



# El IBFG identifica una mutación que hace que los bebés nazcan con microcefalia

El equipo de Ángeles Almeida colaboró en el estudio junto con el Hospital Quirónsalud  
■ La clave está en la carencia de una proteína estudiada en Salamanca desde hace años

JAVIER HERNÁNDEZ | SALAMANCA

El Instituto de Biología Funcional y Genómica de Salamanca ha participado —junto con el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid— en un hallazgo de repercusión mundial que puede explicar la causa de las microcefalias: cuando la cabeza de un recién nacido es anormalmente más pequeña de lo normal, lo que puede acarrear diversas consecuencias como una discapacidad intelectual.

El equipo de investigación de la doctora Ángeles Almeida —también subdirectora científica del IBSAL— es especialista en una proteína denominada CDH1, que es esencial para el desarrollo del sistema nervioso y que, según han podido demostrar, su ausencia está relacionada con la microcefalia.

Los neuropediatras del hospital madrileño contactaron con la investigadora salmantina para solicitar su colaboración en este estudio. “Nos contactaron porque tenían un paciente con microcefalia, un retraso motor importante, discapacidad intelectual y epilepsias que no respondían a ningún tratamiento. Se le hizo un estudio genético al paciente y le detectaron una mutación que era potencialmente patológica en la proteína CDH1, que nosotros estudiamos muchísimo”, detalla Ángeles Almeida, que recuerda que hace varios años ya publicaron en la famosa revista Nature Communication que “cuando falta esa proteína en los ratones se produce una microcefalia muy severa, hasta el punto de que los ratones morían al cabo de un mes, cuando por lo general viven hasta dos años”.

Los expertos de ambas entidades comenzaron a estudiar de forma conjunta el caso de una familia a la que nadie daba respuestas. “Hicimos un estudio del paciente y también de sus padres. Detectamos que tenía unos niveles de CDH1 mucho más bajos que los de sus padres, y que ellos no tenían mutación. Es decir, el niño tenía una mutación espontánea y no heredada. La mutación es tan severa que produce una alteración de la proteína que hace que se degrade más. Como tiene menos presencia de CDH1, no puede activar la enzima que es clave para el desarrollo del sistema nervioso, así que así se produce la microcefalia, un retardo psicomotor y epilepsia refractaria”, expone la científica del IBFG y el IBSAL. “Hemos sido los primeros del mundo en identificar una mutación en CDH1”, apunta.

Tras conocerse el hallazgo conjunto entre el Hospital Quirónsalud y los investigadores salmantinos, otros pediatras españo-



Equipo de investigadoras de la doctora Ángeles Almeida (derecha), que ha identificado la mutación en CDH1. | CUESTA

La subdirectora científica del IBSAL ya había identificado años atrás una causa de microcefalia en ratones

les se han interesado por el estudio y han contactado para presentar nuevos posibles casos en la misma línea. “Muchos pediatras ya saben que esta es una nueva causa de microcefalia”.

El jefe de Neurología Infantil del Hospital Universitario Quirónsalud, Alberto Fernández, opina que “la colaboración de clínicos y biólogos es vital. Aunque los avances en la neuroimagen y la genética han aportado una información clave en el conocimiento de muchas patologías del sistema nervioso, numerosos pacientes presentan discapacidad intelectual, autismo o epilepsia sin causa evidente. El diagnóstico etiológico, es un reto para cualquier profesional, y muy relevante para el consejo genético, el pronóstico e incluso el abordaje terapéutico”.

J.H.D. | SALAMANCA

ENCONTRAR una causa a la formación de microcefalias es el primer paso para el desarrollo de terapias génicas que puedan enmendar el problema, pero se trata de un futuro que todavía no se vislumbra.

“Una terapia génica consistiría en sustituir el gen malo por un gen que esté bien. A día de hoy eso no se puede hacer. Se han hecho algunas terapias, pero ahora lo que se abre es una ventana para iniciar un abordaje de terapia génica enfocada a este problema”, opina la doctora Ángeles Almeida, que considera que el conocimiento adquirido también será clave “para detectar el problema en el feto”.

## El futuro: detectarlo en el embarazo y usar terapia génica

El análisis de la proteína CDH1 podría incluirse en el test no invasivo prenatal que ya se usa para detectar anomalías genéticas

Tradicionalmente, cuando un feto presentaba riesgos genéticos o cromosómicos se sometía a la embarazada a la prueba de la amniocentesis, que consiste en extraer un poco de líquido amniótico para saber si, por ejemplo, el bebé tendrá síndrome de Down.

Se trata de una prueba con cierto riesgo para el bebé, por lo

que desde hace años está siendo sustituida por el test prenatal no invasivo, que es mucho más seguro, más preciso y ofrece más información.

El test no invasivo consiste en extraer una muestra de sangre de la madre, que ya contiene ADN circulante del feto. Con estos análisis se pueden detectar numerosas anomalías genéticas, y desde el IBFG se especula con que “quizás se podría incluir en estos test la detección de la proteína CDH1” para actuar con terapia génica... cuando esté desarrollada.

La idea no se ciencia ficción puesto que hace un año ya se presentaron unos primeros resultados de terapia génica, aunque no en microcefalia, sino en anemia de Fancony.

La terapia génica, que ya se ha usado en anemia de Fancony, sería la gran esperanza para evitar la microcefalia