

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON BIOTINA EN EL SÍNDROME DE X FRÁGIL.

Ana Romero González, Lola De La Villa Galán, Diana Reche López, Mónica Álvarez Córdoba, Rocío Piñero Pérez, David Gómez Fernández, Alejandra López Cabrera, José Manuel Romero Domínguez, Paula Cilleros Holgado, José Antonio Sánchez Alcázar
Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), Sevilla, España

INTRODUCCIÓN

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es una de las causas más comunes de discapacidad intelectual hereditaria. El SXF ocurre por la expansión de tripletes CGG en el gen *FMR1* (Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1) generando cambios epigenéticos que silencian su expresión. Este estudio, evaluó el potencial terapéutico de suplementación con biotina, como cofactor metabólico y modulador epigenético, para mejorar alteraciones fisiopatológicas moleculares y mitocondriales utilizando fibroblastos dérmicos primarios de tres pacientes con mutación completa en *FMR1*. Revirtiendo significativamente las alteraciones celulares. El análisis bioenergético reveló mejoras significativas bioenergética mitocondrial. Demostramos con inmunotransferencia que la biotina aumentaba los niveles de expresión de FMRP, proteínas mitocondriales, antioxidantes y chaperonas, además de reducir la acumulación patológica de hierro intracelular y la peroxidación lipídica. Estos resultados sugieren que la biotina puede actuar como mecanismos epigenéticos y metabólicos, mejorando la disfunción mitocondrial en modelos celulares del SXF.

OBJETIVOS

1. Evaluar el efecto de la biotina sobre la bioenergética mitocondrial mediante el ensayo de mitoestrés.
2. Analizar el efecto de la biotina sobre la expresión de FMRP.
3. Examinar el perfil proteico mitocondrial (MT-CO2, COX4I1, NDUFS1, MnSOD2, HSP60) tras la suplementación con biotina.
4. Determinar si la biotina restablece el metabolismo del hierro.

RESULTADOS

❖ La suplementación con biotina restaura la bioenergética mitocondrial en fibroblastos FXS.

