

Madrid/Barcelona, jueves 23 de mayo de 2019

# Un nuevo método permite diagnosticar una enfermedad rara que altera el metabolismo de las grasas

- Un inhibidor enzimático permite ver el funcionamiento de la ceramidasa ácida, asociada a patologías raras como la enfermedad de Farber o un tipo de atrofia muscular espinal
- El estudio, liderado por el CSIC, se ha publicado en la revista 'Journal of the American Chemical Society'

Un trabajo liderado por científicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha desarrollado un innovador método para diagnosticar enfermedades asociadas a mutaciones de la enzima ceramidasa ácida, como la enfermedad de Farber, una patología hereditaria rara que altera el metabolismo de las grasas para la cual no existe tratamiento efectivo. El trabajo se ha publicado en la revista *Journal of the American Chemical Society*.

La enfermedad de Farber es un trastorno raro causado por la deficiencia de ceramidasa. Aunque hay una gran variabilidad en los síntomas, estos suelen ser dolor, inflamación y rigidez en las articulaciones de manos y pies, nódulos subcutáneos, defectos cardiacos, pulmonares y deterioro neurológico progresivo.

El método desarrollado para patologías como ésta se basa en un inhibidor enzimático, una molécula denominada BODIPY-SOCLAC, que ha sido sintetizada por los científicos. Dicha molécula, por su estructura, reacciona de forma irreversible y selectiva con la enzima sólo cuando se encuentra en su forma activa. Al estar ligada a un marcador fluorescente, la molécula permite visualizar y medir los niveles de ceramidasa ácida. Eso permite visualizar tanto los casos en los que hay un exceso de ceramidasa ácida activa como aquellos en los que hay un defecto de la enzima. Y un aspecto destacable es que puede detectar niveles basales, por lo que no es necesario el paso previo para sobreexpresarla, y además permite su uso directamente en células vivas.

## Las chaperonas como estrategia terapéutica

“De cara al diagnóstico, la principal ventaja es que permite la visualización de la proteína sólo cuando su estructura y funcionamiento son correctos, que es cuando se

encuentra en el lisosoma (un orgánulo de la célula)”, explica Gemma Triola, una de las directoras del trabajo e investigadora del CSIC en el Instituto de Química Avanzada de Cataluña.

“Cuando la ceramidasa ácida está mal plegada, se degrada antes de llegar al lisosoma”, aclara Triola. Eso es lo que sucede en el caso de la enfermedad de Farber, para la que se han detectado hasta 20 mutaciones en la ceramidasa ácida. En estos casos, una estrategia farmacológica son las chaperonas, que son moléculas de pequeño peso molecular diseñadas para acoplarse a las enzimas y corregir el plegamiento, facilitando su transporte correcto dentro de la célula. En este sentido, el nuevo método permitiría visualizar si, tras aplicar las chaperonas, la ceramidasa ácida llega correctamente al lisosoma.

“Otra enfermedad rara para la cual este método tiene interés diagnóstico es la atrofia muscular espinal con epilepsia mioclónica progresiva, una alteración neurológica que cursa con atrofia muscular de la columna vertebral y pérdida de neuronas motoras en la medula espinal y en el tronco cerebral”, señala Gemma Fabrias, científica del CSIC en el mismo instituto y codirectora del estudio. “El uso de chaperonas farmacológicas es también una opción terapéutica para esta enfermedad que actualmente no tiene curación”, añade Fabrias.

Como señalan los investigadores, la molécula BODIPY-SOCLAC es el primer método por imagen que permitiría visualizar y confirmar la efectividad de las chaperonas como estrategia terapéutica para ambas enfermedades hereditarias.

El trabajo ha contado con la participación de científicos del grupo Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas, el Institut National de la Santé et de la recherche médicale (Francia), la Escuela de Medicina Icahn Mount Sinai (Estados Unidos), del Institut Fédératif de Biologie (Francia), y de la Universidad de Barcelona.

Ordóñez YF, Abad JL, Aseeri M, Casas J, Garcia V, Casasampere M, Schuchman EH, Levade T, Delgado A, Triola G y Fabrias G. **Activity-Based Imaging of Acid Ceramidase in Living Cells.** *Journal of the American Chemical Society*. DOI: 10.1021/jacs.8b11687

Mercè Fernández / CSIC Comunicación