

El Síndrome Rett.

Los primeros cuarenta años 1966-2006.

Manel Esteller

El Síndrome Rett (RTT) es, en primer lugar, un trastorno neurológico que fue descrito por primera vez en 1966 por el Dr. Andreas Rett, un pediatra neurólogo de Austria. El gen responsable de la mayoría de los casos de RTT es un miembro de la familia MBD: MECP2 (*methyl-CpG binding protein-2*; proteína de unión a ADN metilado-2) que fue identificada en 1999. Dado que dicho gen se encuentra en el cromosoma X, RTT es una causa frecuente de disfunción neurológica en mujeres (puesto que los varones normalmente no son viables). La severidad de RTT está relacionada en parte con el grado de inactivación del cromosoma X del alelo sano. Muchas mutaciones en MECP2 causan proteínas truncadas y sin sentido. Lo que convierte a RTT en un trastorno único es su revelación como la primera enfermedad humana causada por defectos en una proteína que regula la expresión génica mediante la interacción con ADN metilado. Asimismo, las células de pacientes RTT pueden presentar una estructura secundaria de la cromatina anormal, con un amplio espectro de efectos putativos sobre la expresión de genes que, por otro lado, no están mutados. La proteína MeCP2 normal se une a ADN metilado junto con correpresores y modificadores de histonas tales como histona-deacetilasas, histona-acetiltransferasas y proteínas polycomb. El fallo en MECP2 provoca la regulación aberrante de genes que normalmente deberían estar silenciados en el sistema nervioso. Aunque se conocen algunos genes diana de MeCP2 en determinados tejidos de pacientes RTT, como linfocitos y células cancerosas derivadas de distintos tejidos, todavía hay un gran desconocimiento sobre el papel de MeCP2 en el desarrollo normal del cerebro. Los modelos de RTT en ratones han supuesto una herramienta crucial para dilucidar algunos genes diana relacionados con la función nerviosa y, por otra parte, el artículo de Urduñigo *et al* muestra que la pérdida de MECP2 en estos modelos no se asocia con cambios evidentes en las modificaciones de histonas, subrayando de nuevo que el papel regulador de MECP2 es específico de genes. Estos asuntos críticos también se discuten en una revisión del grupo de Dra. LaSalle, centrada particularmente en el papel de MECP2 en el silenciamiento de genes imprintados. De este modo, MECP2 ha concedido una oportunidad excelente a investigadores de los campos de epigenética, genética y neurología para trabajar conjuntamente en la comprensión, diagnóstico y, esperamos, el futuro tratamiento de esta enfermedad. La necesidad del esfuerzo conjunto es destacado por el precioso relato de Ms Coenraads.