

València, 29 de julio de 2021

Hallan una alteración clave en los genes implicados en el desarrollo del Síndrome de Cornelia de Lange

- **Un estudio liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) identifica las bases moleculares de esta enfermedad rara, que causa anomalías en las extremidades y un retraso del crecimiento**
- **El equipo científico logra revertir algunos efectos de la enfermedad mediante terapia genética en células cultivadas de pacientes**

Un grupo de investigación liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), publica en *Nature Communications* un trabajo que desvela las bases moleculares del síndrome de Cornelia de Lange, una enfermedad rara que afecta al desarrollo durante el embarazo y causa anomalías en las extremidades superiores, retraso del crecimiento y las capacidades psicomotoras, y discapacidad intelectual, entre otros síntomas. El estudio identifica una alteración clave en la función de un conjunto de proteínas que causa problemas en la compactación del ADN y, por tanto, en la expresión de los genes implicados en el origen de la enfermedad. Introduciendo un gen sin esta alteración en células cultivadas de pacientes, los investigadores lograron revertir la mayoría de los efectos, sugiriendo que la terapia génica en el recién nacido podría paliar algunos síntomas.

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es un trastorno del desarrollo no hereditario que aparece de forma esporádica durante las primeras etapas embrionarias. La prevalencia es variable, oscilando entre 1 cada 10.000-30.000 nacimientos. Fue descrito por primera vez por la pediatra holandesa Cornelia de Lange en 1933. En 2004 se describió el primer gen asociado al desarrollo de la enfermedad, denominado NIPBL, y posteriormente se identificaron cuatro genes más: SMC1A, SMC3, RAD21 y HDAC8. Todos ellos tienen en común el codificar proteínas relacionadas con el complejo de cohesinas, un conjunto de proteínas encargado de mantener la estructura de los cromosomas que contienen la información genética del ADN.

“La mayoría de los pacientes de Cornelia de Lange presentan una mutación en genes del complejo proteico denominado cohesina o sus reguladores. Nuestro objetivo era estudiar cómo las mutaciones en estos genes causan la enfermedad”, asegura Ethel

Queralt, científica del Plan Gen-T de la Generalitat Valenciana en el IBV-CSIC que lidera el estudio.

“Para funcionar correctamente, la cohesina y sus reguladores se tienen que unir correctamente al ADN”, explica Queralt, que es además investigadora principal de la Unidad de División Celular y Cohesionpatías del IBV-CSIC. “En este estudio hemos visto que dicha unión está alterada en los pacientes de Cornelia de Lange. Pensamos que esto provoca problemas en la compactación del ADN, en cómo se pliega nuestro código genético, algo en lo que la cohesina y sus reguladores realizan una función esencial. Así, la alteración de la función de la cohesina en el plegamiento del ADN provoca alteraciones en la expresión génica que da lugar a la enfermedad”, revela la investigadora.

Terapia génica contra la enfermedad

Desconocer los genes que causan la enfermedad ha provocado que no se pudiera avanzar en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad. Ahora, este estudio describe por primera vez este mecanismo, contribuyendo a saber cómo se produce la enfermedad y a poder desarrollar un diagnóstico correcto e, incluso, buscar un tratamiento. “El mayor problema sigue siendo el diagnóstico tardío de los pacientes, algo común en todas las enfermedades raras”, apunta Queralt.

Gracias al conocimiento adquirido en este trabajo, el equipo liderado por la investigadora del CSIC ha probado una posible terapia. “Hemos introducido un gen sin alterar en células en cultivo de los pacientes y hemos podido revertir la mayoría de los defectos de expresión génica observados, sugiriendo que una terapia génica podría funcionar en pacientes”, asegura la investigadora. Sin embargo, la mutación que origina el síndrome se produce en las primeras divisiones embrionarias y la enfermedad no suele detectarse hasta el primer trimestre del embarazo o ya en el recién nacido. “La terapia génica en el recién nacido posiblemente no curaría la enfermedad, pero podría paliar algunos síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente”, confía Queralt.

En el estudio participan también el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge (IDIBELL), la Universidad de Zaragoza, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC) y la empresa Qgenomics.

Referencia:

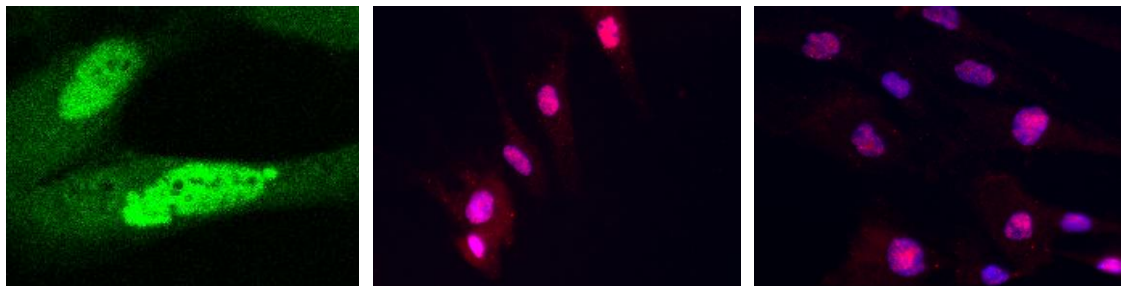
García P., Fernandez-Hernandez R., Cuadrado A., Coca I., Gomez A., Maqueda M., Latorre-Pellicer A., Puisac B., Ramos FJ., Sandoval J., Esteller M., Mosquera JL., Rodriguez J., Pié J., Losada A., Queralt E., ***Disruption of NIPBL/Sccl in Cornelia de Lange Syndrome provokes cohesin genome-wide redistribution with an impact in the transcriptome.*** *Nat Commun* 12, 4551 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24808-z>

Descarga de vídeos y fotos:

<https://saco.csic.es/index.php/s/zDXkwEMXdSQzqeF>



El equipo de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) que ha liderado el estudio, con Ethel Queralt (derecha) al frente. Foto: CSIC.



Fibroblastos dermales aislados de pacientes. Localización de la proteína Rad21, subunidad del complejo de cohesina, en fibroblastos dermales aislados de pacientes. (Panel Izquierdo) EGFP-Rad21 detectada por microscopia de fluorescencia *in vivo*. (Panel central y derecho) Visualización de la proteína Rad21 por inmunofluorescencia *in situ*. Créditos: IBV-CSIC.

Más información:

g.prensa@dicv.csic.es

Tel.: 963 622 757

CSIC Comunicación ComunitatValenciana

<https://delegacion.comunitatvalenciana.csic.es>