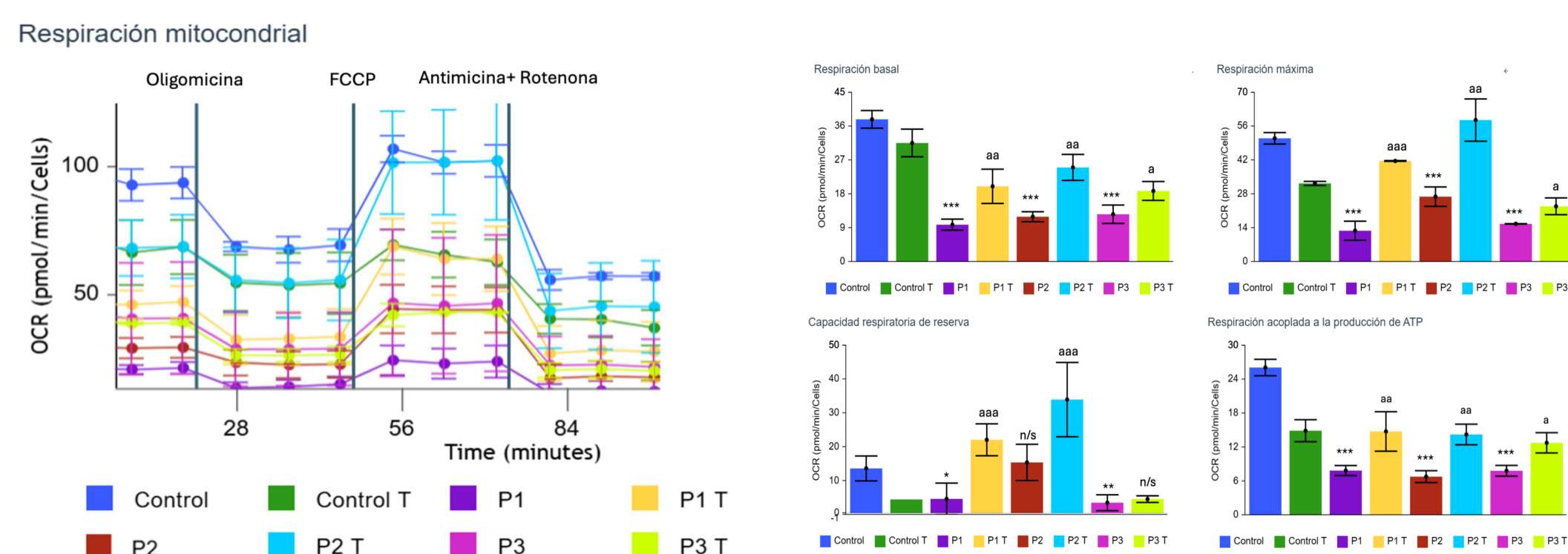


Figura 2. Análisis del perfil respiratorio mitocondrial. Evaluación de la función metabólica celular mediante ensayo Seahorse en fibroblastos control (C) y de pacientes con Síndrome X Frágil (P1, P2, P3) antes y después del tratamiento con biotina. Los pacientes muestran un déficit basal significativo que se revierte tras el tratamiento (T), observándose una recuperación sistémica en la respiración basal, la capacidad respiratoria máxima y la producción de ATP (***) $p < 0.0005$ vs. sin tratar)

❖ Fibroblastos mutantes derivados de FXS presentan acumulación de hierro.

