

Investigadores del CIC bioGUNE establecen por primera vez una relación entre el síndrome de Townes-Brocks y las antenas celulares

El hallazgo, publicado en *The American Journal of Human Genetics*, respalda la hipótesis de que las aberraciones en los cilios primarios son factores contribuyentes en las características de las personas afectadas

La investigación supone un cambio de paradigma en la comprensión de esta enfermedad rara y abre nuevas posibilidades para su tratamiento

El síndrome de Townes-Brocks es una enfermedad rara con una incidencia inferior a un caso por cada 350.000 nacimientos vivos y las personas afectadas presentan malformaciones en los dedos de manos y pies, orejas y riñones, entre otras

(Bilbao, 15 de febrero de 2018). Una investigación dirigida por Rosa Barrio desde el CIC bioGUNE ha establecido por primera vez una relación entre el síndrome de Townes-Brocks y las antenas celulares o cilios, lo que abre nuevas vías para la búsqueda de fármacos que puedan ayudar a las personas afectadas.

El hallazgo, que ha sido publicado en *The American Journal of Human Genetics*, una revista de alto impacto relacionada con la Sociedad Americana de Genética Humana, profundiza en el posible mecanismo molecular por el que se producen los síntomas del síndrome de Townes-Brocks, una enfermedad rara, que afecta a uno de cada 350.000 nacimientos vivos. Las personas afectadas presentan un espectro de malformaciones en los dedos de manos y pies, orejas y riñones. El síndrome de Townes-Brocks se hereda de manera dominante y está producido por mutaciones en el gen *SALL1*.

“Al inicio de nuestra investigación nos dimos cuenta de que los síntomas de las personas con síndrome de Townes-Brocks se parecen a los de una familia de enfermedades que se denominan colectivamente “ciliopatías”, un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la presencia de cilios primarios alterados. Los cilios primarios son unas pequeñas estructuras presentes en la mayoría de las células, que actúan como antenas de recepción para comunicar dichas células con el resto del organismo. Cuando los cilios se ven afectados por algún problema, la comunicación se ve alterada y se producen problemas en la formación del organismo durante el desarrollo embrionario. Nuestro equipo ha demostrado que estas pequeñas antenas o cilios son más abundantes y más largas en las células provenientes de individuos con síndrome de Townes-Brocks”, explica Rosa Barrio, investigadora de CIC bioGUNE, que ha liderado el estudio.

Muchos de los pacientes afectados por el síndrome de Townes-Brocks presentan problemas serios, especialmente una progresiva pérdida de las funciones renal y auditiva, y necesitan diálisis y trasplante. Al asociar los síntomas de la enfermedad con los cilios primarios, se pueden planear nuevas vías terapéuticas que modifiquen la largura o frecuencia de los cilios, algo que no se podría haber planteado antes de este estudio. “Nuestro hallazgo respalda la hipótesis de que las aberraciones en los cilios primarios y la señalización celular son factores contribuyentes en las características de las personas con síndrome de Townes-Brocks, lo cual representa un cambio de paradigma en la comprensión de esta enfermedad y abre nuevas vías para su tratamiento”, indica la investigadora Rosa Barrio.

Más de cuatro años de investigación

El proyecto, llevado a cabo por un equipo multidisciplinar de investigadores y clínicos, liderados desde el CIC bioGUNE, se inició hace más de cuatro años. Junto al CIC bioGUNE, en el estudio han participado centros de Estados Unidos (Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York y Saint Louis University School of Medicine en Missouri), Dinamarca (Novo Nordisk Foundation), Reino Unido (University of Oxford, Great Ormond Street Hospital de Londres, e Ipswich Hospital NHS Trust), así como la Universidad del País Vasco. El equipo ha contado con financiación del Gobierno Vasco, el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad y la Unión Europea.

En este periodo, se han conseguido muestras de tejido de personas con síndrome de Townes-Brocks y se han desarrollado herramientas celulares y moleculares. También se han derivado células en cultivo a partir de tejidos de personas con síndrome de Townes-Brocks y personas control, aquellas que no presentan esta enfermedad, y que pueden ser utilizadas en estudios futuros. “Hemos realizado construcciones moleculares que imitan las mutaciones presentes en personas con síndrome de Townes-Brocks para expresarlas en células control y éstas desarrollan las mismas características que las células afectadas; hemos aplicado la novedosa técnica CRISPR-Cas9 para crear un modelo celular de síndrome de Townes-Brocks a partir de células control; hemos aplicado la novedosa técnica de “proteómica de proximidad” o “BioID” para identificar proteínas que interaccionan específicamente con la proteína SALL1 mutante presente en las personas con síndrome de Townes-Brocks; hemos empleado un modelo de ratón que produce los síntomas de síndrome de Townes-Brocks, etc”, destaca Rosa Barrio. El diagnóstico y búsqueda de muestras en una enfermedad rara no son sencillos, por lo que los autores esperan que esta publicación ayude a dar visibilidad a esta enfermedad entre pacientes, familiares y profesionales médicos.

Sobre CIC bioGUNE

El Centro de Investigación bioGUNE, con sede en el Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, es una organización de investigación biomédica que desarrolla investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular, con especial atención en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, para ser utilizada en el



desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas. CIC bioGUNE está reconocido como “Centro de Excelencia Severo Ochoa”, el mayor reconocimiento de centros de excelencia en España.