

Título: Inhibidores de fosfodiesterasas como tratamiento para la ataxia de Friedreich.

IP: Dra. Pilar González Cabo

Filiación: Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València.

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una **enfermedad neurodegenerativa y rara** con una prevalencia de 1/20.000 a 1/50.000 en la población de origen europeo. Se clasifica como una neuropatía periférica hereditaria (NPH) de tipo sensitivo, con herencia autosómica recesiva causada por un déficit en los niveles de una proteína mitocondrial denominada frataxina (FXN). Los primeros cambios patológicos aparecen en las neuronas sensitivas encargadas de la propiocepción (capacidad de conocer la posición del cuerpo respecto al espacio), que condiciona la ataxia en la marcha, y de una degeneración de la médula espinal que provocan debilidad muscular en las extremidades inferiores y se acompaña de pérdida de reflejos. Además, muchos pacientes desarrollan una cardiopatía hipertrófica, que es la principal causa de muerte, y diabetes por lo que se califica a la FRDA como una enfermedad multisistémica. Este proceso degenerativo evoluciona hacia una invalidez sin remisión que confina al paciente a una silla de ruedas unos 15 años después del inicio de la sintomatología, que suele ser en la niñez o adolescencia. **La FRDA no tiene todavía un tratamiento que altere la historia natural de la enfermedad neurológica.**

Ensayos previos realizados en nuestro laboratorio confirmaron que el tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasas en un cultivo primario de neuronas sensitivas de un modelo de FRDA en ratón, mejora la morfología de la red mitocondrial y revierte el daño axonal de las neuronas que están sufriendo un proceso de degeneración. Además, en el modelo de FRDA en *Drosophila* (mosca de la fruta), este tratamiento rescata la capacidad motora que está disminuida, hasta alcanzar niveles normales. Por lo tanto, nuestra **propuesta** es llevar a cabo **un ensayo pre-clínico con inhibidores de fosfodiesterasas en un ratón modelo de la enfermedad**. El proyecto contempla, además, **identificar el mecanismo bioquímico y molecular de actuación de los compuestos**. Para ello se llevará a cabo un rastreo de genes candidatos en el modelo de *Drosophila*. La utilización de dos modelos animales de FRDA de diferente complejidad nos permitirá obtener un mayor número de resultados extrapolables a los humanos.

Los resultados de este proyecto tendrán un claro **beneficio clínico**: la posibilidad de **proponer los inhibidores de fosfodiesterasas como compuestos candidatos en ensayos clínicos en FRDA**. Además alguno de estos compuestos tendrá la ventaja de que su estudio implicará el reposicionamiento de un fármaco ya utilizado en otras patologías. Esto acelerará los tiempos de desarrollo, reducirá los costes y el riesgo para la industria farmacéutica, dado que el reposicionamiento comienza con compuestos que ya han sido ensayados en humanos y en muchos casos han demostrado un aceptable nivel de seguridad y tolerabilidad.