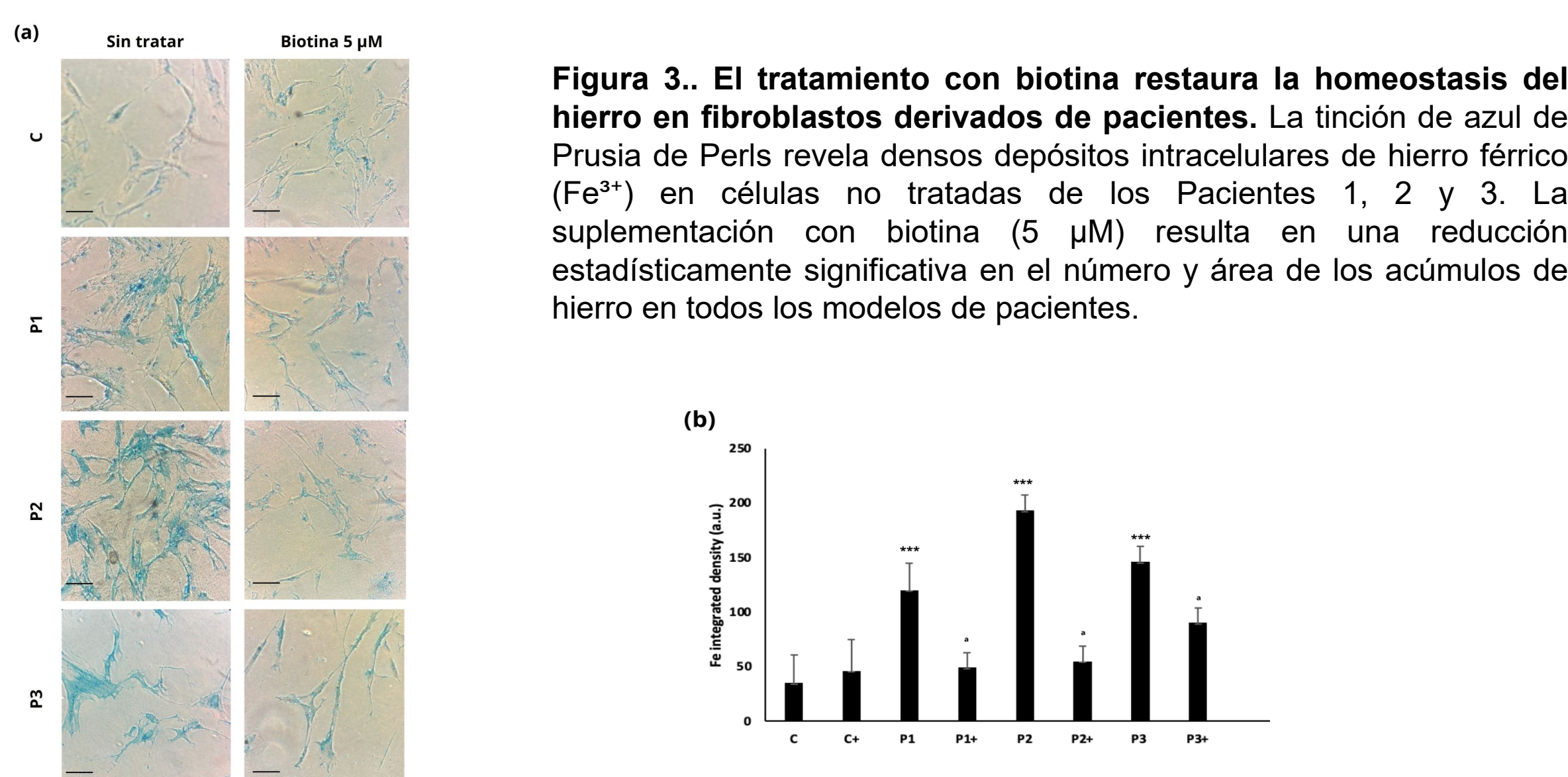


Figura 3.. El tratamiento con biotina restaura la homeostasis del hierro en fibroblastos derivados de pacientes. La tinción de azul de Prusia de Perls revela densos depósitos intracelulares de hierro férrico (Fe^{2+}) en células no tratadas de los Pacientes 1, 2 y 3. La suplementación con biotina (5 μM) resulta en una reducción estadísticamente significativa en el número y área de los acúmulos de hierro en todos los modelos de pacientes.

❖ El tratamiento con biotina incrementa significativamente los niveles de la proteína FMRP.

