

Valencia, 4 de octubre de 2017

Identifican nuevos mecanismos que favorecen el desarrollo de la discapacidad intelectual

- **El trabajo del equipo de Ángel Barco, investigador del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH), muestra que una proteína denominada KDM5C desempeña un papel crítico al regular cambios epigenéticos que se producen durante el desarrollo embrionario**
- **El estudio puede ser de gran importancia para trastornos ligados al cromosoma X y se publica en la revista *Cell Reports***

Una investigación llevada a cabo por un grupo de científicos del Instituto de Neurociencias, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández, ha identificado nuevos mecanismos epigenéticos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Claes-Jensen sindrómica ligada al cromosoma X, una discapacidad intelectual ligada al sexo, que afecta a varones.

Además de producir discapacidad intelectual grave, el síndrome de Claes-Jensen se caracteriza por un comportamiento autista, estatura baja, hiperreflexia, estallidos emocionales, paraplejía espástica y convulsiones epilépticas. La epigenética, un área muy activa en la actualidad, investiga cómo las modificaciones de la cromatina (la forma en que el ADN se almacena en las células) dan lugar a cambios en la expresión de los genes en ausencia de mutaciones o alteraciones en el material genético. Estos cambios epigenéticos están detrás de numerosas enfermedades que se manifiestan en la infancia, en la juventud o incluso en edades tardías de la vida, como el cáncer o diversas patologías mentales.

El trabajo, que está liderado por Ángel Barco, coordinador del grupo de Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal, puede ser de gran importancia también para otros trastornos ligados al cromosoma X, como el síndrome de Rett, que afecta mayoritariamente a niñas. “Dado que muchos de los factores epigenéticos involucrados en la discapacidad intelectual interaccionan entre sí, nuestros descubrimientos también pueden beneficiar el estudio de otros trastornos similares”, destaca el doctor Barco.

El desarrollo del sistema nervioso es un proceso altamente organizado que requiere una regulación espacial y temporal muy precisa de los programas genéticos implicados en la diferenciación, maduración y supervivencia de las neuronas, así como la

represión de otros procesos. Cuando algo falla en esta precisa secuencia, puede dar lugar a consecuencias importantes, como la discapacidad intelectual. Cada célula del cuerpo humano contiene una larga hebra de ADN de unos dos metros. Para que quepa en el interior del núcleo celular, el ADN está enrollado sobre unas proteínas denominadas histonas, formando una especie de collar de perlas, al que llamamos cromatina.

Para que los genes puedan expresarse, las cuentas de ese collar deben desenrollarse parcialmente y con precisión en el momento adecuado. Ese proceso está regulado de forma muy precisa por enzimas modificadoras de la cromatina, que permiten que los genes que deben expresarse en cada momento queden accesibles a la maquinaria enzimática celular, al tiempo que mantienen a otros inaccesibles y silenciados. Una de esas enzimas es precisamente la KDM5C, en la que se ha centrado este estudio. KDM5C es fundamental para impedir que durante el desarrollo se expresen genes de la línea germinal (óvulos y espermatozoides) en otros tipos de células como las neuronas.

En la enfermedad de Claes-Jensen esta enzima modificadora de la cromatina está afectada y con ella todos los genes que regula. “En nuestro estudio aportamos nuevos datos sobre las distintas dianas de KDM5C, desde el desarrollo embrionario hasta el cerebro adulto. Estas dianas podrían usarse como biomarcadores de la enfermedad”, explica Marilyn Scandaglia, primera autora del artículo, que se publica en *Cell Reports*.

El trabajo del equipo del doctor Barco muestra que KDM5C desempeña papeles críticos durante el desarrollo embrionario, restringiendo la expresión génica durante la diferenciación y maduración neuronal.

Además, KDM5C lleva a cabo una labor de vigilancia del genoma que impide la transcripción en momentos inadecuados no solo durante el desarrollo embrionario sino también en las neuronas adultas. Sin esta regulación por parte de KDM5C, se produce una expresión génica “ilegítima” que probablemente contribuye al desarrollo de la discapacidad Claes-Jensen vinculada al cromosoma X.

“Una de las cosas que vemos en las neuronas de los ratones que se utilizan como modelo del síndrome Claes-Jense es la expresión de genes que en animales normales solo están activos en la línea germinal, por ejemplo, en los espermatozoides y los óvulos. En condiciones normales, después de las primeras etapas del desarrollo embrionario (primeras divisiones del cigoto) esos genes se inactivan o silencian, mediante mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN. Pero en ratones modificados genéticamente que carecen de la enzima KDM5C, esos mecanismos de silenciamiento o inactivación no funcionan bien y los genes de la línea germinal se siguen expresando incluso en las neuronas del animal adulto, donde normalmente no lo hacen. Es decir, se expresan de forma ilegítima fuera de tiempo y de lugar” explica Ángel Barco.

“Esperamos que las investigaciones futuras puedan revelar el rol de cada diana específica de esta enzima KDM5C en el cerebro y su contribución al desarrollo del

síndrome, aunque es posible que éste resulte del cambio simultáneo en varias de ellas”, precisa Marilyn Scandaglia.



Ángel Barco (primero por la izquierda en la segunda fila), junto con el resto de su equipo de investigación en el Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH)

Más información:
Javier Martín López
Tel.: 96.362.27.57
Fax: 96.339.20.25

<http://www.dicv.csic.es>
jmartin@dicv.csic.es