

NOTA DE PRENSA

El trabajo aparece en el último número de 'Nature Neuroscience'

Descubren nuevos datos sobre el origen genético de la epilepsia de Lafora

- ▶ **Esta patología, descrita en 1911 por Gonzalo Rodríguez Lafora, provoca una neurodegeneración irreversible en adolescentes**
- ▶ **El trabajo sugiere que la acumulación de azúcar en las neuronas podría explicar el origen de otras patologías neurodegenerativas**

Madrid, 22 de octubre, 2007 Un estudio con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha identificado las bases moleculares de la epilepsia de Lafora, una enfermedad neurodegenerativa irreversible que surge en la adolescencia. En concreto, la investigación, que aparece en el último número de la revista *Nature Neuroscience*, descubre por qué esta patología puede surgir indistintamente por la mutación de dos genes diferentes y señala que el exceso de cadenas de glucosa en las neuronas es clave en su desarrollo.

Las conclusiones del estudio identifican que el efecto nocivo de la acumulación de glucosa en las neuronas es consecuencia de errores en un mecanismo regulador hasta ahora desconocido. Este mecanismo podría explicar el origen de otras enfermedades neurodegenerativas.

El investigador del CSIC Santiago Rodríguez de Córdoba, del Centro de Investigaciones Biológicas (del CSIC), en Madrid, ha codirigido este trabajo junto con el director del Instituto de Investigación Biomédica, Joan Guinovart.

La colaboración entre ambos equipos ha logrado explicar el origen de los *cuerpos de Lafora* (pequeños depósitos compuestos de glucosa), que aparecen en las neuronas de los afectados y en células de órganos como el corazón o el hígado. Según los autores, la presencia de esta sustancia

sugiere la implicación de la enzima glucógeno sintasa, la única productora de glucosa que expresan las neuronas.

El análisis del papel que juega esta enzima en la patología aclaró una de las incógnitas que rodeaban a esta enfermedad: su doble origen genético. Guinovart ahonda en esta idea: “La enfermedad de Lafora está asociada a mutaciones en dos genes, malina y laforina. Este doble foco de origen constituía un enigma para los investigadores, ya que se ha demostrado que la patología puede contraerse indistintamente a través de la mutación de cualquiera de los dos genes, que están en regiones cromosómicas diferentes, y sin embargo provocar los mismos síntomas”.

La investigación concluyó que este fenómeno se produce por la interrelación que existe entre malina y laforina, puesto que ambos genes trabajan siempre juntos con el objeto de mantener inactiva la enzima glucógeno sintasa. “Si cualquiera de estos dos genes falla, por estar mutado, la enzima se activa para producir glucosa de manera descontrolada”, explica Guinovart.

Este hallazgo, según las conclusiones del estudio, explica el origen de los *cuerpos de Lafora* e identifica cómo surge el proceso neurodegenerativo de la enfermedad.

Los avances sobre los mecanismos que desencadenan y bloquean la producción de glucógeno que describe este artículo pueden ser de gran utilidad para abordar el estudio de otras enfermedades neurodegenerativas y neurológicas. “Hemos extendido la hipótesis de estudio a otras patologías en las que se ha observado la presencia de glucógeno en neuronas, porque ahora sabemos que esta molécula podría ser parte del problema” apunta Guinovart.

EXPECTATIVAS DE TRATAMIENTO

Como explica Rodríguez de Córdoba, las conclusiones del trabajo aumentan las expectativas de encontrar una estrategia para el tratamiento de la enfermedad, descrita en 1911 por el científico madrileño Gonzalo Rodríguez Lafora, y que afecta a unas 200 personas en todo el mundo, según datos de la Asociación Lafora España.

Las aportaciones españolas a la investigación sobre Lafora han sido claves en el conocimiento de la enfermedad. El equipo de Rodríguez de Córdoba, junto con José María Serratosa, identificó en 1999 el primero de los dos genes relacionados con la patología, laforina. “El descubrimiento del doble origen genético de Lafora ha permitido desarrollar métodos de diagnóstico más rápidos y menos invasivos que facilitan la identificación de los individuos

predispuestos a sufrir la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas”, apunta el investigador del CSIC.

Rodríguez de Córdoba recuerda, sin embargo, que persisten muchas cuestiones por resolver en torno a esta enfermedad. Entre ellas, queda por explicar por qué las neuronas mantienen evolutivamente a la enzima glucógeno sintasa, cuando la producción de glucosa provoca su degeneración.

Epilepsia de Lafora

Lafora, para la que no existe tratamiento, se manifiesta generalmente entre los 10 y los 17 años de edad en forma de crisis epilépticas y, más adelante, mioclonías (sacudidas involuntarias de brazos y piernas). Se transmite de forma hereditaria a través de padres portadores de mutaciones en uno de los dos genes relacionados con la enfermedad.

Su evolución está marcada por una degeneración progresiva del sistema nervioso, acompañada de un deterioro de las funciones neuronales que sumen al paciente en un estado vegetativo terminal unos diez años después de su aparición. El foco principal de la patología se sitúa en el área mediterránea. En España, por ejemplo, existen unos 20 afectados.

Vilchez D, Ros S, Cifuentes D, Pujadas LI, Vallès J, García-Fojeda B, Criado-García O, Fernández Sánchez E, Medraño-Fernández I, Domínguez J, García-Rocha M, Soriano E, Rodríguez de Córdoba S y Guinovart J.J. Mechanism suppressing glycogen synthesis in neurons and its demise in progressive myoclonus epilepsy (2007) *Nature Neuroscience* doi 10.1038/nn1998

Santiago Rodríguez de Córdoba (Tarragona, 1954), dirige el Laboratorio de Patología Molecular y Genética del Complemento en el Centro de Investigaciones Biológicas (del CSIC), en Madrid. Doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid, ha trabajado en el Departamento de Inmunogenética en el The New York Blood Center (EEUU). En la actualidad su grupo está centrado en genómica y genética molecular, con especial interés en las bases moleculares de las enfermedades humanas.