

17 DE OCTUBRE DE 05

## Descubrimiento ofrece nuevas pistas sobre las causas del síndrome de Rett

Unos investigadores que estudian el trastorno neurológico infantil llamado síndrome de Rett han descubierto una nueva pista sobre la forma en la que el trastorno puede causar una gama de síntomas devastadores. Encontraron que MeCP2, la proteína que está alterada en los pacientes con el síndrome, desempeña una función crítica en el corte y reordenamiento de las moléculas de ARN mensajero que llevan el código genético para la construcción de otras proteínas que son importantes para la función del cerebro.

Esta función de MeCP2 recientemente descubierta ofrece un indicio adicional sobre la razón por la que la proteína es tan crítica para el desarrollo. El descubrimiento está ayudando a completar el cuadro de actividades de MeCP2, entre las que también se encuentran el funcionar como un regulador para reprimir la actividad de genes dianas en el cerebro.

Los investigadores dijeron que sus descubrimientos ofrecen una vía prometedora para comprender los síntomas amplios y variables del síndrome de Rett, que incluyen el retraso del habla y del crecimiento, problemas de respiración, convulsiones, disfunción motora, estereotipia de las manos y discapacidad social. Además, el descubrimiento podría proporcionar una comprensión de una gama más amplia de trastornos, entre los que se encuentran el retraso mental y el autismo, que también podrían estar relacionados con la MeCP2 anormal. El síndrome de Rett es un trastorno relacionado con el cromosoma X, afecta a aproximadamente 1 de 10.000 mujeres y es la causa principal de retraso mental en niñas.

---

"Una vez que descubramos los cambios moleculares primarios que subyacen al trastorno, podremos comenzar a explorar dianas farmacológicas para modular esos cambios, para aliviar los síntomas de la enfermedad."

- Huda Y. Zoghbi

---

Los investigadores, conducidos por la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes Huda Y. Zoghbi, publicaron sus resultados en la edición avanzada en Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*, publicada la semana del 17 de octubre de 2005. Zoghbi y sus colegas están en la Facultad de Medicina Baylor.

En 1999, el grupo de investigación de Zoghbi encontró que *MeCP2*, por sus siglas en inglés que significan *proteína 2de unión a metil-CpG*, es el gen causante del síndrome de Rett. El equipo de Zoghbi creó posteriormente un modelo en ratón del síndrome de Rett, en el cual un gen aberrante *MeCP2* produce muchos de los síntomas observados en seres humanos con el trastorno.

Según indica Zoghbi, se sabía que MeCP2 reprime la transcripción de genes dianas al unirse a ellos y evitar que transcriban su información en ARNm. Sin embargo, se habían identificado pocos genes dianas de MeCP2, dijo.

“Decidimos adoptar una nueva metodología para aprender más sobre lo que realmente hace la proteína involucrada en este trastorno tan complejo”, dijo Zoghbi. “Nuestra hipótesis era que MeCP2 podía cumplir funciones adicionales además de ser un represor”.

Por lo tanto, los investigadores utilizaron una técnica llamada coimmunoprecipitación para identificar proteínas en la célula que interactúan con MeCP2. Para asegurarse de que cualquier proteína que encontraran era socia universal de MeCP2, realizaron sus experimentos en distintos tipos de células cultivadas, incluyendo células neuronales, y utilizaron diferentes tipos de “marcas” para la proteína MeCP2.

“Sin importar la forma en la que hacíamos esta identificación, una proteína llamada YB-1 siempre se asociaba a MeCP2”, dijo Zoghbi. Dado que se sabe que YB-1, o proteína 1 de unión a la caja Y, está involucrada en la maduración por corte y empalme del ARN, los investigadores pasaron a explorar si MeCP2 regulaba la maduración por corte y empalme.

La maduración por corte y empalme del ARN ocurre cuando el ARN copiado del ADN de un gen se corta y se reordena. Un proceso llamado maduración por corte y empalme alternativa es crítico para la habilidad de la célula de generar un surtido de proteínas a partir de los mismos genes al cortar juntar distintas porciones de ADN, y es especialmente importante en el desarrollo del cerebro.

Los experimentos de los investigadores revelaron que MeCP2 afecta la maduración por corte y empalme del ARN a través de su interacción con YB-1. También encontraron que la MeCP2 mutante interactúa menos eficientemente con YB-1 que la MeCP2 normal. En particular, los

investigadores encontraron que MeCP2 afectaba la maduración por corte y empalme del ARN de un receptor neuronal importante, llamado NR1.

“El descubrimiento de NR1 es importante, porque este receptor parece estar modulado por la actividad y sabemos que el nivel de MeCP2 aumenta en las neuronas a lo largo de la niñez -lo que supone una relación con la actividad neuronal-”, dijo Zoghbi. Dijo que, por lo tanto, el inicio gradual de los síntomas del síndrome de Rett en niños, que comienzan a desarrollarse de forma normal cuando son bebés, se podría explicar por la patología progresiva que es causada por anomalías en proteínas tales como la NR1.

Utilizando el modelo en ratón del síndrome de Rett, los investigadores luego buscaron alteraciones en la maduración por corte y empalme de genes que estaban activos en la corteza cerebral. Para este experimento, utilizaron un microarreglo de miles de tales genes proveídos por el coautor Jason Johnson de Merck. Los investigadores encontraron que la maduración por corte y empalme estaba alterada en un número significativo de genes de los ratones mutantes con respecto a los ratones normales.

“Por lo tanto, ahora sabemos que en este modelo en ratón del síndrome de Rett hay una gran alteración en la maduración por corte y empalme del ARN cerebral”, dijo Zoghbi. “El siguiente gran interrogante es exactamente la forma en la que estas alteraciones en la maduración por corte y empalme se relacionan con los cambios en la expresión génica que podrían ocurrir en este síndrome. En este trastorno, pensamos que la regulación de la transcripción génica y la maduración por corte y empalme quizás estén juntas e integradas funcionalmente a través de MeCP2”.

Zoghbi dijo que el siguiente paso es comprender la forma en la que la multiplicidad de anomalías en la maduración por corte y empalme del ARN causadas por el *MECP2* mutante contribuyen a los síntomas complejos y variables del síndrome de Rett. “Lo que es importante es comenzar a relacionar los cambios moleculares particulares con una característica clínica particular”, dijo. “Una vez que descubramos los cambios moleculares primarios que subyacen al trastorno, podremos comenzar a explorar dianas farmacológicas para modular esos cambios, para aliviar los síntomas de la enfermedad”.