

El equipo científico del profesor Sánchez Alcázar avanza en sus investigaciones sobre la neurodegeneración asociada a pantotenato kinasa

original



Miembros del equipo científico dirigido por José Antonio Sánchez Alcázar -en el centro de la imagen-.

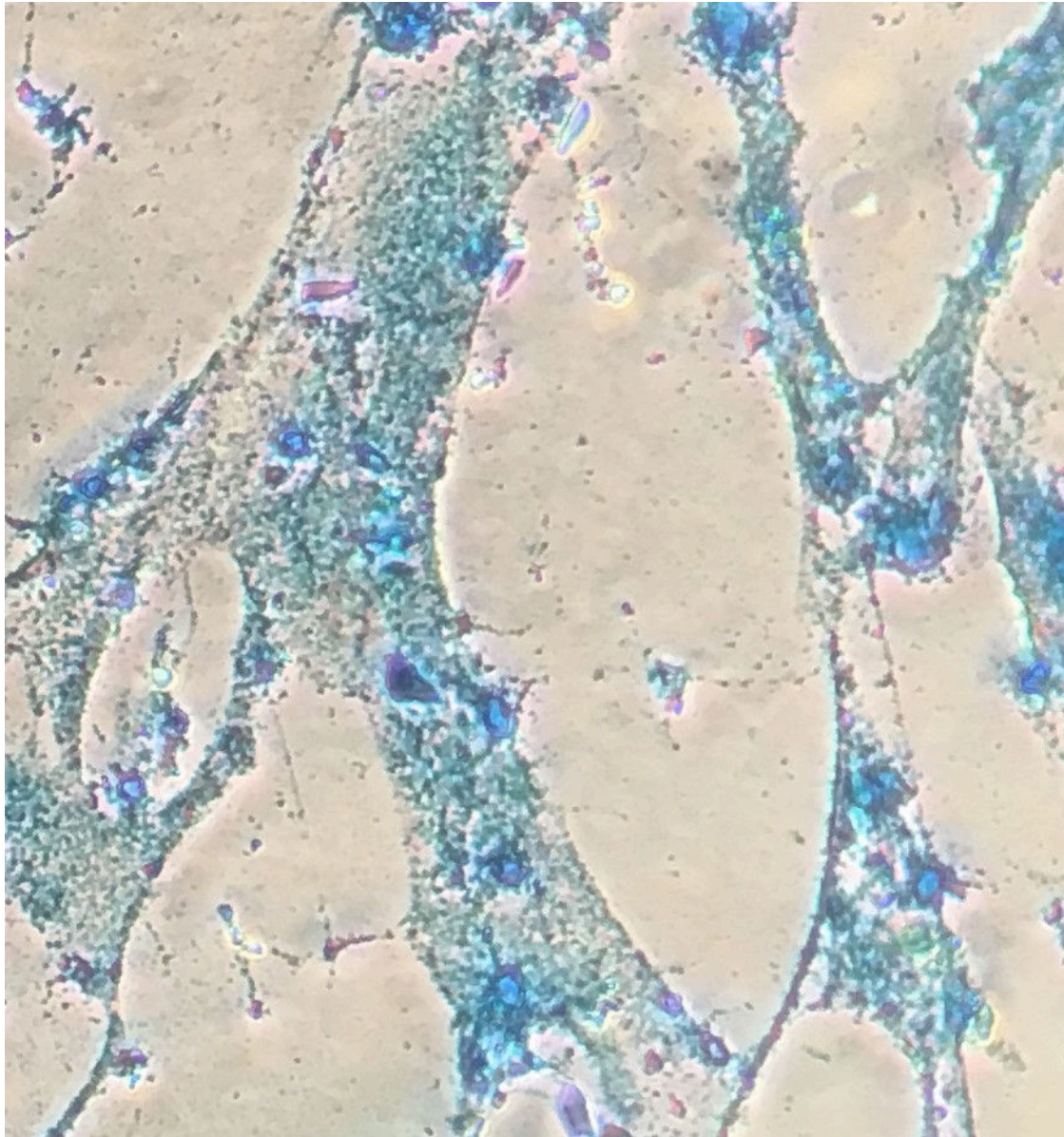
El equipo científico de la Universidad Pablo de Olavide dirigido por el doctor **José Antonio Sánchez Alcázar** ha publicado un estudio en la revista internacional *Orphanet Journal of Rare Diseases* en el que se demuestran nuevos mecanismos patológicos con repercusiones para encontrar nuevas **soluciones terapéuticas para la neurodegeneración asociada a pantotenato kinasa (PKAN)**, uno de los 15 subtipos de la enfermedad rara denominada NACH que afecta

principalmente a niños y niñas en su primera década de vida.

Con el apoyo del **Instituto de Salud Carlos III** (PI16/00786 y FIS PI19/00377 y Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER-Unión Europea), la **Junta de Andalucía** (CTS-5725 y PY18-850), la **Fundación MERCK Salud**, **FEDER** (Federación Española de Enfermedades Raras) y la **Asociación ENACH**, este equipo, referente internacional en la búsqueda de terapias frente a enfermedades raras, **continúa avanzando en sus investigaciones sobre la neurodegeneración con acumulación de hierro** (NACH o NBIA por sus siglas en inglés).

