

DESCUBIERTA LA IMPLICACIÓN DEL GENOMA OSCURO EN EL SÍNDROME DE RETT, LA SEGUNDA CAUSA MÁS FRECUENTE DE RETRASO MENTAL EN MUJERES

Barcelona, 29 de Abril de 2013.- El síndrome de Rett es una enfermedad del desarrollo neurológico que constituye la segunda causa más frecuente de retraso mental en mujeres, después del Síndrome de Down. El cuadro clínico empieza a aparecer 6-18 meses después del nacimiento y consiste en una pérdida de capacidades cognitivas, sociales y motoras acompañada de comportamientos autísticos como, por ejemplo, movimientos estereotipados de las manos. Hoy en día no existe tratamiento efectivo de la enfermedad más allá del control de su sintomatología. El síndrome suele ser debido a la presencia de una mutación en el gen MeCP2, un gen epigenético que como si fuera un imán regula la expresión de muchos otros genes de la célula. Sin embargo, existe aún un gran desconocimiento de las alteraciones moleculares presentes en la enfermedad. El grupo del Dr Manel Esteller, Director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge, Investigador ICREA y Profesor de Genética de la Universidad de Barcelona, describe esta semana en la revista biomédica internacional *RNA Biology* la identificación de hebras especiales de ácido ribonucleico (ARN) alteradas en el Síndrome de Rett denominadas ARNs no codificantes de larga cadena (lncARNs). Los lncARNs actuarían como agentes supervisores encargados de “apagar” o “encender” a otros genes de nuestro genoma y de esta forma regular la actividad de las neuronas.

Los investigadores recurrieron a un modelo de ratón que reproduce fielmente las características del síndrome de Rett humano y en el mismo compararon la expresión de las cadenas largas de ARN en animales sanos y enfermos. El grupo liderado por el Dr Manel Esteller ha descubierto que la presencia de mutaciones en el gen *Mecp2* provocaba alteraciones en la actividad de los ARNs largos no codificantes originados a partir del “genoma oscuro”, aquel donde no se encuentran los genes típicos ni produce proteínas. Entre los lncARNs identificados como alterados en las regiones cerebrales afectadas en el síndrome de Rett se encuentra uno que regula la función del receptor GABA. Esta última molécula (cuyas siglas refieren al ácido gamma-

aminobutírico) es un neurotransmisor clave en el sistema nervioso cerebral de todos los vertebrados y su alteración podría explicar los defectos de comunicación neurona-neurona en las niñas afectadas por el síndrome de Rett. Estos descubrimientos, además de aumentar el conocimiento sobre las causas de esta enfermedad, podrían tener consecuencias futuras para el tratamiento de estas pacientes ya que terapias que tuvieran como diana los lncARNs o el receptor GABA merecerán ser estudiadas en ensayos preclínicos.

El estudio ha sido apoyado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, la Institució Catalana d'Estudis Avançats (ICREA), el Ministerio de Sanidad y Consumo (E-RARE), los Proyectos Europeos DISCHROM y EPINORC, la Fondation Lejeune (Francia) y la Asociación Catalana del Síndrome de Rett.

Artículo: Dysregulation of the long non-coding RNA transcriptome in a Rett syndrome mouse model. Petazzi P, Sandoval J, Szczesna K, Jorge OC, Roa L, Sayols S, Gomez A, Huertas D, **Esteller M.** *RNA Biology*, 10(7), 2013.

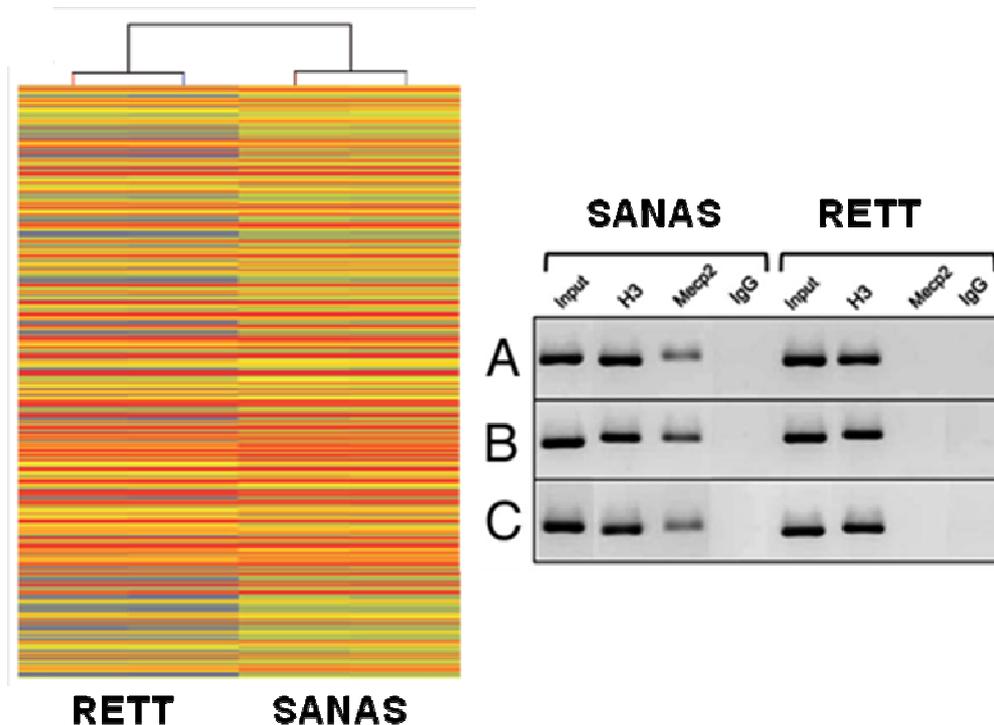


Ilustración. *Izquierda*, diferencias de expresión del genoma oscuro (representadas por distintos colores) entre neuronas sanas y afectadas por el Síndrome de Rett. *Derecha*, en el cerebro del Síndrome de Rett existe un déficit de proteína MeCP2 (ausencia de la banda negra en su carril correspondiente).