

València, 29 de juliol de 2021

Troben una alteració clau en els gens implicats en el desenvolupament de la Síndrome de Cornelia de Lange

- **Un estudi liderat per l'Institut de Biomedicina de València (IBV-CSIC) identifica les bases moleculars d'aquesta malaltia rara, que causa anomalies en les extremitats i un retard del creixement**
- **L'equip científic aconsegueix revertir alguns efectes de la malaltia mitjançant teràpia genètica en cèl·lules cultivades de pacients**

Un grup d'investigació liderat per l'Institut de Biomedicina de València (IBV-CSIC), del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), publica en *Nature Communications* un treball que revela les bases moleculars de la Síndrome de Cornelia de Lange, una malaltia rara que afecta el desenvolupament durant l'embaràs i causa anomalies en les extremitats superiors, retard del creixement i les capacitats psicomotores, i discapacitat intel·lectual, entre altres símptomes. L'estudi identifica una alteració clau en la funció d'un conjunt de proteïnes que causa problemes en la compactació de l'ADN i, per tant, en l'expressió dels gens implicats en l'origen de la malaltia. Introduint un gen sense aquesta alteració en cèl·lules cultivades de pacients, els investigadors van aconseguir revertir la majoria dels efectes, suggerint que la teràpia gènica en el nou-nat podria pal·liar alguns símptomes.

La Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) és un trastorn del desenvolupament no hereditari que apareix de manera esporàdica durant les primeres etapes embrionàries. La prevalença és variable, oscil·lant entre 1 cada 10.000-30.000 naixements. Va ser descrit per primera vegada per la pediatra holandesa Cornelia de Lange en 1933. En 2004 es va descriure el primer gen associat al desenvolupament de la malaltia, denominat NIPBL, i posteriorment es van identificar quatre gens més: SMC1A, SMC3, RAD21 i HDAC8. Tots ells tenen en comú el codificar proteïnes relacionades amb el complex de cohesines, un conjunt de proteïnes encarregat de mantindre l'estructura dels cromosomes que contenen la informació genètica de l'ADN.

“La majoria dels pacients de Cornelia de Lange presenten una mutació en gens del complex proteic denominat cohesina o els seus reguladors. El nostre objectiu era estudiar com les mutacions en aquests gens causen la malaltia”, assegura Ethel Queralt, científica del Pla Gen-T de la Generalitat Valenciana a l'IBV-CSIC que lidera l'estudi.

“Per a funcionar correctament, la cohesina i els seus reguladors s'han d'unir correctament a l'ADN”, explica Queralt, que és a més investigadora principal de la Unitat de Divisió Cel·lular i Cohesionpaties de l'IBV-CSIC. “En aquest estudi hem vist que aquesta unió està alterada en els pacients de Cornelia de Lange. Pensem que això provoca problemes en la compactació de l'ADN, en com es plega el nostre codi genètic, una cosa en la qual la cohesina i els seus reguladors realitzen una funció essencial. Així, l'alteració de la funció de la cohesina en el plegament de l'ADN provoca alteracions en l'expressió gènica que dóna lloc a la malaltia”, revela la investigadora.

Teràpia gènica contra la malaltia

Desconèixer els gens que causen la malaltia ha provocat que no es poguera avançar en l'estudi de les bases moleculars de la malaltia. Ara, aquest estudi descriu per primera vegada aquest mecanisme, contribuint a saber com es produeix la malaltia i a poder desenvolupar un diagnòstic correcte i, fins i tot, buscar un tractament. “El major problema continua sent el diagnòstic tardà dels pacients, una cosa comuna en totes les malalties rares”, apunta Queralt.

Gràcies al coneixement adquirit en aquest treball, l'equip liderat per la investigadora del CSIC ha provat una possible teràpia. “Hem introduït un gen sense alterar en cèl·lules en cultiu dels pacients i hem pogut revertir la majoria dels defectes d'expressió gènica observats, suggerint que una teràpia gènica podria funcionar en pacients”, assegura la investigadora. No obstant això, la mutació que origina la síndrome es produeix en les primeres divisions embrionàries i la malaltia no sol detectar-se fins al primer trimestre de l'embaràs o ja en el nouat. “La teràpia gènica en el nouat possiblement no curaria la malaltia, però podria pal·liar alguns símptomes i millorar la qualitat de vida del pacient”, confia Queralt.

En l'estudi participen també l'Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL), la Universitat de Saragossa, el Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO), l'Institut d'Investigació Sanitària La Fe, l'Institut d'Investigació contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC) i l'empresa Qgenomics.

Referència:

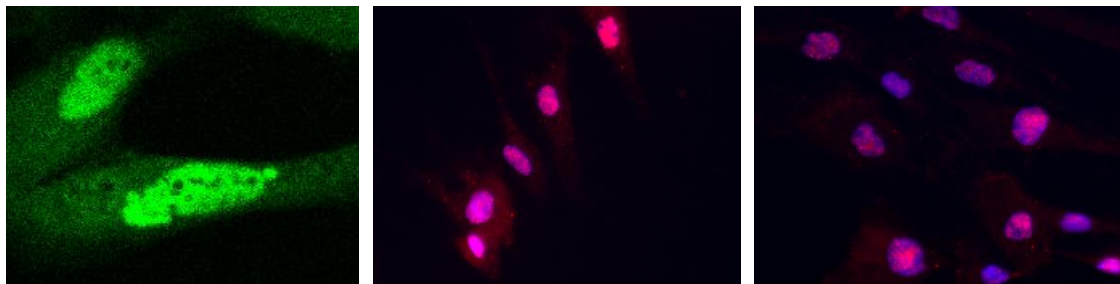
Garcia P., Fernandez-Hernandez R., Cuadrado A., Coca I., Gomez A., Maqueda M., Latorre-Pellicer A., Puisac B., Ramos FJ., Sandoval J., Esteller M., Mosquera JL., Rodriguez J., Pié J., Losada A., Queralt E., ***Disruption of NIPBL/Scp2 in Cornelia de Lange Syndrome provokes cohesin genome-wide redistribution with an impact in the transcriptome.*** *Nat Commun* 12, 4551 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24808-z>

Descàrrega de vídeos i fotos:

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



L'equip d'investigació de l'Institut de Biomedicina de València (IBV-CSIC) que ha liderat l'estudi, amb Ethel Queralt (dreta) al capdavant. Foto: CSIC.



Fibroblasts dermals aïllats de pacients. Localització de la proteïna Rad21, subunitat del complex de cohesina, en fibroblasts dermals aïllats de pacients. (Panell Esquerre) EGFP-Rad21 detectada per microscòpia de fluorescència *in vivo*. (Panell central i dret) Visualització de la proteïna Rad21 per immunofluorescència *in situ*. Crèdits: IBV-CSIC.

Més informació:

g.prensa@dicv.csic.es

Tel.: 963 622 757

CSIC Comunicació Comunitat Valenciana

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