “reprograma” el resto del metabolismo intracelular con el objeto de obtener glucosa (en realidad, su derivado glucosa-6-fosfato) desde otras vías metabólicas esenciales. “Por lo tanto, el aumento de la glucólisis tiene consecuencias para el normal metabolismo de estas células, causando graves alteraciones metabólicas responsables de la degeneración neuronal”, señala Irene López Fabuel, otra de las co-autoras principales de este trabajo.

### **Diana terapéutica**

Tras probar que la acumulación de la proteína PFKFB3 es un factor esencial en la reprogramación metabólica de las neuronas, los investigadores estudiaron la posibilidad de interferir en su función mediante un abordaje farmacológico. Para ello, administraron a los ratones afectados un inhibidor de PFKFB3 muy potente y altamente selectivo: el compuesto AZ67. “Tras administrar este compuesto diariamente durante dos meses, observamos que la mayoría de los biomarcadores de esta enfermedad se revirtieron en el modelo de ratón”, destacan las investigadoras.

El equipo apunta ahora a la necesidad de ampliar la investigación para comprobar si las alteraciones descritas para la variante CLN7 son compartidas por los otros trastornos catalogados en la enfermedad de Batten, a fin de confirmar que los tratamientos dirigidos a la inhibición de la proteína PFKFB3 resultan un enfoque terapéutico válido en todos los tipos de la enfermedad.

#### **Artículo de referencia:**

Lopez-Fabuel, I., Garcia-Macia, M., et al. Aberrant upregulation of the glycolytic enzyme PFKFB3 in CLN7 neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nat Commun* 13, 536 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28191-1>

#### **Sobre CIBERFES**

El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) es un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) y cofinanciado con fondos FEDER. El área de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ha sido creado a finales de 2016 con el objetivo de entender, evaluar y paliar, en la medida de lo posible, la fragilidad y su principal consecuencia, la discapacidad, que padecen muchas personas mayores. Los 20 grupos de investigación que lo forman, pertenecientes a 18 instituciones consorciadas, trabajan en cuatro grandes líneas de investigación: estudio de los mecanismos biológicos del envejecimiento saludable y de los que conducen a la fragilidad y la discapacidad; utilización de cohortes para el estudio de la interacción entre la enfermedad crónica, el envejecimiento y el deterioro funcional; intervenciones preventivas y terapéuticas en fragilidad y deterioro funcional; y modelos de cuidado.

#### **Más información:**

Unidad de Cultura Científica UCC+i CIBER  
[cultura.cientifica@ciberisciii.es](mailto:cultura.cientifica@ciberisciii.es)