

Redefiniendo la Función de la Proteína del Síndrome de Rett

[Rett Syndrome Research Trust Website](#)

Justo antes de las vacaciones tuve la oportunidad de comentar con Adrian Bird los resultados de su último trabajo de investigación, publicado hoy en *Molecular Cell*. La mayoría de los lectores de este blog sabrán que el Prof. Bird descubrió la proteína MeCP2 a principios de los años '90 mientras trabajaba en el Instituto de Investigación de Patología Molecular en Viena. Casi una década más tarde, los descubrimientos de Huda Zoghbi de que mutaciones en el gen MeCP2 causaban el Síndrome de Rett, condujeron al Prof. Bird al campo de la neurociencia. Se encontró a sí mismo trabajando, por primera vez, en temas científicos de gran relevancia para las enfermedades humanas. En 2007 publicó el sorprendente experimento de reversibilidad de los síntomas de la enfermedad en ratones.

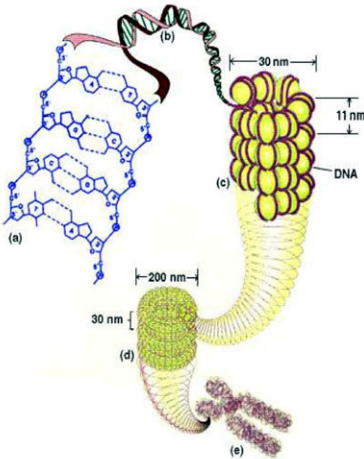
Nos hemos acostumbrado a esperar nuevas e importantes ideas del laboratorio de Bird; esta nueva publicación redefine los conceptos del rango de acción y de la función de MeCP2. En palabras del co-autor Peter Skene, MeCP2 podría ser “el perro guardián del genoma neuronal”.



MeCP2 se globaliza

MC: Los resultados en su último artículo respecto a los altos niveles y la amplia distribución de MeCP2 me parecen enormemente sorprendentes.

AB: Sí, MeCP2 es excepcionalmente abundante. La mayoría de los factores de transcripción, proteínas que activan o reprimen la expresión de los genes, existen en un número de 10.000 a 100.000 moléculas por célula como máximo. Estamos viendo niveles de 100 a 1.000 veces mayores que eso de MeCP2. De hecho, hay casi tanta MeCP2 en el núcleo como nucleosomas, que son las unidades estructurales fundamentales de la cromatina. Eso significa que hay suficiente MeCP2 como para cubrir potencialmente casi todo el genoma.



MC: Me intriga el hecho de que MeCP2 se una tanto a los genes como a las zonas intergénicas.

AB: Por lo que respecta a MeCP2, no parece importarle si se une a los genes o no. Simplemente se une a cualquier sitio donde haya grupos metilo.

MC: Entonces MeCP2 sigue a la metilación a través del genoma.

AB: Exacto, y este seguimiento de la metilación del ADN puede explicar la reversibilidad de los severos síntomas de Rett que vemos en ratones. El paso importante durante el desarrollo es establecer el patrón correcto de metilación, y eso parece suceder normalmente en pacientes con Rett. Una vez que tienes ese patrón establecido, si se deposita MeCP2 de nuevo, como hicimos en nuestro experimento de reversibilidad, la proteína simplemente va donde le dicta la metilación y continúa ejerciendo su función.

El genoma – No todo está en los Genes

MC: Probablemente este es un buen momento para recordar a nuestros lectores que los genes sólo representan el 5% del genoma. El resto comprende lo que aún a veces se denomina “ADN basura” (“junk DNA”) porque los científicos aún no han sido capaces de atribuirle ninguna función. El término “ADN basura” siempre me ha parecido un poco arrogante – dudo que el 95% de nuestro genoma sea “basura” y, de hecho, varios trabajos recientes sugieren que la basura puede tener una función reguladora importante.

AB: Tiene toda la razón; no debemos desechar nada del genoma como basura. Una gran parte del llamado “ADN basura” realmente ha sido conservado a través de millones de años y ese hecho sugiere por sí mismo que hay una buena razón para que esa “basura” esté ahí.

MC: En los últimos años la idea de que MeCP2 se une al ADN metilado ha sido un poco cuestionada. Este artículo reafirma y amplía ese hecho. ¿A dónde nos conduce esto?

