

Desarrollan en el IBiS el primer ratón modelo de una grave enfermedad neurodegenerativa un siglo después de su descubrimiento

- El estudio revela mecanismos moleculares en la enfermedad rara denominada lipofuscinosis neuronal ceroida del adulto y abre nuevas vías para el desarrollo de terapias.

Sevilla, 21 de mayo de 2025

Un equipo de investigación del **Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)**, dirigido por el **Dr. Rafael Fernández-Chacón**, ha desarrollado y analizado el primer modelo genético en ratones para estudiar la lipofuscinosis neuronal ceroida de inicio adulto, también llamada CLN4 y conocida como enfermedad de Kufs. Este avance significativo llega exactamente cien años después de que esta enfermedad rara y hereditaria fuera descrita por primera vez por el neurólogo alemán Friedrich H. Kufs. El estudio revela aspectos clave sobre cómo las mutaciones en una proteína neuronal afectan al cerebro, proporcionando una herramienta para futuros estudios en la fisiopatología y terapéutica de este trastorno.

Cuando el cerebro envejece las neuronas acumulan normalmente un pigmento denominado lipofuscina. No obstante, la acumulación temprana de lipofuscina patológica es característica de un grupo de enfermedades denominadas lipofuscinosis neuronales ceroidas: enfermedades raras hereditarias que típicamente provocan neurodegeneración en niños. Sin embargo, la enfermedad descrita por Kufs en 1925 se manifiesta solamente en jóvenes adultos y está asociada a mutaciones en el gen DNAJC5 que codifica la proteína de los terminales nerviosos denominada CSPalfa. Aunque las mutaciones humanas fueron identificadas en 2011, los mecanismos subyacentes seguían sin aclarar debido a la falta de un modelo adecuado de la enfermedad en un mamífero como el ratón.

Ahora, este nuevo estudio, publicado en *Science Advances*, ofrece una visión clave sobre la enfermedad, demostrando que los ratones que expresan las versiones mutadas de la proteína CSPalfa desarrollan alteraciones neurológicas asociadas a la acumulación neuronal de la lipofuscina patológica. Curiosamente, los ratones que carecen completamente de CSPalfa no muestran lipofuscinosis, lo que sugiere que la enfermedad de Kufs resulta de un efecto tóxico propio de la proteína mutada, más que de una simple

pérdida de su función normal. Este hallazgo es continuación de trabajos previos del mismo grupo del IBiS que demostraron el papel de CSPalfa en el mantenimiento y protección de los terminales nerviosos.

«Por primera vez, contamos con un modelo de ratón que reproduce la firma patológica neuronal de la enfermedad de Kufs o CLN4. Esto abre nuevas vías no solo para entender mejor los mecanismos de la enfermedad, sino también para diseñar y probar nuevas terapias», afirma el **Dr. Rafael Fernández-Chacón**, director del estudio. El **Dr. Santiago López Begines**, co-primer autor, destaca que «estos ratones serán muy útiles para identificar las cascadas moleculares alteradas en la enfermedad». Por su parte, la **Dra. Nozha Borjini**, también co-primer autora, puntualiza que «además podremos estudiar el papel de las células inmunitarias del cerebro en la eliminación de la lipofusina patológica».

El grupo “**Fisiología Molecular de la Sinapsis**” dirigido por el **Dr. Fernández-Chacón** pertenece al **Instituto de Biomedicina de Sevilla** (IBiS, Hosp. Univ. Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla), al Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Facultad de Medicina y al Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED ISCIII). También es parte de la Red de Enfermedades Raras del CSIC (RER CSIC).

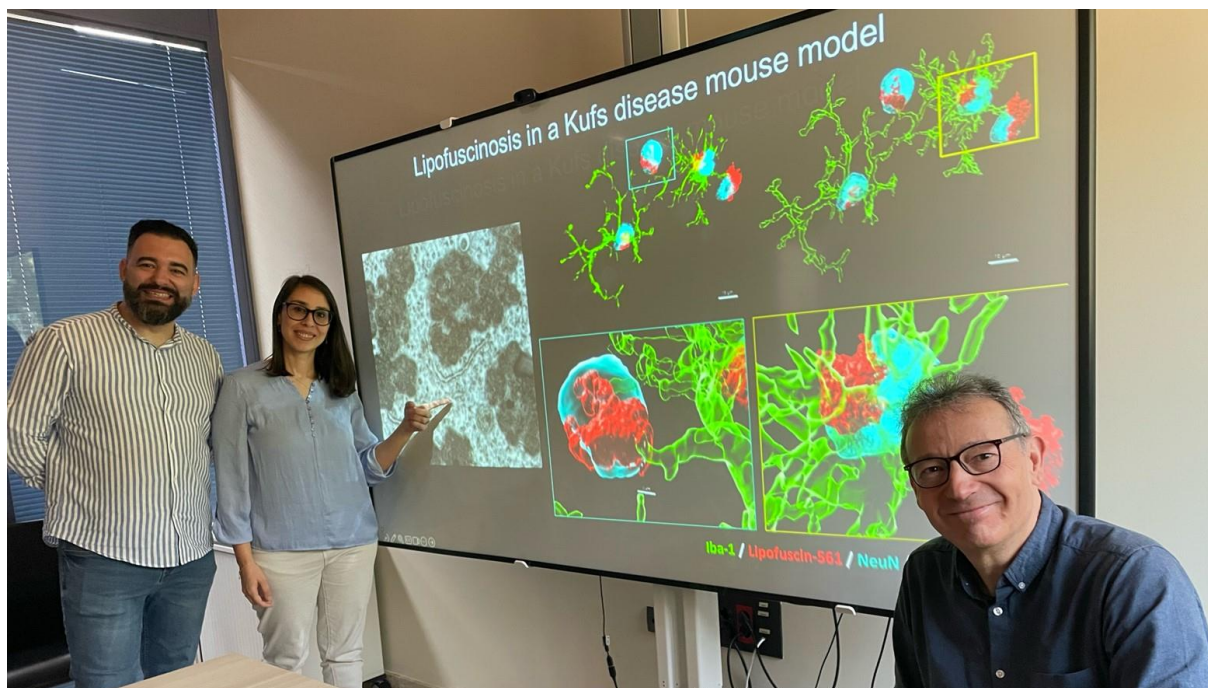
En el estudio también participaron colaboradores de la Universidad Libre de Ámsterdam y de la Universidad de Castilla-La Mancha y contó con el soporte de los servicios de apoyo a la investigación del IBiS y de la Universidad de Sevilla (CITIUS y CEA Óscar Pintado).

El proyecto ha sido financiado principalmente por la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, los fondos FEDER de la Unión Europea, las Consejerías de Universidad, Investigación e Innovación y de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía, y el Instituto de Salud Carlos III a través de CIBERNED y FORTALECE.

Referencia: López-Begines, Borjini et al., Sci. Adv. 11, eads3393 (2025)

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ads3393>

DOI: 10.1126/sciadv.ads3393



De izquierda a derecha: el Dr. Santiago López-Begines y la Dra. Nozha Borjini, junto con el director del estudio, el Prof. Rafael Fernández-Chacón, presentan las principales características patológicas observadas en el modelo murino de la enfermedad de Kufs/CLN4.

Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías altamente prevalentes, y también enfermedades raras, para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento.

El IBiS lo forman 41 grupos consolidados y 39 grupos adscritos dirigidos por personal investigador de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-Hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El IBiS depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación de la Junta de Andalucía; la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). El IBiS está gestionado por la Fundación para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero
Unidad de comunicación| UCC+i
Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
Tel 682730351
Email: comunicacion-ibis@us.es