

Contacto:

Monica Coenraads

Executive Director, RSRT

monica@rsrt.org

203.445.0041

EMBARGOED UNTIL February 25, 2010 12 PM EST

**MeCP2 Se Globaliza – Redefinición de la Función de la Proteína del
Síndrome de Rett**

25 de febrero de 2010

Un artículo publicado hoy en *Molecular Cell* propone que la proteína MeCP2 ejerce un efecto sobre todo el genoma en las neuronas, en vez de actuar como un regulador de genes específicos. Las mutaciones en MeCP2 causan el Síndrome de Rett, desorden del espectro autista, así como otros problemas neuropsiquiátricos incluyendo el autismo, la esquizofrenia y dificultades del aprendizaje.

El descubrimiento de la acción global del MeCP2 se ha hecho en el laboratorio del Prof. Adrian Bird, doctor por en la Universidad de Edinburgh. Las contribuciones fundamentales de Bird en el campo del Síndrome de Rett incluyen la identificación de la proteína MeCP2 a principios de los '90 y la sorprendente reversibilidad de los severos síntomas de la enfermedad en ratones adultos publicada en *Science* en 2007. El Dr. Bird es miembro y asesor científico de la Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett (*Rett Syndrome Research Trust*), una organización sin fines de lucro muy focalizada en el desarrollo de tratamientos y en la curación del Síndrome de Rett y los desórdenes relacionados con *MECP2*.

El Síndrome de Rett afecta casi exclusivamente a niñas pequeñas y sus primeros síntomas aparecen habitualmente antes de los 18 meses de edad. Estas niñas pierden el habla, el control motriz y el movimiento funcional de las manos y muchas sufren convulsiones y problemas ortopédicos y digestivos severos además de problemas respiratorios y otras alteraciones. La mayoría vive hasta la edad adulta y requieren cuidado continuo al ser totalmente dependientes.

Históricamente, MeCP2 ha sido considerado como un factor de transcripción clásico, pero los datos de Bird establecen que MeCP2 es una de las proteínas neuronales nucleares más abundantes, con niveles de 100 a 1000 veces más elevados que los de los factores de transcripción típicos. De hecho, hay casi tantas moléculas de MeCP2 en el núcleo como nucleosomas, que representan la subunidad estructural de la cromatina que a su vez forma los cromosomas. Para poner esto en perspectiva, hay suficiente MeCP2 para cubrir casi todo el genoma.

Peter Skene, miembro post-doctoral del laboratorio de Bird y primer autor del artículo confirmó mediante inmunoprecipitación de cromatina y secuenciación masiva de ADN que esta gran abundancia de MeCP2 adopta meticulosamente el patrón de metilación del ADN de la célula. Como resultado, Skene observó que MeCP2 se une a la mayor parte de las regiones del genoma, cuestionando el papel asignado previamente a esta proteína como un factor de transcripción específico de algunos genes. Esto puede explicar por qué se han identificado tan pocos genes diana para MeCP2 durante la última década.

“El cerebro contiene muchos tipos de neuronas con funciones diferentes, y es muy interesante que el patrón de unión de MeCP2 a los cromosomas sea similar, en líneas generales, en todas ellas. Esto sugiere la posibilidad de que el defecto neuronal provocado por mutaciones de este gen afecte todas las neuronas de forma similar. Si realmente es un defecto genérico compartido por muchas neuronas, entonces las causas del síndrome de Rett podrían ser menos complicadas de lo que temíamos. Esta idea necesita ahora ser comprobada por futuros trabajos” dijo el Profesor Bird.

En concordancia con esta distribución por todo el genoma, los científicos encontraron que MeCP2 afecta globalmente al empaquetamiento del ADN en el núcleo de la célula. Las histonas son proteínas que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Este enrollamiento, o compactación, permite a los 1,8 metros de ADN alojarse dentro del núcleo cada una de nuestras células. Hay dos clases de histonas –histonas centrales e histonas conectoras. Las histonas centrales forman el carrete donde el ADN se enrolla – parecido a cuentas de un collar. Las histonas conectoras, como la histona H1, sellan el ADN en el carrete formado por las histonas centrales. De esta manera las histonas conectoras actúan como un candado que mantiene al ADN en esta estructura e impide el acceso inapropiado al ADN fuera de los genes. En ausencia de MeCP2, la cantidad de histonas conectoras H1 se eleva al doble, lo cual sugiere un intento de compensar la falta de MeCP2.

El laboratorio de Bird también encontró un aumento en la acetilación de histonas en neuronas deficientes en MeCP2, pero no en la glía. Estas modificaciones químicas hacen que el carrete de la cromatina se relaje y puede exponer el ADN abierto y causar expresión incorrecta. Esto sugiere que el papel de MeCP2 es suprimir globalmente la expresión inapropiada del genoma.

“De acuerdo con el recubrimiento de MeCP2 de la totalidad del genoma, observamos cambios globales en la composición y en la actividad de la cromatina. En ausencia de MeCP2, descubrimos un aumento en la transcripción inapropiada del ADN basura (“junk DNA”¹) que se encuentra entre los genes. Esto nos sugiere que en vez de dirigirse a genes específicos, MeCP2 funciona a escala genómica global y podría actuar como *el perro guardián del genoma neuronal*”, dijo Skene.

“La Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett (RSRT) está buscando dos enfoques paralelos para atacar del Síndrome de Rett. Uno es encontrar ensayos para las funciones de MeCP2 y luego buscar una solución que repare el defecto. El otro es entender tanto como sea posible sobre la función de MeCP2 en el cerebro para diseñar tratamientos racionales. Saber que MeCP2 actúa de manera global en vez de cómo regulador de genes específicos nos da una nueva perspectiva sobre las bases moleculares del Síndrome de Rett que contribuirá a guiar el desarrollo de medicamentos y otros tipos de tratamientos”, comenta Mónica Coenraads, Directora Ejecutiva de la RSRT y madre de una niña con el desorden.

Para una entrevista en profundidad con Adrian Bird, por favor, visita el blog de RSRT, <http://rettsyndrome.wordpress.com/>

Sobre la Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett (Rett Syndrome Research Trust)

La Fundación para la Investigación del Síndrome de Rett es una organización sin fines de lucro formada como consecuencia de la sorprendente reversión de los síntomas pre-clínicos del Síndrome de Rett. La Fundación está muy focalizada en el desarrollo de tratamientos para la curación del Síndrome de Rett y de los desórdenes relacionados con *MECP2*. Nuestro objetivo a corto plazo es promover ensayos clínicos con estrategias de tratamientos nuevos dentro de los cinco años. La fuerza de la Fundación se basa en la orientación de los consejeros quienes son en gran parte responsables de la mayoría de los avances en investigaciones sobre el síndrome de Rett durante la última década. Para más información sobre la Fundación, por favor, visita www.reverserett.org

¹ “junk DNA” refiere a la región de ADN que no codifica una proteína y no tiene función conocida.