Las **NACHs** son un grupo de trastornos neurológicos hereditarios en los que el hierro se acumula en los ganglios basales, lo que produce distonía progresiva, espasticidad, parkinsonismo, anomalías neuropsiquiátricas, atrofia óptica o degeneración de la retina, y a menudo la muerte temprana de los afectados. La forma más prevalente de NACH es la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN) asociada con mutaciones en el gen de la pantotenato quinasa 2 (**PANK2**) que es esencial para la síntesis de coenzima A (CoA). **No existe cura para la PKAN, ni existe un tratamiento estándar.**

Los investigadores de la UPO han demostrado en los fibroblastos y células neurales derivados de los pacientes PKAN que la deficiencia del enzima provoca una severa deficiencia en la función de diversos procesos mitocondriales esenciales para la producción de energía. Concretamente se ve afectada la síntesis de lípidos mitocondriales, la formación de proteínas con centros hierro-azufre y la actividad de la piruvato deshidrogenasa y del complejo I mitocondrial, todos ellos procesos esenciales en la función mitocondrial.



Acumulación de hierro en las células derivadas de pacientes con PKAN detectada mediante la tinción con azul de Prusia.

El tratamiento con pantotenato, el sustrato de la enzima PANK2, fue capaz de corregir todas las alteraciones patológicas en los fibroblastos mutantes con expresión de la enzima PANK2 residual. Sin embargo, el pantotenato no tuvo efecto en los fibroblastos mutantes con expresión de la proteína PANK2 truncada o incompleta.

El **efecto positivo del pantotenato en mutaciones específicas** también se confirmó en neuronas inducidas obtenidas por reprogramación directa de los fibroblastos mutantes. Los resultados sugieren que el tratamiento con pantotenato puede estabilizar los niveles de expresión de la PANK2 en mutaciones específicas y corregir las alteraciones mitocondriales. Estos hallazgos indican que **el modelo de cribado desarrollado puede suponer una forma rápida y fácil de detectar pacientes con mutaciones en la PANK2 que responden al pantotenato.** De esta forma, **los pacientes cuyas células responden a pantotenato podrían beneficiarse de tratamientos con altas dosis de este sustrato de la enzima PANK2.**

Proyecto BrainCure

Estas investigaciones se enmarcan en el **Proyecto BrainCure**, impulsado por ENACH Asociación y desarrollado por el equipo científico dirigido por el profesor de la UPO José Antonio Sánchez Alcázar, del Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular.

Desde que se pusiera en marcha este proyecto en el año 2014, el equipo del profesor Sánchez Alcázar, que desarrolla su trabajo en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), ha logrado grandes avances. Estos científicos y científicas proponen una visión ambiciosa y adaptada al nuevo concepto de **medicina personalizada**. Así, su trabajo se centra en **evaluar la efectividad terapéutica de los distintos tratamientos en los fibroblastos derivados de los pacientes y en células neuronales generadas por reprogramación directa**.

De esta manera, los resultados obtenidos en el laboratorio con modelos celulares de los propios pacientes, que luego se están trasladado a la clínica con resultados muy prometedores en el subtipo ENACH llamado PKAN (el más prevalente de los subtipos), ha llevado a aplicar la misma metodología a los demás subtipos ENACH con resultados también alentadores a nivel de laboratorio.

En la actualidad el Proyecto BrainCure está realizando medicina de precisión en los 5 subtipos más frecuentes: **PKAN**, neurodegeneración asociada a pantotenato kinasa, con mutaciones en el gen PANK2; **PLAN**, neurodegeneración asociada a PLA2G6, con mutaciones en el gen PLA2G6; **BPAN**, neurodegeneración asociada a la proteína beta-propeller, con mutaciones en el gen WDR45; **MPAN**, neurodegeneración asociada a la proteína de la membrana mitocondrial, con mutaciones en el gen C19orf12; y **FAHN**, neurodegeneración asociada a la hidroxilasa de ácidos grasos, con mutaciones en el gen FA2H.

El equipo científico está realizando actualmente **medicina personalizada en más de 40 pacientes procedentes de España y otros países como Brasil, Colombia, México, EEUU, Francia, Reino Unido, Holanda, Hungría y Polonia**.

Además de **ENACH Asociación**, **tres asociaciones de pacientes internacionales** han decidido apoyar la filosofía BrainCure de tratar de usar la ciencia y fármacos ya existentes en el mercado que, combinados entre sí y en distintas dosis, puedan ser una opción terapéutica para los pacientes ENACH de esta generación. Se trata de las asociaciones **AIDNAI (NBIA FRANCE)**, **NBIA HUNGARY** y **NBIA HOLLAND**, que ha firmado recientemente un convenio de colaboración con la Universidad Pablo de Olavide para apoyar la línea de investigación BrainCure for MPAN.

Artículo de referencia:

[Down regulation of the expression of mitochondrial phosphopantetheinyl-proteins in pantothenate kinase-associated neurodegeneration: pathophysiological consequences and therapeutic perspectives.](#)

Álvarez-Córdoba M, Talaverón-Rey M, Villalón-García I, Povea-Cabello S, Suárez-Rivero JM, Suárez-Carrillo A, Munuera-Cabeza M, Salas JJ, **Sánchez-Alcázar JA**. Orphanet J Rare Dis. 2021 May 5;16(1):201. doi: 10.1186/s13023-021-01823-3. PMID: 33952316