

GENÉTICA LAS REGIONES APARENTEMENTE VACÍAS DE GENES MODIFICAN SU EXPRESIÓN

Una alteración cromosómica estructural se asocia a SPR

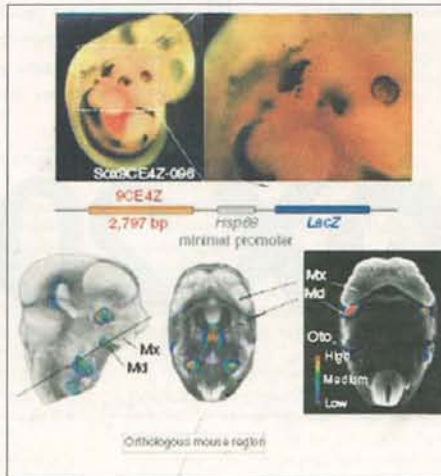
→ Las alteraciones en las regiones aparentemente vacías de genes parece que modifican la regulación de genes vecinos y su expresión, según ha

explicado a DIARIO MÉDICO Carmen Ayuso, una de las autoras del estudio que hoy se publica en *Nature Genetics*.

■ Clara Simón Vázquez

Un estudio en el que participa Carmen Ayuso, investigadora de la Fundación Jiménez Díaz, de Madrid, y del Ciber de Enfermedades Raras, ha identificado que existe una alteración cromosómica estructural aparentemente equilibrada (sin pérdida ni ganancia de material genético) que se asocia a la presencia de un defecto congénito facial, denominado secuencia de Pierre Robin (SPR), sin coexistir otros defectos congénitos ni retraso mental. Los resultados del estudio se publican hoy en *Nature Genetics*.

Ayuso ha explicado a DIARIO MÉDICO que "el análisis molecular de nuestros casos, junto con más pacientes procedentes de otros grupos, permitió descubrir que en realidad se había perdido una región de unas 1,38-1,58 Mb en heterocigosis en la región cromosómica 17q24 implicada en el reordenamiento cromosómico. La citada región está vacía de ge-



Alteraciones en el desarrollo embrionario.

nes y se encuentra próxima, pero no comprende al gen *SOX9*."

El estudio ayudará a comprender mejor la causa de las enfermedades genéticas y el papel de algunas se-

cuencias de ADN que eran consideradas irrelevantes, pero que contribuyen a procesos biológicos tan importantes como el desarrollo embrionario.

La investigadora española

ha visto que en tres familias con secuencia de Pierre Robin autosómico dominante existía una pérdida de material genético que no contenía ningún gen. Ni en estas familias ni en otros casos sin reestructuraciones cromosómicas se pudo encontrar ningún cambio en la secuencia codificante del gen próximo *SOX9*. "En las familias sin translocaciones existía un cambio puntual en la misma región reguladora y vacía de genes externa a *SOX9*".

La región 17q24 delecionada o mutada en las familias estudiadas contiene unos elementos reguladores o HCNE que no codifican para ninguna proteína, pero que según se comprobó en un modelo de ratón transgénico regulan la expresión de *SOX9* en el mesénquima mandibular, maxilar y extracraniofacial.

En la región afectada existen una secuencias de ADN muy conservadas a lo largo de la evolución y llamadas



Carmen Ayuso, de la Fundación Jiménez Díaz.

HCNE (elementos no codificantes altamente conservados). *SOX9* es un gen de desarrollo que codifica para un factor de transcripción que modula o controla la expresión de varios genes de colágeno (*Col2a1*, *Col11a1*, *Col11a2*), por lo que están relacionados con el desarrollo óseo. Las mutaciones graves (alelos nulos) en heterocigosis en la secuencia codificante de *SOX9* producen defectos óseos letales, como la displasia campomélica, y mutaciones menos graves (alelos hipomórficos) ocasionan el síndrome de Stickler.

Las fisuras faciales de Pierre Robin asociadas a micrognatia plantean neonatalmente problemas de deglución en los pacientes con glosoptosis. Ayuso ha indicado que en los casos estudiados no se asocian a retraso mental ni a problemas neurológicos, "pero su detección neonatal y el buen control de la deglución resultan imprescindibles para evitar otras complicaciones".

Se podrían diagnosticar en el segundo y tercer trimestre de embarazo con ecografía de alta resolución.

■ (*Nature Genetics*; DOI: 10.1038/ng.329).