Revista Mexicana de Oftalmología

Permanyer

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Chaperones farmacológicos

Pharmacological chaperones

*Eduardo Damasceno[1], Thomaz Gonçalves-dos Santos Martins[2], Diogo Gonçalves-dos Santos Martins[1] y Thiago Gonçalves-dos Santos Martins[4]**

[1]Department of Ophthalmology, Fluminense Federal University; [2]Department of Ophthalmology, Piedade Hospital; [3]Department of Ophthalmology, Federal University of São Paulo; [4]Department or Service, Federal University of Rio de Janeiro/Macae. Brasil

Los chaperones farmacológicos son moléculas pequeñas que se fijan a proteínas específicas, estabilizándolas frente a la desnaturalización y la degradación proteolítica. Esta estabilización resulta particularmente útil en enfermedades causadas por mutaciones que producen proteínas inestables, pero intrínsecamente activas. Al estabilizar estas proteínas, los chaperones farmacológicos pueden restaurar la función proteica normal, evitando su eliminación por el sistema de control de calidad celular. Estos compuestos se han estudiado como tratamientos para diferentes trastornos, incluidos las enfermedades de almacenamiento lisosómico (EAL), como la enfermedad de Fabry y la de Gaucher. En estos casos, la estabilización de enzimas mutantes puede mejorar la actividad enzimática y el tráfico celular. Los chaperones farmacológicos también tienen potencial en enfermedades neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer, donde la inestabilidad proteica o las interacciones aberrantes son factores patogénicos[1-3].

Los chaperones farmacológicos se clasifican en 2 generaciones: la 1ª generación actúa típicamente como inhibidores competitivos y la 2ª busca evitar la inhibición enzimática fijándose a sitios alternativos de la proteína. El descubrimiento y desarrollo de estos compuestos es un proceso complejo que requiere métodos computacionales y cribado de alto rendimiento para identificar moléculas prometedoras. Los pacientes que más se benefician de los chaperones farmacológicos son aquellos con enfermedades provocadas por mutaciones que generan proteínas inestables, especialmente en las EAL y ciertas enfermedades neurodegenerativas. En las EAL, como las enfermedades de Fabry, Gaucher y Pompe, los chaperones farmacológicos han demostrado ser eficaces al estabilizar enzimas mutantes, permitiéndoles superar el sistema de control de calidad del retículo endoplasmático y llegar a los lisosomas para cumplir su función. Estas moléculas son especialmente útiles en las EAL neuropáticas, ya que pueden atravesar la barrera hematoencefálica, a diferencia de terapias como la sustitución enzimática[1-4].

Los chaperones farmacológicos también son prometedores en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas causadas por errores en el plegamiento proteico, donde la estabilización de proteínas mutantes puede prevenir su agregación y degradación prematura. Su administración oral y amplia distribución los convierten en opciones terapéuticas atractivas. En el contexto de las EAL, las patologías que más se benefician de la estabilización proteica son aquellas originadas por mutaciones que generan proteínas inestables. En el caso de la sialidosis, enfermedad causada por la deficiencia de la enzima neuraminidasa-1 (NEU1), la estabilización proteica podría ser un abordaje terapéutico prometedor. La sialidosis se caracteriza por una acumulación de glucoproteínas sialiladas secundaria al déficit de NEU1 y los chaperones farmacológicos podrían ayudar a aumentar la actividad enzimática residual, mejorando el plegamiento y la estabilidad de la proteína[1-4].

Las terapias con chaperones farmacológicos también se han explorado en otras EAL, como la enfermedad

***Correspondencia:**
Thiago Gonçalves-dos Santos Martins
E-mail: thiagogsmartins@yahoo.com.br

Fecha de recepción: 16-11-2024
Fecha de aceptación: 15-08-2025
DOI: 10.24875/RMO.M25000282

Disponible en internet: 31-08-2026
Rev Mex Oftalmol. 2025;99(2):63-64
www.rmo.com.mx

0187-4519/© 2025 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

de Fabry, en la que migalastat cuenta con la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration para su uso clínico. Estas terapias son especialmente beneficiosas en enfermedades neuropáticas, ya que las moléculas pequeñas pueden atravesar la barrera hematoencefálica. En este sentido, los pacientes con sialidosis y otras EAL causadas por mutaciones que afectan la estabilidad y el plegamiento enzimático se encuentran entre los que más podrían beneficiarse de los chaperones farmacológicos. La sialidosis se relaciona con otras enfermedades retinianas principalmente por la presencia de una mancha rojo cereza en la mácula, una característica común en varias EAL. Esta manifestación ocular se observa en enfermedades como Tay-Sachs, Sandhoff y la propia sialidosis[1-4].

La mancha rojo cereza se produce por el acúmulo de sustancias metabólicas en las células ganglionares de la retina, lo cual genera un contraste entre la mácula normal y la capa de fibras nerviosas retinianas engrosada y pálida circundante. La tomografía de coherencia óptica (OCT) se utiliza con frecuencia para detectar estos cambios y ayudar en el diagnóstico diferencial de estas condiciones. Además, la sialidosis puede diferenciarse de otras EAL por sus signos sistémicos y neurológicos, como el mioclonus y la ataxia, que no son comunes en todas las enfermedades que presentan mancha rojo cereza[3-5].

Financiamiento

Los autores no recibieron financiación para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Liguori L, Monticelli M, Allocca M, Hay Mele B, Lukas J, Cubellis MV, et al. Pharmacological chaperones: a therapeutic approach for diseases caused by destabilizing missense mutations. Int J Mol Sci.2020; 21:489.
2. Scafuri B, Verdino A, D'Arminio N, Marabotti A. Computational methods to assist in the discovery of pharmacological chaperones for rare diseases. Brief Bioinform. 2022;23:bbac198.
3. Oh M, Lee JH, Wang W, Lee HS, Lee WS, Burlak C, et al. Potential pharmacological chaperones targeting cancer-associated MCL-1 and Parkinson disease-associated α-synuclein. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111:11007-12.
4. Santana AG, Robinson K, Vickers C, Deen MC, Chen HM, Zhou S, et al. Pharmacological chaperones for GCase that switch conformation with pH enhance enzyme levels in gaucher animal models. Angew Chem Int Ed Engl. 2022;61:e202207974.
5. Tran ML, Génisson Y, Ballereau S, Dehoux C. Second-generation pharmacological chaperones: beyond inhibitors. Molecules. 2020; 25:3145.