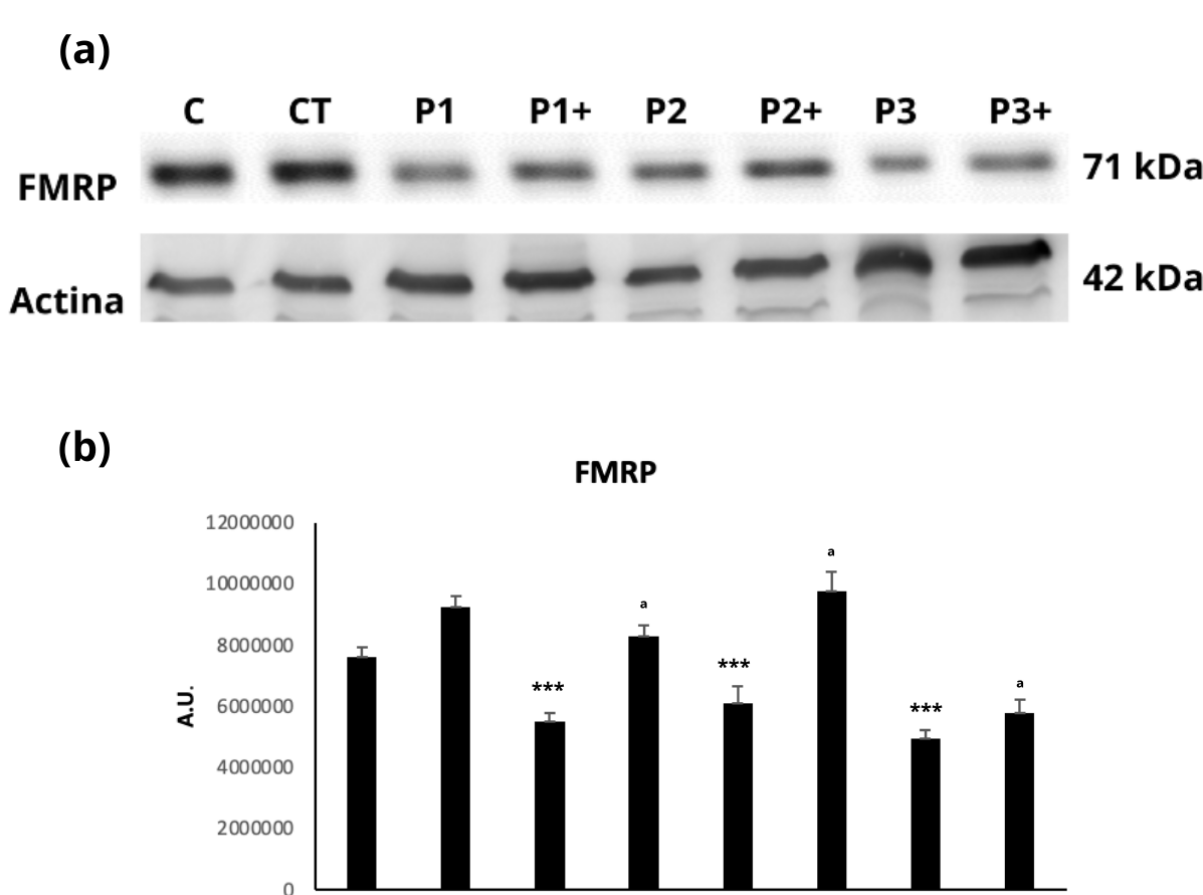


Figura 4.. Expresión de FMRP tras la suplementación con biotina. (A) Inmunotransferencia (Western Blot) representativa de los niveles de FMRP (71 kDa) utilizando actina (42 kDa) como control de carga. (B) El análisis densitométrico confirma que la biotina induce un aumento significativo en la expresión de FMRP en todas las líneas celulares de los pacientes (P1+, P2+, P3+), logrando compensar parcialmente el déficit proteico característico del FXS.

❖ Rescate integral de las proteínas estructurales y funcionales de la mitocondria.

