CSIC comunicación
Tel.: +34 91 568 14 77 / 618 40 95 65
g.prensa@csic.es
www.csic.es

Madrid, lunes 26 de octubre de 2020

Un estudio coliderado por el CSIC descubre nuevos genes vinculados al autismo y otros trastornos neurológicos

- **Se trata de la primera vez que se investiga la implicación de estos genes, derivados de transposones, en el trastorno del espectro autista y de otras patologías neurológicas**

- **El estudio, desarrollado en modelos animales, describe algunos mecanismos moleculares decisivos en el desarrollo del neocórtex en humanos y en otros mamíferos placentarios**

Un trabajo coliderado por el CSIC halla nuevos genes derivados de transposones vinculados al trastorno del espectro autista. / Pixabay

Un equipo internacional, codirigido por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha descubierto que la falta de algunos genes en el

clúster BEX/TCEAL, una familia génica situada en el cromosoma X, podría relacionarse con ciertas alteraciones asociadas al trastorno del espectro autista. El estudio identifica nuevos genes derivados de unas secuencias genéticas móviles que pueden insertarse en distintas partes del ADN, los transposones, involucrados en funciones neuronales complejas y que no habían sido investigados hasta ahora en el contexto del trastorno del espectro autista y de otras enfermedades neurológicas. También se describen algunos mecanismos moleculares decisivos en el desarrollo del neocórtex del cerebro humano y de otros mamíferos placentarios.

La investigación, publicada en la revista *Genome Biology*, ha sido dirigida por el investigador **Jaime J. Carvajal**, del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, mixto del CSIC, la Universidad Pablo de Olavide y la Junta de Andalucía (CABD-CSIC-UPO-JA) junto con **Jordi García-Fernández**, científico del Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB-UB).

Genes relacionados con el trastorno del espectro autista

El clúster BEX/TCEAL es una familia de catorce genes poco estudiada y ubicada en el cromosoma X. Este conjunto de genes codifica unas pequeñas proteínas que cambian su configuración según el contexto molecular en el que se encuentren.

Los resultados del estudio constatan que la eliminación o modificación de BEX3, un gen del clúster BEX/TCEAL, tiene un efecto decisivo sobre una vía metabólica —ruta m-TOR— relacionada con la proliferación y diferenciación de muchos tejidos, y especialmente del sistema nervioso.

El gen BEX3, y probablemente otros componentes del complejo BEX/TCEA, podría estar implicado en diferentes aspectos de la patología del espectro autista y en otras afecciones neurológicas. De hecho, los investigadores han comprobado que los ratones afectados por la falta de uno de estos genes muestran alteraciones del comportamiento asociadas al trastorno del espectro autista, como comportamiento antisocial, además de cambios anatómicos y esqueléticos.

“Se trata de nuevos genes derivados de transposones que están involucrados en funciones neurales complejas y que no han sido investigados hasta el momento dentro del contexto del trastorno del espectro autista y de otras patologías neurológicas. Pese a ser genes muy jóvenes en términos evolutivos, han conseguido integrarse en rutas biológicas ya establecidas, convirtiéndose en imprescindibles para el correcto funcionamiento del animal”, afirma la investigadora **Cristina Vicente-García**, del CABD-CSIC-UPO-JA.

La domesticación de transposones, ¿un mecanismo para originar nuevos genes funcionales?

El grupo génico BEX/TCEAL se originó por un proceso conocido como la ‘domesticación molecular de los transposones’, mediante el cual un gen que forma parte del transposón y carece de funcionalidad puede convertirse en un nuevo componente activo del

genoma, el 'transposón domesticado', que evoluciona de manera similar al resto de genes activos.

Estas secuencias de ADN son una fuente de innovación y adaptación evolutivas en los seres vivos. "Son componentes genéticos que normalmente no tienen función o bien son perjudiciales para el genoma huésped. Sin embargo, en el caso del clúster BEX/TCEAL fueron domesticados por la maquinaria molecular del ancestro de los mamíferos placentarios. Es decir, se convirtieron en nuevos genes", apunta **Jordi García-Fernández**, investigador del IBUB-UB.

Durante el proceso evolutivo, los transposones pueden perder su capacidad de saltar debido a nuevas mutaciones, que, sumadas a los efectos de la vecindad de las regiones reguladoras donde se encuentran, transforman estos componentes móviles en genes genuinamente nuevos que no han aparecido anteriormente durante la evolución.

"Es muy posible que eventos como este que describimos hayan tenido una gran importancia en el establecimiento de características únicas de los mamíferos. Nos asomamos, por lo tanto, a la función de una serie de genes que pueden haber contribuido al establecimiento de propiedades cerebrales específicas de los mamíferos placentarios", explica **Jaime J. Carvajal**, del CABD-CSIC-UPO-JA.

Un proceso decisivo en la evolución de los mamíferos placentarios

Solo se conocen unos pocos genes en mamíferos placentarios —y en concreto, ningún clúster de genes— que deriven de la domesticación molecular de los transposones. Por ejemplo, las proteínas RAG1/2, que son componentes clave del sistema inmune adaptativo de los vertebrados, o las sincitinas, que han permitido el desarrollo de la placenta compleja.

"Consideramos que la domesticación de estos transposones también fue un proceso importante en el desarrollo del neocórtex en el grupo de los mamíferos placentarios, dentro del cual nos encontramos nosotros, los humanos. Así, el efecto que generó el clúster BEX/TCEAL sobre el genoma ancestral influyó en el desarrollo del cerebro de los placentarios", subrayan los investigadores.

"Aún queda pendiente estudiar catorce genes nuevos —prácticamente no estudiados hasta ahora— que pueden estar involucrados en la formación del cerebro complejo y en las diversas manifestaciones del espectro autista. También es muy sugerente la relación virus-transposones-sistema inmune. Por ejemplo, la composición de las familias de transposones del genoma de los murciélagos es excepcional entre los mamíferos y los murciélagos son inmunes a muchas infecciones víricas", concluye **Garcia-Fernández.**

Enrique Navas-Pérez, Cristina Vicente-García, Serena Mirra, Demian Burguera, Noelia Fernández-Castillo, José Luis Ferrán, Macarena López-Mayorga, Marta Alaiz-Noya, Irene Suárez-Pereira, Ester Antón-alindo, Fausto Ulloa, Carlos Herrera-Úbeda, Pol Cuscó, Rafael Falcón-Moya, Antonio Rodríguez-Moreno, Salvatore D'Aniello, Bru Cormand, Gemma Marfany, Eduardo Soriano, Ángel M. Carrión, Jaime J. Carvajal, Jordi Garcia-Fernàndez. **Characterization of an eutherian gene cluster generated**

CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
g.prensa@csic.es
www.csic.es/prensa

after transposon domestication identifies Bex3 as relevantfor advanced neurological functions. *Genome Biology*. DOI: 10.1186/s13059-020-02172

Erika López / CSIC Comunicación