

Prevenir el daño oxidativo mitocondrial como diana terapéutica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Científicos de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y del grupo de Investigación Metabolismo Energético Traslacional del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) han demostrado que evitar la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la mitocondria con florfenicol, o prevenir el daño oxidativo mitocondrial con el antioxidante MitoQ, impide el desarrollo de los síntomas y deficiencias motoras asociadas a la enfermedad de **Charcot-Marie-Tooth (CMT)** en un modelo preclínico de ratón.

La enfermedad de CMT es la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia estimada de entre 10-28/100.000 en la población europea. Durante las dos primeras décadas de vida, los pacientes de CMT comienzan a desarrollar deficiencias motoras y sensitivas en los nervios periféricos y pérdida de la propiocepción, dando lugar a la debilidad y atrofia de músculos periféricos. A pesar de los esfuerzos realizados hasta la fecha, no existe una terapia efectiva para tratar a los pacientes de CMT.

En este estudio, publicado en la revista *Human Molecular Genetics*, los investigadores proponen el **reposicionamiento** del fármaco **florfenicol**, un antibiótico aprobado por la FDA para su uso en veterinaria, como un potente agente desacoplante de la respiración mitocondrial que previene la producción de ROS en la mitocondria. El reposicionamiento de fármacos que se utilizan en otras enfermedades es una alternativa en la búsqueda de terapias efectivas para **enfermedades raras**, ya que soslaya la falta de inversión de la industria farmacéutica en este ámbito y, cuando no es el caso, el largo y costoso proceso que supone el desarrollo y aprobación de nuevas drogas. Además, y de forma congruente, los investigadores también proponen el uso del antioxidante **MitoQ**, que apantalla los efectos de los radicales libres en la mitocondria, como otra terapia preventiva para evitar el desarrollo de los síntomas y pérdida de la función motora características de la enfermedad de CMT. Este estudio ha sido liderado **Prof. José M. Cuezva** en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-UAM/CSIC), del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12/UAM) y que lidera la U713 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), en colaboración con los grupos del **Dr. Michael Murphy** (Universidad de Cambridge, UK), de la **Prof. Jorgina Satrústegui** (CBMSO-UAM/CSIC) y del **Dr. Francesc Palau** de la U732 del CIBERER-ISCIII en el Institut de Recerca Sant Joan de Déu de Barcelona.

Estudios previos en biopsias de piel de pacientes CMT1A, así como en un modelo murino de CMT con ablación del gen *Gdap1*, habían demostrado que la pérdida de proteínas de la fosforilación oxidativa y del sistema antioxidante en los nervios periféricos eran características propias de esta patología. Por esta razón, -explica la **Dra. Cristina Nuevo Tapioles**, primera autora de este trabajo- centramos nuestra búsqueda en fármacos activadores de la respiración mitocondrial de una librería de más de mil compuestos cuyo uso en clínica ha sido aprobado para otras enfermedades. En esta búsqueda destacó el florfenicol ya que, a muy bajas concentraciones comparado a su uso en veterinaria, aumenta la respiración mitocondrial en modelos celulares de CMT mediante un efecto desacoplante impidiendo la formación de ROS. Desgraciadamente, el tratamiento con florfenicol en los ratones *Gdap1*^{-/-} que ya han desarrollado la patología no revierte los síntomas de CMT. Sin embargo, cuando se trata a estos ratones con **florfenicol desde edades tempranas se previene la aparición de síntomas y las deficiencias motoras típicas de CMT.**

Por otro lado, y en un ensayo en paralelo, se probó el efecto del antioxidante mitocondrial **MitoQ**, demostrándose que también este compuesto es capaz de **prevenir la aparición de deficiencias motoras en el modelo preclínico de CMT.** A nivel molecular, y utilizando la plataforma **PROTEOmAb**, que permite la cuantificación de proteínas en muestras biológicas por una técnica inmunológica de *arrays* de proteínas en fase reversa, los autores han demostrado que **tanto florfenicol como MitoQ previenen la pérdida de proteínas de la fosforilación oxidativa y del sistema antioxidante en los nervios periféricos** de estos ratones. Estos resultados tan prometedores anticipan el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas preventivas para el **tratamiento clínico de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.**

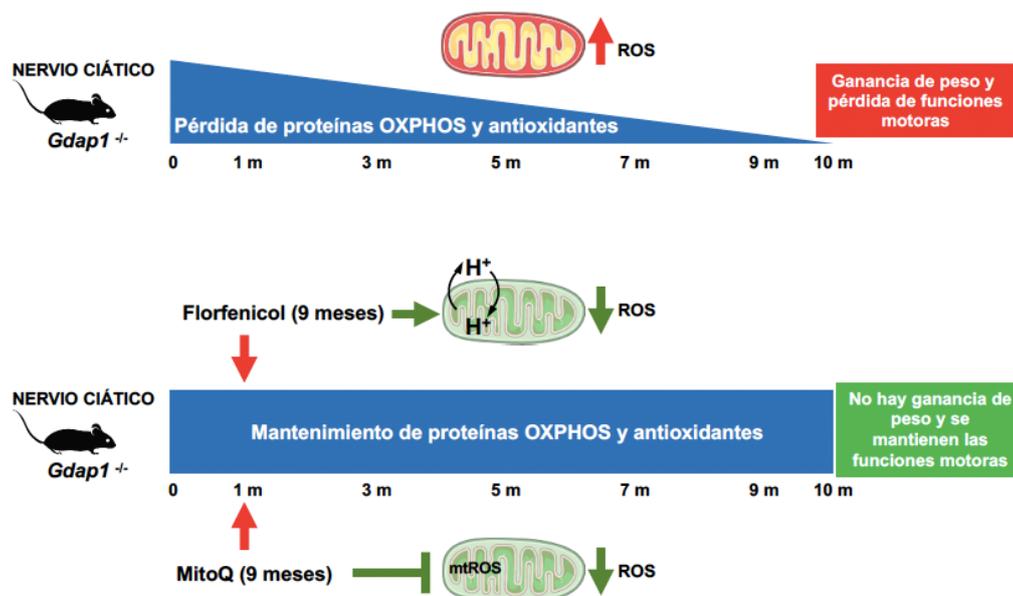


Figura 1. Nuevas terapias en la prevención de CMT. El florfenicol es un desacoplante mitocondrial que previene la producción de ROS en la mitocondria. El MitoQ es un antioxidante dirigido a la mitocondria que apantalla ROS. Ambos compuestos, florfenicol y MitoQ previenen el desarrollo de la neuropatía CMT en un modelo preclínico de ratón *Gdap1*^{-/-} al evitar la oxidación y pérdida de proteínas de la fosforilación oxidativa y del sistema antioxidante en nervios periféricos de los ratones.

Publicación: **Effective therapeutic strategies in a pre-clinical mouse model of Charcot-Marie-tooth disease.** Nuevo-Tapioles C, Santacatterina F, Sánchez-Garrido B, Arenas CN, Robledo-Bérgamo A, Martínez-Valero P, Cantarero L, Pardo B, Hoenicka J, Murphy MP, Satrústegui J, Palau F, Cuezva JM. **Hum Mol Genet.** 2021 Jul 19:ddab207. doi: 10.1093/hmg/ddab207. Online ahead of print. PMID: 34274972

<https://doi.org/10.1093/hmg/ddab207>