

18 DE JULIO DE 2002

Investigadores desarrollan un modelo en ratón del síndrome de Rett

Al estudiar las mutaciones genéticas en pacientes con el complejo conjunto de síntomas comportamentales y neurológicos, que acompañan al síndrome de Rett, la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, Huda Zoghbi y sus colegas en la Facultad de Medicina Baylor han diseñado un modelo en ratón que imita fielmente la enfermedad, incluso la estereotipia característica de las manos.

El desarrollo del ratón, publicado en el número del 18 de julio de 2002, de la revista *Neuron*, proporciona un trampolín para el estudio del síndrome de Rett, causa principal del retraso mental en niñas.

"A medida que el desarrollo progresa, lo que encontramos nuestras experiencias también puede cambiar la forma en la que responde el cerebro. Esto podría explicar la variación individual en la severidad de la enfermedad."

— Huda Y. Zoghbi

Por primera vez reconocido como síndrome en los años 80, el trastorno afecta a una de cada 10.000-15.000 niñas. Es particularmente devastador para las familias con niñas afectadas porque éstas son aparentemente normales al nacer y alcanzan las etapas de desarrollo usuales de los primeros meses de vida. Luego, a medida que la infante comienza a gatear, ocurre una disminución repentina y dramática de las capacidades físicas y mentales, que está acompañada por el inicio de convulsiones, respiración irregular, marcha incoordinada y estereotipia de las manos. No sé de ninguna otra enfermedad neurológica que dé este comportamiento estereotípico característico la estereotipia de las manos que tienen estas muchachas básicamente todo el tiempo que están despiertas, dijo Zoghbi. Con este modelo en ratón ahora nos podemos preguntar su por qué.

Zoghbi ha estado estudiando el síndrome de Rett desde mediados de los años ochenta, cuando se encontró por primera vez con pacientes que tenían el trastorno, cuando era becaria de neurología, y decidió buscar el gen responsable del trastorno. Pensó que el gen debería estar en el cromosoma X,

el cromosoma sexual femenino, y también que debería ser esencial porque no se han reportado varones con el síndrome (dado que los varones sólo tienen un cromosoma X, las mutaciones que anulan la función de los genes podrían ser mortales en una etapa embrionaria). En las mujeres, hay dos copias del cromosoma X, pero en cada célula sólo uno de los dos cromosomas X es activo. Los científicos razonaron que si hay suficientes células normales, se puede compensar el gen mutado.

Después de 14 años de búsqueda, un científico en el laboratorio de Zoghbi encontró que un gen llamado *MECP2* estaba mutado en los pacientes con síndrome de Rett que estudiaron. Investigaciones anteriores sugerían que la proteína MeCP2 era responsable de asegurarse de que los genes que la célula distingue con un marcador molecular, llamado grupo metílico, estén silenciados. La proteína MeCP2 se pega a estos grupos metílicos y evita que sean traducidos a proteína.

Aún no es claro cómo la función molecular de MeCP2 puede llevar a un trastorno neurológico. Desde que se desarrolló un examen de diagnóstico para la mutación del gen, sin embargo, ha habido una ola de nueva información sobre el predominio del trastorno. Esta información revela que las mutaciones en el gen *MECP2* pueden tomar una amplia variedad de formas.

Ahora sabemos de casos de autismo y de esquizofrenia clásicos que son causados por mutaciones en este gen, dijo Zoghbi. El espectro clínico es tan amplio que no conocemos el verdadero predominio de esta mutación. Ella estima que la mutación puede ser dos veces más común de lo que se piensa actualmente, con quizás una de cada 10.000 niñas afectadas.

Lo que hasta ahora está claro es que el gen *MECP2*, que reside en el extremo del brazo largo del cromosoma X del ser humano y de ratón, desempeña un papel vital en la afinación del sistema nervioso en desarrollo durante una etapa crucial cuando los infantes están aprendiendo a sentarse, caminar y comenzar la adquisición de la lengua, dijo Zoghbi.

Para comprender los detalles moleculares de la falla, los científicos primero tuvieron que crear un modelo en ratón del trastorno. La primera tentativa de un modelo en ratón, en el cual el gen *MECP2* fue suprimido totalmente, dio lugar a una enfermedad severa y a la muerte temprana. Zoghbi y sus colegas intentaron crear un modelo que imitara más precisamente la progresión del trastorno humano. De este modo, estudiaron las distintas mutaciones que habían sido encontradas en pacientes, para diseñar un ratón mutante que produjera una proteína parcialmente funcional. El resultado fue un ratón que imita muchos de los aspectos de la enfermedad observada en seres humanos.

Usando el modelo en ratón, los científicos estudiarán cómo la proteína MeCP2 afecta la función cerebral en una etapa crucial del desarrollo. La segunda parte de la historia consiste, en realidad, en descubrir lo que hace esta proteína en el cerebro, dijo Zoghbi. Puede ser que en cierta etapa del desarrollo, el cerebro requiera repentinamente de la función de esta proteína. En seres humanos, en el momento del nacimiento, gran parte de la

estereotipia de las manos ya ha tenido lugar. La infancia es un periodo crítico, puesto que las experiencias de vida refinan la función sináptica y consolidan las sinapsis. Las experiencias afinan el cerebro. Tareas quizás más complejas requieren de la acción de esta proteína y su pérdida es ahora instrumental. Las cosas se deterioran y las personas sufren una regresión. Quizás, los genes claves que son importantes en ciertos momentos, no están en su lugar. No conocemos el mecanismo, pero el tener este modelo en ratón permitirá que nos hagamos estas preguntas.

Zoghbi tiene la esperanza de que el estudio del modelo en ratón también tendrá aplicaciones útiles para el tratamiento de pacientes diagnosticados con el síndrome de Rett. A medida que el desarrollo progresa, lo que encontramos en nuestras experiencias también puede cambiar la forma en la que responde el cerebro. Esto podría explicar la variación individual en la severidad de la enfermedad, dijo. Podría ser que el enriquecimiento del ambiente o la exposición a ciertos estímulos, le dé a las niñas afectadas más etapas de desarrollo. Prevería que mediante los estudios con ratones, se podría identificar las vías que llevarían a metodologías comportamentales o farmacológicas que al menos podrían proporcionar alivio sintomático.