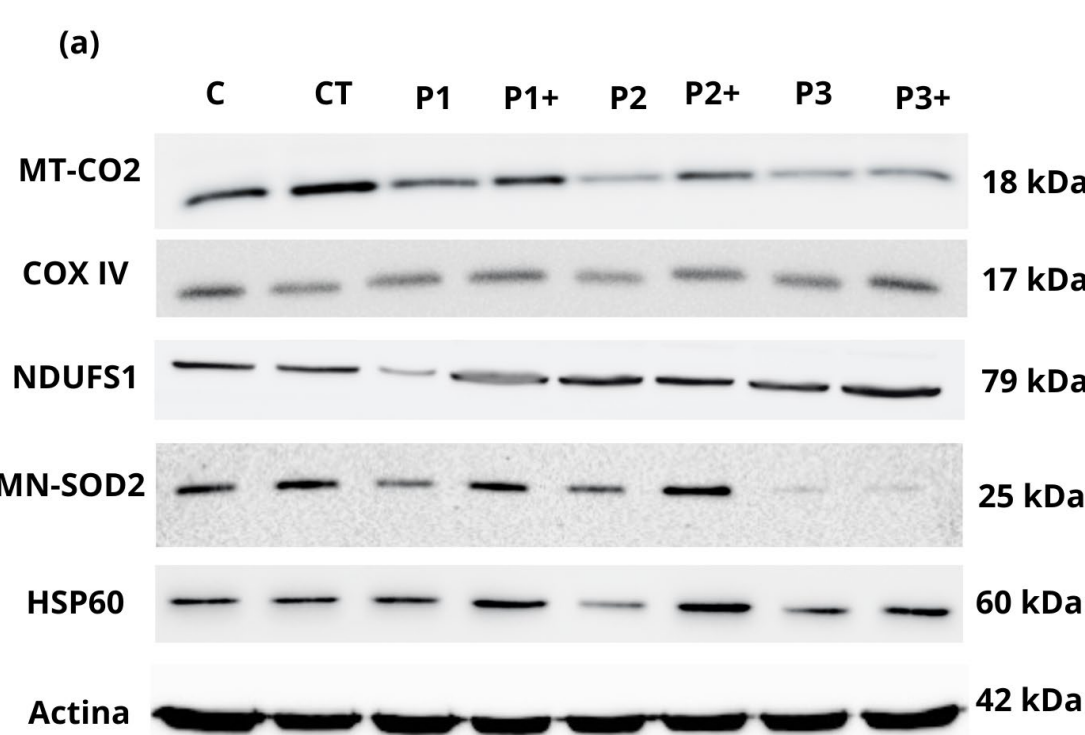
