CSIC comunicación
Tel.: 91 568 14 77
comunicacion@csic.es
www.csic.es

Madrid, jueves 11 de mayo de 2023

Hallan una proteína implicada en el desarrollo de la esquizofrenia

- **Un equipo del CSIC descubre que la proteína CPEB4, un regulador de genes involucrados en la actividad neuronal, está alterada en esta patología contribuyendo a su desarrollo**

- **El trabajo muestra el paralelismo genético de la esquizofrenia con el autismo, un trastorno en el que CPEB4 ya demostró su función reguladora en los genes implicados en su evolución**

Los síntomas de la esquizofrenia suelen comenzar entre los 16 y 30 años. / Ivana Ollà

En 2018, un equipo coliderado por investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC-UAM) observó que la proteína CPEB4 era clave en la regulación de los genes de riesgo responsables de trastornos del espectro autista (TEA). Ahora, un estudio del mismo equipo, publicado en la revista *Biological Psychiatry*, muestra que esa misma proteína posee una función reguladora similar en genes de

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

susceptibilidad a la esquizofrenia (SCZ), un trastorno psiquiátrico grave que afecta a casi el 1% de la población adulta y que genera anomalías en el pensamiento y la cognición. Estos resultados sugieren que aquellas terapias que fueran capaces de regular CPEB4 podrían potenciar el efecto beneficioso de los tratamientos antipsicóticos actuales.

Distintas evidencias genéticas y epidemiológicas señalan que la esquizofrenia es resultado de factores de riesgo genéticos y ambientales que alteran el correcto desarrollo del cerebro, así como de la de interacción entre ambos. Dentro de los estudios sobre su origen genético, en los últimos años, nuevas técnicas genómicas han identificado centenares de genes de susceptibilidad a la esquizofrenia. Sin embargo, cada una de las variantes de riesgo en estos genes, incrementa levemente el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los investigadores destacan cómo de ello se deriva la importancia de investigar proteínas que puedan regular simultáneamente la expresión de múltiples genes de susceptibilidad a SCZ, independientemente de que dichos genes estén alterados en los individuos afectados.

La proteína CPEB4 regula la expresión de multitud de genes necesarios para la actividad neuronal. Ya en 2018, el equipo liderado por el investigador del CBMSO y del CIBERNED **José Javier Lucas** mostró que CPEB4 juega un papel patogénico importante en los trastornos del espectro autista (TEA). Este trabajo, publicado en la revista *Nature*, fue posible al analizar muestras de cerebro post-mortem de pacientes con TEA, lo que permitió comprobar que esta proteína se encontraba alterada en un porcentaje alto de individuos con autismo. Además, demostraron que dicha alteración es capaz de disminuir la expresión de muchos de los genes de riesgo de autismo.

El hecho de que la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista compartan muchos genes de susceptibilidad y, por inferencia, mecanismos patogénicos, llevó al equipo de Lucas a plantear la hipótesis de que una alteración de CPEB4 también pudiera observarse en personas con SCZ, lo que llevaría a una menor expresión de múltiples genes de riesgo de la esquizofrenia. La demostración de esta premisa es lo que recoge el trabajo presentado ahora, cuya primera firmante es la investigadora del CBMSO **Ivana Ollà**, y que ha sido realizado en colaboración con el Instituto de Investigación Biomédica (IRB) de Barcelona, la universidad del País Vasco, el área de salud mental del CIBER (CIBERSAM) y la Universidad de Cardiff.

La alteración de la proteína CPEB4 observada en las muestras de cerebro con esquizofrenia hace referencia a una inclusión deficiente de un microexón neuronal, es decir, de un pequeño fragmento de material genético implicado en la codificación de unos pocos aminoácidos (los componentes básicos de las proteínas). Esta misma alteración es la que se observó previamente en las muestras de pacientes con TEA, por lo que estos hallazgos respaldarían aún más el paralelismo en los mecanismos moleculares patogénicos de ambas enfermedades. “Nos quedamos sorprendidos al ver el grado de enriquecimiento de los genes que son regulados por CPEB4 entre los genes de riesgo de SCZ”, comenta **Claudio Toma,** investigador del CBMSO que, en colaboración con investigadores de la Universidad de Cardiff, ha realizado el análisis genético con datos de 67.390 pacientes con SCZ y de 94.015 individuos control procedentes del Psychiatric Genomics Consortium.

Mejorar el efecto de los fármacos actuales

La esquizofrenia se trata con unos fármacos, denominados antipsicóticos, que mejoran sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. “Curiosamente, la alteración de la CPEB4 se observa sólo en los individuos que al momento de fallecer no estaban tomando antipsicóticos”, explica Ollà. Esto sugiere que el efecto beneficioso de los antipsicóticos pudiera ser en parte debido a que ayudan a corregir la alteración de la proteína CPEB4. Por otro lado, no todos los pacientes con SCZ responden por igual al tratamiento con antipsicóticos. “Por eso, en colaboración con otros grupos, estamos explorando en neuronas en cultivo estrategias moleculares capaces de corregir la alteración de la CPEB4 con la esperanza de que, en el futuro, se puedan usar en combinación con los fármacos antipsicóticos para potenciar el efecto beneficioso de los mismos”, destaca José Lucas.

En definitiva, este trabajo revela la alteración de CPEB4 y la consiguiente disminución de la expresión de genes de riesgo de SCZ como un nuevo mecanismo patogénico en la esquizofrenia, al mismo tiempo que respalda aún más el paralelismo molecular entre la SCZ y el autismo.

Ivana Ollà, Antonio F. Pardiñas, Alberto Parras, Ivó H. Hernández, María Santos-Galindo, Sara Picó, Luis F. Callado, Ainara Elorza, Claudia Rodríguez-López, Gonzalo Fernández-Miranda, Eulàlia Belloc, James T.R. Walters, Michael C. O’Donovan, Raúl Méndez, Claudio Toma, J. Javier Meana, Michael J. Owen, and José J. Lucas. **Pathogenic Mis-splicing of CPEB4 in Schizophrenia**. *Biological Psychiatry*. DOI: doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.03.010

Alejandro Parrilla García / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es