

València, 13 de febrero de 2023

## **Hallan diferencias en la producción de microARN en la epilepsia de Lafora que mejoran el conocimiento de esta enfermedad**

- **Los resultados de la investigación de INCLIVA, UV, CIBERER y IBV-CSIC acaban de publicarse en la revista *International Journal of Molecular Sciences***
- **La epilepsia de Lafora es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta en la adolescencia y de desenlace fatal, para la que no existe cura ni tratamiento**

Un trabajo en el que ha colaborado personal científico del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), centro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, de la Universitat de València y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ha permitido encontrar diferencias en la producción de microARN (pequeñas moléculas reguladoras de la expresión génica) a nivel de tejido cerebral en ratones modelo de la enfermedad de Lafora que contribuirán a mejorar el conocimiento de esta patología a nivel molecular y mejorar su seguimiento.

La enfermedad de Lafora es un tipo de epilepsia neurodegenerativa que cursa con alucinaciones visuales y auditivas, así como otros síntomas neurológicos diversos. En todos los casos existe un deterioro progresivo y muy rápido que, tras manifestarse en la adolescencia, termina con un desenlace fatal, ya que no existe cura ni tratamiento más allá de algunas terapias paliativas.

Se trata de una enfermedad minoritaria con una prevalencia estimada en apenas 1 caso por millón de habitantes, pero algo más frecuente en determinados núcleos de población, especialmente en regiones de la cuenca mediterránea, el norte de África o el sur de la India, por ejemplo. Las alteraciones halladas a nivel celular y molecular, tanto en pacientes como en modelos celulares y animales de experimentación, dan cuenta de multitud de procesos alterados que son cruciales para el correcto funcionamiento del organismo, aportando interesantes pistas acerca de la fisiopatología que pueden servir, a su vez, para comprender mejor otro tipo de epilepsias o enfermedades similares.

Los investigadores principales del trabajo son el profesor de la Universitat de València Carlos Romá-Mateo, del Grupo de Investigación en Fisiopatología celular y orgánica del estrés oxidativo de INCLIVA, adscrito al CIBERER; y Pascual Sanz, líder de la Unidad de Señalización por Nutrientes del IBV-CSIC. Entre los autores se encuentran Federico

Pallardó, coordinador del grupo de INCLIVA; José Luis García Giménez, investigador CIBERER adscrito al grupo y coordinador en INCLIVA del Grupo de Investigación en epigenómica y epigenética traslacional; Mireia Moreno, del IBV-CSIC y CIBERER; Carmen Aguado, responsable del Biobanco CIBERER; y Concepción Garcés, de la UV.

### Participación del CSIC

El trabajo partió como una continuación de un estudio realizado en ratones modelo de la enfermedad, donde se analizó el perfil de expresión génica. En esta ocasión, se realizó un análisis similar, pero centrandó la atención en un tipo de genes concretos, aquellos que no dan lugar a la creación de proteínas en el organismo, sino a unas moléculas conocidas como microARN, que constituyen una herramienta de control de los propios genes del organismo.

Se realizó una secuenciación de ARN de pequeño tamaño (Small RNA seq) y, al analizar los datos informáticamente, se descubrió que en los ratones modelo de la enfermedad, a diferencia de los ratones control sanos, existían 2 tipos concretos de microARN que estaban muy elevados. Estos microARN también se han encontrado elevados en otras patologías que cursan con epilepsia, pero es la primera vez que se hayan en modelos de enfermedad de Lafora.

Asimismo, la investigación muestra que este aumento progresaba según los animales envejecían, pudiendo, por tanto, ser utilizados como un mecanismo de seguimiento del avance de la enfermedad a nivel molecular. En paralelo, se halló que algunos genes relacionados con los procesos de inflamación en el sistema nervioso central estaban también aumentados, completando así y enriqueciendo el panorama obtenido gracias al estudio previo a nivel de expresión génica.

La participación del IBV-CSIC en la investigación consistió en obtener las muestras de los tejidos de los ratones control y modelos de la enfermedad de Lafora para el estudio inicial de alto rendimiento, así como las posteriores muestras para la validación y análisis de los miRNA obtenidos. Además, el equipo colaboró en el análisis de la expresión de los genes candidatos a ser regulados por los miRNAs identificados.

La secuenciación de los microARN se realizó en la unidad de secuenciación de la Unidad Central de Investigación de Medicina (UCIM) en la Facultad de Medicina de la UV, gracias al equipamiento adquirido mediante fondos FEDER, a través de la Alianza de Investigación Traslacional en Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana (AITER) de la que la UV, INCLIVA, CIBER y el IBV-CSIC son miembros.

Este trabajo es fruto de un proyecto del programa Acciones Intramurales del CIBER (ACCI) 2020-2022, y se ha planteado una continuación del mismo para la próxima convocatoria.

### Sobre el Día Internacional de la Epilepsia

Hoy es el Día Internacional de la Epilepsia, que se celebra el segundo lunes de febrero del año, con el objetivo de llamar la atención sobre la necesidad de continuar investigando en su conocimiento, para frenar el deterioro progresivo que se produce en muchos casos y mejorar la calidad de vida de quienes la padecen.

La epilepsia se produce cuando existe una descoordinación en la comunicación entre las células nerviosas, que da lugar a fenómenos de excitación descontrolados que se manifiestan de muy diversas formas, siendo la más conocida la generación de contracciones y espasmos musculares involuntarios. Sin embargo, existen muy diversas formas de fenómenos epilépticos que pueden ir desde alteraciones de la conectividad neuronal que se reflejan en alteraciones de las ondas cerebrales durante el sueño, únicamente registrables mediante electroencefalografía, hasta crisis convulsivas generalizadas de gran gravedad y fatales consecuencias.

**Referencia:**

Carlos Romá-Mateo, Sheila Lorente-Pozo, Lucía Márquez-Thibaut, Mireia Moreno-Estellés, Concepción Garcés, Daymé González, Marcos Lahuerta, Carmen Aguado, José Luis García-Giménez, Pascual Sanz and Federico V. Pallardó. ***Age-Related microRNA Overexpression in Lafora Disease Male Mice Provides Links between Neuroinflammation and Oxidative Stress.*** *Int. J. Mol. Sci.* 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021089>



De izquierda a derecha: Mireia Moreno, Carlos Romá-Mateo, José Luis García Giménez y Pascual Sanz.  
Créditos: INCLIVA.