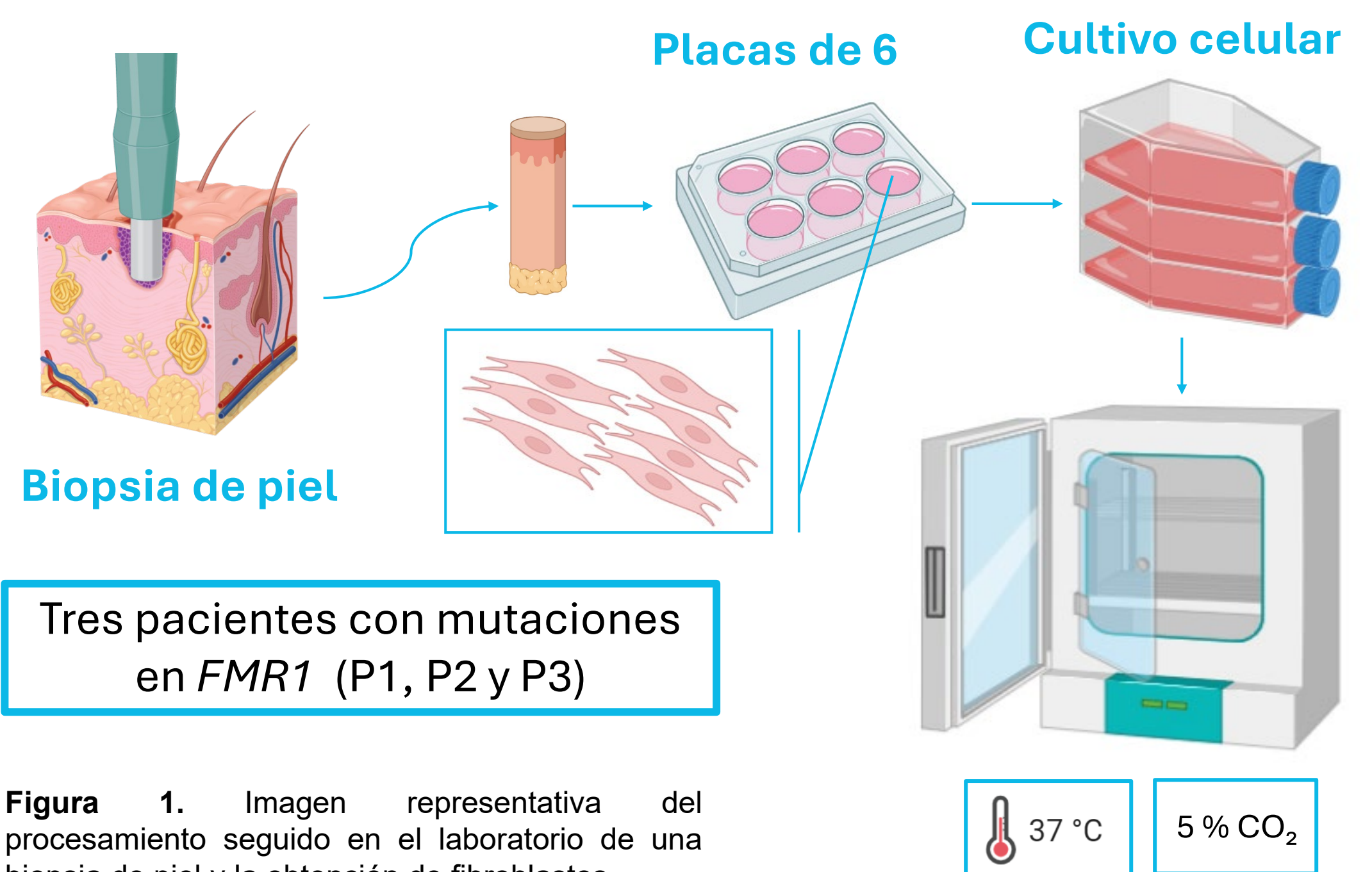


