

Investigadores descubrieron el papel de la proteína CPEB4

Un equipo científico español del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) identificó un mecanismo molecular que explica por qué ciertas alteraciones en la proteína neuronal CPEB4 están asociadas con el autismo idiopático o de causa desconocida.

Alrededor del 20% de los casos de autismo están vinculados a una mutación genética específica pero el origen del 80% restante, conocido como autismo idiopático, sigue siendo un misterio para los científicos.

Ahora, este equipo del IRB Barcelona reveló cómo la falta de un segmento en la proteína CPEB4 disminuye la expresión de genes cruciales para el desarrollo neuronal, y la investigación se ha publicado este miércoles en la revista Nature.

La mayoría de los casos del trastorno del espectro autista (TEA) se manifiesta en los primeros meses o años de vida, cuando el paciente presenta un interés limitado a la hora de hacer ciertas actividades y dificultades a la hora de relacionarse, comunicarse o comportarse.

Liderado por los doctores Raúl Méndez y Xavier Salvatella, el estudio se basa en un trabajo anterior publicado en 2018, que identificó el papel de la proteína CPEB4 en la regulación de proteínas neuronales relacionadas con el autismo.

Los investigadores observaron en 2018 que en personas con autismo se perdía un microexón (fragmento corto de ADN) específico de neuronas en la proteína CPEB4 y ahora el trabajo publicado en 'Nature' desvela por qué este pequeño segmento es esencial para la actividad de CPEB4 en el cerebro.

El microexón es esencial para el correcto funcionamiento de la proteína en neuronas

El investigador ICREA y jefe del laboratorio de Control Traduccional de Ciclo Celular y Diferenciación del IRB Barcelona, Raúl Méndez, considera que «este trabajo ofrece nuevas perspectivas sobre cómo pequeñas modificaciones en proteínas reguladoras de la expresión génica pueden tener un impacto determinante en el desarrollo neuronal y abre nuevas avenidas a explorar para futuras terapias».

Por su parte, el también investigador ICREA y jefe del laboratorio de Biofísica Molecular del IRB Barcelona, Xavier Salvatella, precisa que en este trabajo se ha descubierto «que este microexón neuronal es esencial para mantener la estabilidad y la dinámica de los condensados formados por CPEB4 en las neuronas».

«Sin el microexón, los condensados se vuelven menos dinámicos y pueden formar agregados sólidos que no funcionan correctamente», añade.

La región de la proteína CPEB4 donde se encuentra el microexón carece de una estructura tridimensional bien definida, según los científicos.

Las proteínas con regiones desordenadas pueden formar condensados, que son como pequeñas gotas dentro de la célula donde se almacenan silenciadas moléculas como los ARN mensajeros (ARNm), que codifican para otras proteínas implicadas en el funcionamiento de las neuronas.

Estos condensados pueden ensamblarse y desensamblarse en respuesta a señales celulares, lo que permite la regulación dinámica de la expresión genética.

Si los condensados de CPEB4 no funcionan adecuadamente debido a la falta del microexón neuronal, esto puede llevar a alteraciones en el desarrollo neuronal que se manifiestan como síntomas del autismo, han precisado los investigadores.

«Nuestros resultados sugieren que incluso pequeñas disminuciones en la inclusión del microexón pueden tener efectos significativos. Esto podría explicar por qué algunas personas desarrollan autismo idiopático sin una mutación genética», explican las doctoras Carla García-Cabau y Anna Bartomeu, también investigadoras del IRB Barcelona y primeras autoras del trabajo.

Etapas exploratorias y terapias

Uno de los hallazgos prometedores de este estudio es que el microexón 4 parece funcionar 'en trans', lo que significa que podría ser posible introducir esta pequeña secuencia de aminoácidos en las células para restaurar parcialmente la función de CPEB4 y potencialmente revertir los síntomas.

Méndez indica que si bien aún se está «en etapas exploratorias, este descubrimiento es esperanzador y permite vislumbrar un posible enfoque terapéutico que restaure la función de CPEB4».

No obstante, los investigadores precisan que este hallazgo está muy al principio de su desarrollo y debe someterse a extensas pruebas experimentales, como estudios en modelos animales y superar múltiples barreras técnicas.

El trabajo fue posible, destacan Méndez y Salvatella, gracias a la colaboración de varias instituciones y científicos, como el doctor José Lucas, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC/UAM (Madrid), y el doctor Ruben Hervás, de la Li Ka Shing Faculty of Medicine en la Universidad de Hong Kong.

Además, participaron grupos de científicos del Linderstrom-Lang Centre for Protein Science de la Universidad de Copenhague (Dinamarca) y del IBEC (Instituto de Bioingeniería de Cataluña) y colaboraron del Centro de Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Neurodegenerativas (Cibermed) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), University College de Londres y la Universidad de Barcelona.

En cuanto a los recursos económicos, los investigadores contaron con la financiación de la agencia estatal de Investigación (AEI) y del Consejo Europeo de Investigación (ERC, por sus siglas en inglés).

Méndez considera que para continuar con su investigación se requeriría la formación de un consorcio de investigadores e instituciones «de un tamaño muy importante, grande y muy ambicioso».

Con información de AFP