



València, maig 2015

## **La Universitat proposa l'estrès oxidatiu com un nou agreujant de la malaltia rara de Lafora**

La malaltia neurodegenerativa de Lafora sol manifestar-se a través de crisis epilèptiques durant l'adolescència i la pubertat, i es produeix a causa de defectes en el metabolisme del glucogen i en els mecanismes cel·lulars que s'encarreguen de la seua eliminació. Uns investigadors de la Universitat de València han dirigit un treball en el qual proposen que la malaltia minoritària de Lafora es veu agreujada per l'estrès oxidatiu. Aquestes idees es desenvolupen en un article de revisió publicat recentment en la revista *Free Radical Biology and Medicine*.

L'investigador Carlos Romá-Mateo, un dels autors principals d'aquest article (elaborat per un grup mixt de la Universitat, el Ciberer i l'Incliva, en col·laboració amb l'Institut de Biomedicina de València (CSIC) i el Centre de Recerca Príncep Felipe) diu que l'estrès oxidatiu constitueix "un agreujant dels processos moleculars que s'encarreguen d'eliminar les substàncies inservibles, que es troben danyats en la malaltia de Lafora, i això es perfila com un interessant camp d'estudi per a comprendre del tot la complexa etiologia d'aquesta malaltia."

Aquest treball està vinculat a una recerca prèvia en la qual els mateixos autors van determinar que els nivells d'estrès oxidatiu cel·lular eren elevats en models de cèl·lules humanes i d'animals d'experimentació de la malaltia de Lafora, i proposaven el dany mitocondrial com un possible causant d'aquests nivells elevats d'estrès oxidatiu.



Romá-Mateo diu que en condicions normals els mitocondris defectuosos s'eliminen per mecanismes cel·lulars que estan afectats per la malaltia de Lafora. En conseqüència, com apunta el científic de la Universitat de València, "la relació entre els defectes per a eliminar substàncies aberrants i l'augment de l'estrès oxidatiu que hem observat podria reflectir les conseqüències del dany mitocondrial acumulat", argument recollit en l'article que han publicat en el número especial de *Free Radical Biology and Medicine* dedicat a les malalties rares i l'estrès oxidatiu.

Per la seua banda, el director del grup mixt de la Universitat, el Ciberer i l'Incliva que es dedica a l'estudi de la malaltia de Lafora, el catedràtic de fisiologia Federico Pallardó, subratlla que aquest projecte "no s'hauria pogut executar sense la col·laboració de l'equip dirigit per Pascual Sanz, referent internacional en l'estudi d'aquesta malaltia, de l'IBV-CSIC, i el grup que coordina Erwin Knecht, del CIPF. El treball complementari de diversos grups que crea sinergies interdisciplinàries sempre és important en ciència, però en el camp de les malalties rares és especialment necessari", conclou el professor, alhora, degà de la Facultat de Medicina i Odontologia.

Carlos Romá-Mateo és investigador postdoctoral del Departament de Fisiologia de la Universitat de València en el grup de Fisiopatologia de les Malalties Rares. La seua principal línia d'estudi se centra en la definició de les bases moleculars de la fisiopatologia de malalties minoritàries mitjançant l'estudi del paper de l'estrès oxidatiu cel·lular i dels mecanismes genètics i epigenètics. Actualment és l'investigador principal d'un projecte dedicat a l'anàlisi del paper de la regulació epigenètica en la malaltia de Lafora.



Romá-Mateo C., C. Aguado, J. L. García-Giménez, E. Knecht, P. Sanz, F. V. Pallardó. Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy. *Free Radic Biol Med.* 2015 Feb 10. pii: S0891-5849(15)00043-X. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.034. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25680286.

Romá-Mateo C, C. Aguado, J. L. García-Giménez, J. S. Ibáñez-Cabellos, M. Seco-Cervera, F. V. Pallardó, E. Knecht, P. Sanz. Increased Oxidative Stress and Impaired Antioxidant Response in Lafora Disease. *Mol Neurobiol.* 2014 May 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24838580

## La Universitat proposa el estrés oxidativo como nuevo agravante de la enfermedad rara de Lafora

La enfermedad neurodegenerativa de Lafora suele manifestarse a través de crisis epilépticas durante la adolescencia y la pubertad y se produce a causa de defectos en el metabolismo del glucógeno y en los mecanismos celulares que se encargan de su eliminación. Investigadores de la Universitat de València han liderado un trabajo en el que proponen que la enfermedad minoritaria de Lafora se ve agravada por el estrés oxidativo. Estas ideas se desarrollan en un artículo de revisión recién publicado en la revista *Free Radical Biology and Medicine*.

El investigador Carlos Romá-Mateo, uno de los autores principales de este artículo –elaborado por un grupo mixto de la Universitat, el Ciberer y el Incliva en colaboración con el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) y el Centro de Investigación Príncipe Felipe– explica que el estrés oxidativo constituye “un agravante de los procesos moleculares –encargados de la



eliminación de sustancias inservibles- que se encuentran dañados en la enfermedad de Lafora y se perfila como un interesante campo de estudio para comprender del todo la compleja etiología de esta enfermedad”.