Figura 5. Reversión de las alteraciones proteicas mitocondriales. (A) Expresión por Western Blot de subunidades de la cadena respiratoria (NDUFS1, MT-CO2, COX IV), enzimas antioxidantes (MN-SOD2) y proteínas chaperonas (HSP60). Los resultados revelan que el tratamiento con biotina normaliza los niveles de estos marcadores esenciales frente al déficit basal de los pacientes, sugiriendo una mejora estructural y funcional de la red mitocondrial.

METODOLOGIA



Tres pacientes con mutaciones en *FMR1* (P1, P2 y P3)

Figura 1. Imagen representativa del procesamiento seguido en el laboratorio de una biopsia de piel y la obtención de fibroblastos.

CONCLUSIÓN

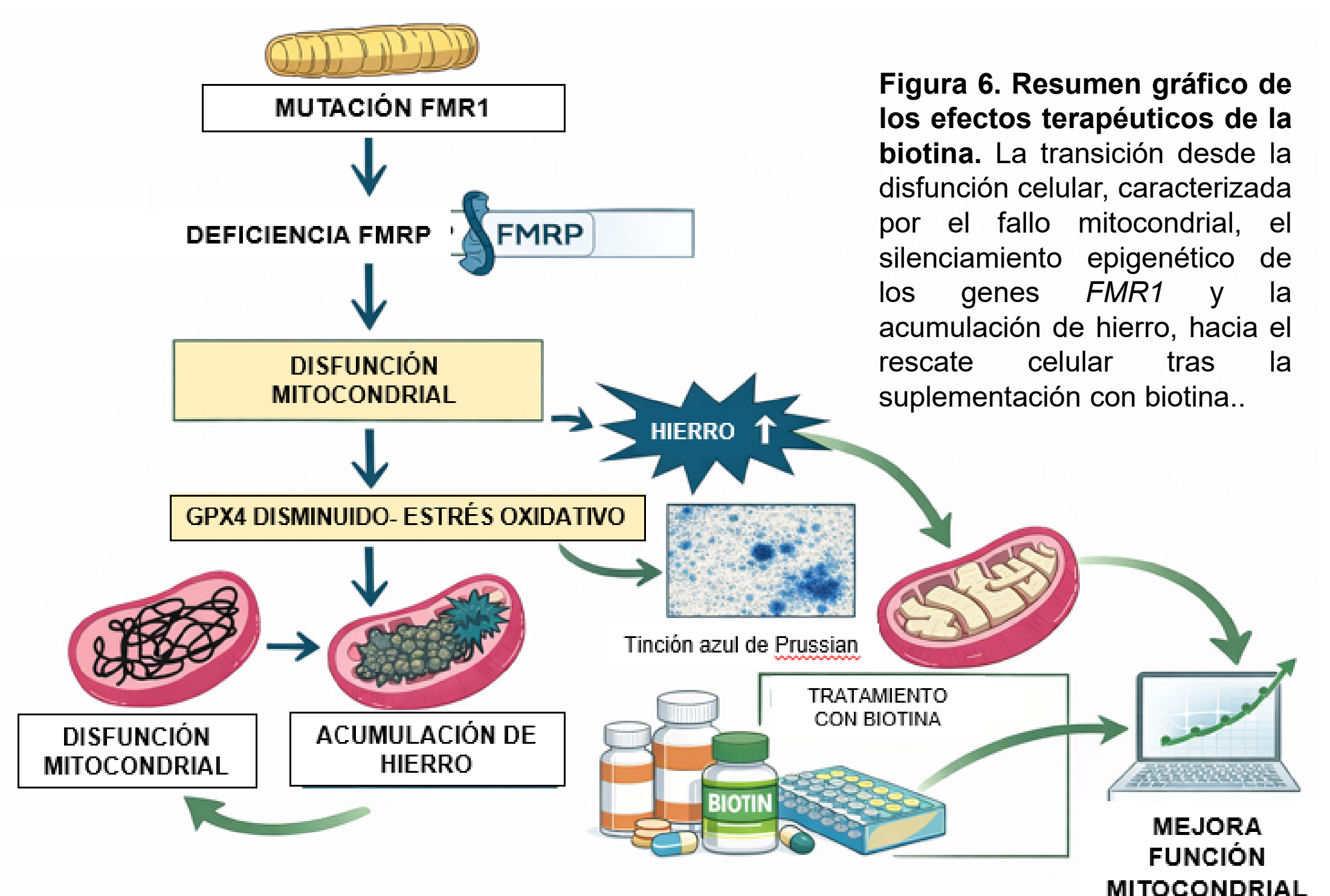


Figura 6. Resumen gráfico de los efectos terapéuticos de la biotina. La transición desde la disfunción celular, caracterizada por el fallo mitocondrial, el silenciamiento epigenético de los genes *FMR1* y la acumulación de hierro, hacia el rescate celular tras la suplementación con biotina..