AB: Pienso que esta confirmación, combinada con una cantidad suficiente de MeCP2 suficiente para cubrir todos los grupos metilo en el genoma, nos está diciendo algo sobre la *función* de MeCP2.

MeCP2 Redefinido

MC: ¿Entonces todavía podemos decir que los síntomas de Rett son causados por una represión defectuosa de algunos genes por MeCP2?

AB: Eso sigue siendo una hipótesis que necesita ser probada. Todavía no tenemos evidencia de que determinados genes, cuando no son expresados correctamente debido a mutaciones de MeCP2, son los causantes del síndrome de Rett. Todavía tenemos mucho trabajo que hacer para averiguar la conexión entre la ausencia de represión por MeCP2 y los síntomas de la enfermedad.

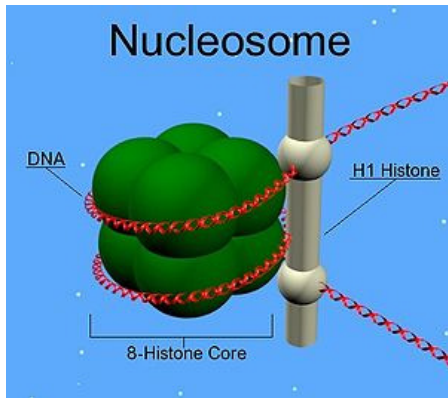
MC: ¿Entonces que opina de las publicaciones que postulan que determinados genes son dianas de MeCP2?

AB: En efecto, ha habido muchos artículos –algunos de ellos de nuestro laboratorio- que dicen que ciertos genes parecen cambiar cuando falta MeCP2. El descubrimiento se complementa con experimentos bioquímicos que muestran que MeCP2 se une a esos genes, de manera que los datos parece tener sentido. Sin embargo, una vez que encuentras que MeCP2 se une absolutamente a cualquier sitio, el concepto de genes diana se hace un poco menos interesante y, tal vez, menos relevante.

MC: Si MeCP2 no es un factor de transcripción como previamente se pensó, ¿cómo lo llamaría Ud.?

AB: Lo llamaría *histona 1 conectora alternativa*. Hace muchos años describimos que MeCP2 y la histona conectora, H1, competían entre ellas para ensamblar cromatina sobre ADN metilado. En este artículo mostramos que cuando MeCP2 está ausente, la cantidad de H1, que normalmente es muy baja en el cerebro, se eleva dramáticamente. En ese sentido MeCP2 claramente se asemeja a una histona.

MC: Vamos a darles un poco de información de repaso a nuestros lectores. Las histonas son proteínas que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrosca el ADN. Este enroscamiento, o compresión, permite a los 1,8 metros de ADN caber dentro del núcleo de cada una de nuestras células. Hay dos clases de histonas –histonas centrales e histonas conectoras. Las histonas centrales forman el carrete alrededor del cual el ADN se enrosca – semejante a las cuentas de un collar. Y las histonas conectoras se unen al ADN que separa las cuentas. H1 es una de las dos histonas conectoras.



¿Podría ser más sencillo?

MC: Otra observación de su artículo es que MeCP2 está probablemente desarrollando la misma función en todo el cerebro ¿Puede explicar esto un poco más?.

AB: Algunos piensan que MeCP2 hace cosas diferentes en diferentes neuronas. Nuestros datos sugieren que el patrón de unión de MeCP2 es similar en cualquier región del cerebro. Quiero poner énfasis en la idea de que, en ausencia de MeCP2, hay un problema genérico con las neuronas y que los efectos regionales tienen algo que ver con lo que hacen esas neuronas en el cerebro y no tanto con que MeCP2 haga cosas diferentes en diferentes lugares. En otras palabras, MeCP2 hace lo mismo en todos los sitios pero sus consecuencias son diferentes.

Actualmente hay mucha información de muchos laboratorios empujándonos en múltiples direcciones. Me gustaría ver si podemos cortar a través de toda esa complejidad y decir, en *todas* estas neuronas *esto es* lo que está mal. Estoy entusiasmado acerca de la posibilidad de que tal vez no sea tan complicado después de todo.

MC: Ese sería un panorama elegante y bienvenido. Gracias Prof. Bird, por comentar su última publicación. Esperamos poder traer en breve una nueva puesta al día de su trabajo a nuestros lectores.