

NOTA DE PRENSA

Uno de nuestros grupos abre la vía para combatir afecciones dermatológicas asociadas a la enfermedad de Gunther

- *La prestigiosa revista científica PNAS ha publicado la investigación del grupo del profesor Oscar Millet en colaboración con la Universidad de Bourdeaux, que prueba que es posible emplear fármacos en la lucha contra esta enfermedad extremadamente rara*
- *Es una dolencia metabólica que afecta a menos de 300 personas en el mundo y se manifiesta con agresividad en el sistema sanguíneo, la piel, los ojos e incluso causa deformaciones en el esqueleto de los afectados*
- *El estudio ha probado que el defecto de estabilidad de la enzima “uroporfirinógeno III sintasa” está en la base de los dos tipos que existen de esta enfermedad*

(Bilbao, octubre de 2013).- La enfermedad de Günther está considerada como una enfermedad extremadamente rara que afecta a entre 200 y 300 personas en el mundo. Se trata de una de las afecciones más agresivas dentro de la ‘familia’ de las porfirias, un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas clasificadas en función de la enzima a la que dañan, y puede provocar dolorosas erosiones y cicatrizaciones reiteradas en la piel.

Tras varios años investigando vías para luchar contra esta enfermedad, el grupo de investigación del Dr. Oscar Millet en el Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias, CIC bioGUNE, patentó hace tres años un novedoso sistema que puede contribuir a paliar los síntomas. Ahora, el grupo de Millet, colaborando con investigadores de la Universidad de Bordeaux, ha dado un nuevo paso adelante con la publicación en la prestigiosa revista PNAS del descubrimiento de que la inhibición de un mecanismo celular para la eliminación de proteínas es capaz de hacer frente a los problemas dermatológicos asociados con esta dolencia.

La enfermedad de Gunther, tal y como se conoce a la porfiria eritropoyética congénita, es una enfermedad rara del metabolismo del grupo hemo que se manifiesta con agresividad en el sistema sanguíneo, la piel, los ojos e incluso causa deformaciones en el esqueleto de los afectados. El problema metabólico que provoca se asocia con la pérdida de actividad de la enzima *uroporfirinógeno III sintasa (URO-sintasa)* y una gran variedad de los síntomas descritos en pacientes se relaciona en parte con la baja actividad residual de esta enzima.

Según Oscar Millet, “en nuestro laboratorio hemos investigado durante años las bases moleculares de esta enfermedad. Uno de los resultados más importantes encontrados es el fenómeno que llamamos *defecto de estabilidad*, que implica que la mutación desestabiliza al enzima y le impide efectuar su función.”

En un estudio previo, el grupo liderado por Millet descubrió que la inhibición de la ruta proteasomal, una de las vías de eliminación de proteínas que tiene la célula, permitía restablecer los niveles de proteína y recuperar un cierto grado de actividad enzimática. En el estudio que se publica ahora en PNAS se ha dado un paso más allá y se ha observado que dicha inhibición en ratones puede ser una diana de choque que permita combatir los problemas dermatológicos asociados con esta enfermedad.

Los resultados de esta investigación de CIC bioGUNE son de relevancia por tres razones. La primera razón estriba en que el estudio del equipo de Millet abre la vía para luchar por medio de fármacos contra la enfermedad de Gunther, ya que el estudio establece el vínculo entre la actuación farmacológica en organismos superiores y una mejora de la sintomatología asociada a la enfermedad.

Además, esta investigación abre la posibilidad de nuevas estrategias de lucha contra esta enfermedad. “Dado que el problema es la estabilidad del enzima, se estima que en el futuro se podría pensar en una molécula que se una a la proteína y la estabilice para obtener mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad”, afirma el Dr. Millet.

Finalmente, el estudio ha comprobado que las pruebas realizadas con las dos mutaciones más frecuentes (C73R y P248Q) en el origen de la porfiria eritropoyética congénita han obtenido conclusiones similares, por lo que queda generalizado el concepto de *defecto de estabilidad*.

El origen de la enfermedad

Las proteínas y metabolitos que emplean las células para desempeñar sus funciones vitales no se ingieren, sino que deben ser sintetizadas por el cuerpo humano. Esta síntesis es el resultado de un complejo proceso de producción del organismo a través de una cadena de enzimas encargadas de transformar unas moléculas en otras hasta que al final se produce. La enzima URO-sintasa, cuya disfunción provoca la enfermedad de Gunther, es indispensable para la correcta formación de ciertas moléculas encargadas del transporte de oxígeno.

“Si esta enzima falla la cadena se para en ese punto concreto. El sustrato de dicha enzima es muy inestable y se descompone espontáneamente a otro compuesto

que se acumula en el cuerpo. No hay manera de desprenderse de él. Por lo tanto, cuando tienes la deficiencia de esta enzima se crea un impedimento de la ruta natural y una acumulación de un catabolito causante de la enfermedad”, afirma el Dr. Oscar Millet,