PERSPECTIVAS FUTURAS

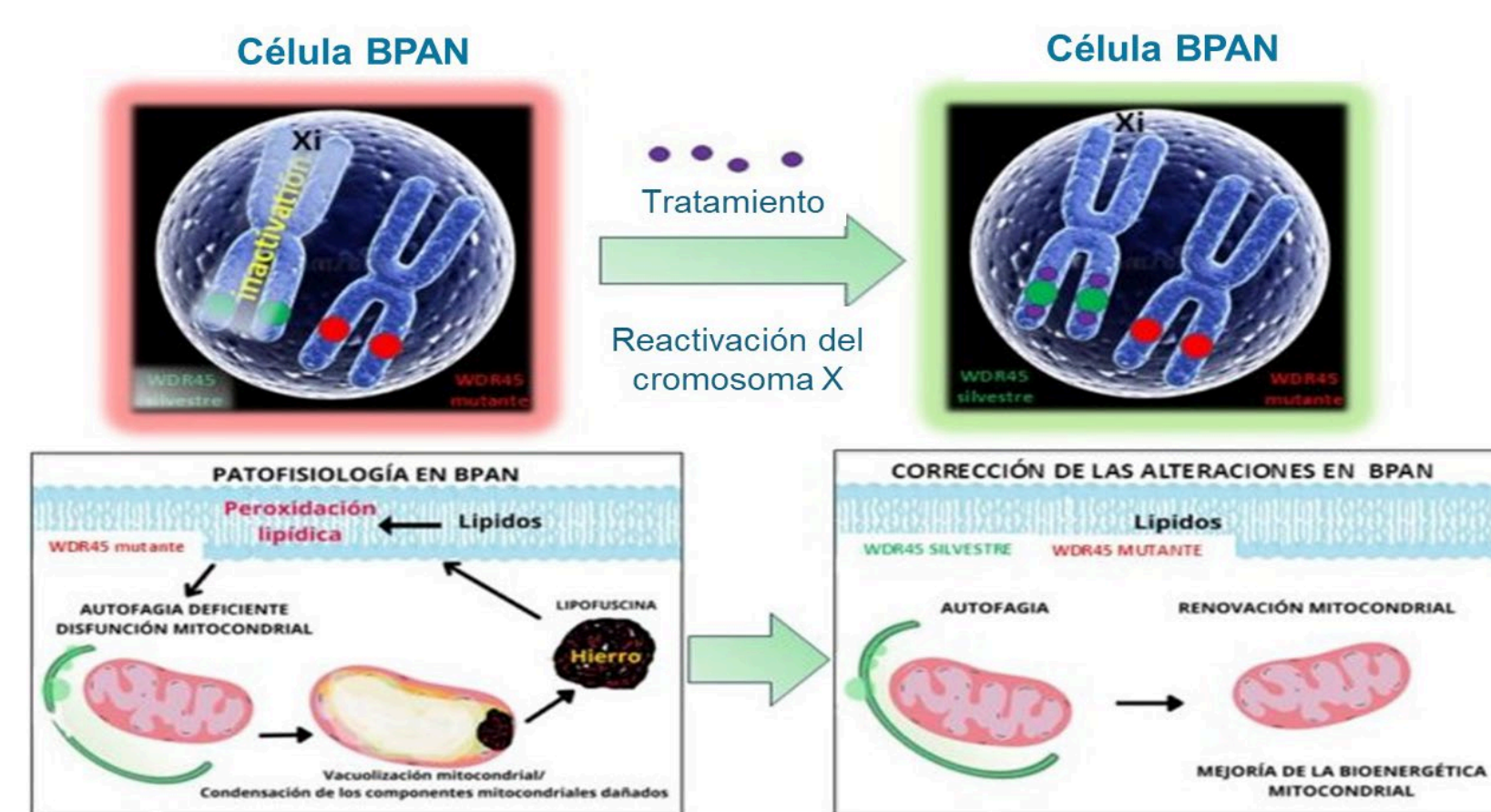


Figura 7. Evaluación de la reactivación epigenética del cromosoma X inactivo mediante Inmuno-FISH. Técnica combinada de Inmuno-FISH en fibroblastos derivados de pacientes con Síndrome X Frágil (FXS). Evaluación de la reactivación transcripcional del gen *FMR1* (mediante sondas FISH) y la consecuente recuperación en la expresión de la proteína FMRP (mediante inmunofluorescencia).

BIBLIOGRAFIA

Suárez-Carrillo, A., Álvarez-Córdoba, M., Romero-González, A., Talaverón-Rey, M., Povea-Cabello, S., Cilleros-Holgado, P., Piñero-Pérez, R., Reche-López, D., Gómez-Fernández, D., Romero-Domínguez, J. M., Munuera-Cabeza, M., Díaz, A., González-Granero, S., García-Verdugo, J. M., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2023). Antioxidants Prevent Iron Accumulation and Lipid Peroxidation, but Do Not Correct Autophagy Dysfunction or Mitochondrial Bioenergetics in Cellular Models of BPAN. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(19), 14576. <https://doi.org/10.3390/ijms241914576>

Reche-López, D., Romero-González, A., Álvarez-Córdoba, M., Suárez-Carrillo, A., Cilleros-Holgado, P., Piñero-Pérez, R., Gómez-Fernández, D., Romero-Domínguez, J. M., López-Cabrera, A., González-Granero, S., García-Verdugo, J. M., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2025). Biotin Induces Inactive Chromosome X Reactivation and Corrects Physiopathological Alterations in Beta-Propeller-Protein-Associated Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(3):1315. doi:10.3390/ijms26031315