Este trabajo está vinculado a una investigación previa en la que los mismos autores definieron que los niveles de estrés oxidativo celular se encontraban elevados en modelos de células humanas y de animales de experimentación de la enfermedad de Lafora, y en el que proponían el daño mitocondrial como un posible causante de estos niveles elevados de estrés oxidativo.

Romá-Mateo comenta que en condiciones normales las mitocondrias defectuosas se eliminan por mecanismos celulares que se encuentran afectados en enfermedad de Lafora. En consecuencia, como apunta el científico de la Universitat de València, “la relación entre los defectos para eliminar sustancias aberrantes y el aumento del estrés oxidativo que hemos observado podría reflejar las consecuencias del daño mitocondrial acumulado”, un argumento recogido en el artículo publicado en el número especial de *Free Radical Biology and Medicine* dedicado a enfermedades raras y estrés oxidativo.

Por su parte, el director del grupo mixto de la Universitat, el Ciberer y el Incliva centrado en la enfermedad de Lafora, el catedrático de Fisiología Federico Pallardó subraya que este proyecto “no se hubiera podido realizar sin la colaboración del equipo dirigido por Pascual Sanz, referente internacional en el estudio de la enfermedad de Lafora, del IBV-CSIC, y el coordinado por Erwin Knecht, del CIPF”. “El trabajo complementario de varios grupos generando sinergias interdisciplinarias siempre es importante en ciencia, pero en el campo de las enfermedades raras es especialmente



necesario”, concluye el profesor, a su vez, decano de la Facultat de Medicina i Odontologia.

Carlos Romá-Mateo es investigador postdoctoral en el Departamento de Fisiología de la Universitat de València, en el grupo de Fisiopatología de las Enfermedades Raras. Su principal línea de estudio se centra en definir las bases moleculares de la fisiopatología de enfermedades minoritarias, mediante el estudio del papel del estrés oxidativo celular y mecanismos genéticos y epigenéticos. Actualmente es el investigador principal de un proyecto centrado en el análisis del papel de la regulación epigenética en la enfermedad de Lafora.

## **The University proposes oxidative stress as a new aggravating factor in Lafora rare disease**

Neurodegenerative Lafora disease usually becomes apparent through seizures during adolescence and puberty and occurs as a consequence of defects in glycogen metabolism and in the cellular mechanisms that are responsible for its disposal. Researchers at the University of Valencia have led a study in which they propose that Lafora rare disease could be aggravated by oxidative stress. These ideas have been put forward in a review article recently published in the journal *Free Radical Biology and Medicine*.



Researcher Carlos Romá-Mateo, one of the lead authors of this paper – written by a joint group formed by the University, Ciberer and Incliva, in collaboration with the Institute of Biomedicine of Valencia (IBV-CSIC) and the Príncipe Felipe Research Center (CIPF) – explains that oxidative stress is "an aggravating factor for the molecular processes, in charge of eliminating useless substances, that are damaged in Lafora disease and is emerging as an interesting field of study to fully understand the complex etiology of this disease".

This study is linked to a previous investigation in which these same authors defined that the levels of cellular oxidative stress were high in models of human cells and experimental animals for Lafora disease, and they proposed mitochondrial damage as a possible cause for these high levels of oxidative stress.

Romá-Mateo comments that under normal conditions defective mitochondria are eliminated by cellular mechanisms, which are affected in Lafora disease. Consequently, as noted by this scientist of the University of Valencia, "the relationship between the defects to eliminate aberrant substances and increased oxidative stress that we observed may reflect the consequences of mitochondrial damage accumulated". This argument has been presented in the article published in the special issue of *Free Radical Biology and Medicine*, dedicated to rare diseases and oxidative stress.

For his part, the director of the joint group, made up of the University, the Ciberer and Incliva and focused on Lafora disease, Professor of Physiology Federico Pallardó stresses that this project "would not have been possible without the collaboration of the team led by Pascual Sanz, international leader in studying Lafora disease, from the the IBV-CSIC, and coordinated



by Erwin Knecht, from the CIPF". "The complementary work of several groups generating interdisciplinary synergies is always important in science, but in the field of rare diseases it is especially necessary", says the Professor, who is also the dean of the Faculty of Medicine and Dentistry.

Carlos Romá-Mateo is a postdoctoral researcher in the Department of Physiology at the University of Valencia, in the group of Pathophysiology of Rare Diseases. His main line of research focuses on defining the molecular basis of the pathophysiology of rare diseases by means of studying the role of cellular oxidative stress and of genetic and epigenetic mechanisms. He is currently the principal investigator of a project on the analysis of the role of epigenetic regulation in Lafora disease.





**FECYT**  
FUNDACIÓN ESPAÑOLA  
PARA LA CIENCIA  
Y LA TECNOLOGÍA



RED DE UNIDADES DE  
CULTURA CIENTÍFICA  
Y DE LA INNOVACIÓN