



# La deficiencia de Cdh1, causa de la microcefalia

Es una proteína clave para el desarrollo de la corteza cerebral y su carencia desequilibra la coordinación entre proliferación y diferenciación neuronal

SALAMANCA  
**ALEJANDRO SEGALÁS**  
dmredaccion@diariomedico.com

Dos grupos del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) y del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) han demostrado que Cdh1 es esencial para el desarrollo de la corteza cerebral y causa de que se produzca microcefalia, según ha explicado a DIARIO MEDICO Ángeles Almeida, coordinadora del trabajo y subdirectora del IBSAL.

El estudio se publica en el último número de *Nature Communications*, que también recoge otra investigación sobre la misma proteína llevada a cabo por Marcos Malumbres, jefe del Grupo de División Celular y Cáncer del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en colaboración con el equipo de Isabel Fariñas, de la Universidad de Valencia.

La proteína Cdh1 es un activador de la E3 ubiquitina cinasa APC (*Anaphase Promoting Complex*) que regula la salida de las células del ciclo celular y el mantenimiento en quiescencia (fase no proliferativa). "La deficiencia de Cdh1 incrementa la proliferación de los precursores neuronales, concretamente la fase S, lo que genera estrés replicativo y muerte por apoptosis. En consecuencia, se desequilibra la coordinación entre proliferación y diferenciación neuronal, resultando en una neurogénesis severamente disminuida y el acortamiento de la longitud de la corteza cerebral. Todo ello hace que se produzca microcefalia", ha argumentado Almeida.

Para conseguir resultados, su equipo ha utilizado ratones transgénicos deficientes en Cdh1. En una primera aproximación, para estudiar el papel de Cdh1 en la diferenciación neuronal realizaron cultivos primarios de neuronas corticales de estos ratones. Posteriormente, llevaron a cabo el es-



ALEJANDRO SEGALÁS

El CNIO ha constatado que Cdh1 puede ser útil para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer. Los efectos de su inhibición son independientes de la presencia de p53

tudio *in vivo* en la corteza cerebral de embriones y neonatos de los ratones transgénicos.

"Este hallazgo abre nuevas vías para entender los mecanismos moleculares de la neurogénesis y la neurodegeneración. APC/C-Cdh1 coordina el equilibrio entre la proliferación de los precursores neurales y la neurogénesis en la corteza cerebral durante el desarrollo. Por tanto, Cdh1 puede estar implicado en el desarrollo de algunas patologías congénitas del cerebro, como las microencefalías", ha añadido Almeida.

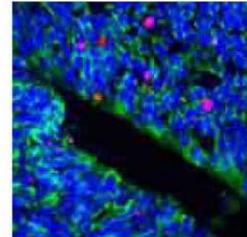
El equipo de Marcos Malumbres ha demostrado que la eliminación en ratones de Cdh1 evita la proliferación de las células que se dividen

rápidamente y considera que sus resultados podrían acelerar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra el cáncer.

Este grupo había descubierto anteriormente que la inactivación de otra proteína de APC/C, Cdc20, impedía la división celular. Los resultados captaron la atención de empresas farmacéuticas, que ya están desarrollando los primeros inhibidores del complejo. Sin embargo, estas moléculas han despertado controversias debido a los posibles efectos secundarios del bloqueo de Cdh1, considerada como un supresor tumoral.

#### DAÑO EN EL ADN

La investigación se ha centrado en progenitores del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario en ratones. Los investigadores han descubierto que la ausencia de Cdh1 provoca daño en el ADN de las células. Este defecto provoca la muerte celular y conduce a alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso,



Arriba, tinción triple de la zona ventricular de la corteza de un embrión de ratón *knock out* de Cdh1. Sobre estas líneas, Marcos Malumbres, del CNIO. A la izquierda, Ángeles Almeida, Sergio Ortega y María Delgado, del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.

como puede ser la hidrocefalia.

"Nuestros resultados resuelven la controversia sobre los posibles efectos secundarios de los inhibidores de APC/C", explica Malumbres, y añade: "Hemos demostrado *in vivo* que su eliminación conduce a la muerte de las células sujetas a división rápida".

El trabajo se centra ahora en proponer una estrategia en tumores específicos. "Puede funcionar en glioblastomas, ya que nuestro estudio se basa en progenitores del cerebro, pero creemos que se puede extender a otros tipos", dicen los investigadores.

Los autores demuestran que los defectos celulares provocados por la inhibición de Cdh1 son independientes de la presencia de la molécula p53, mutada en diversos tipos tumorales. "El efecto terapéutico de inhibir Cdh1 debería funcionar incluso en tumores que tienen mutaciones en esta molécula", ha concluido Malumbres.