



► 17 Febrero, 2019

vanguardia de la ciencia

Con la colaboración de la Fundació Catalunya La Pedrera

JOSEP CORBELLA
 Barcelona

En realidad, no estábamos buscando las bases genéticas del autismo. Llegamos a este hallazgo gracias a una serie de casualidades”, recuerda José Lucas. “Todo empezó hace ocho años, un día que Raúl vino a dar un seminario a Madrid. No nos conocíamos. Yo investigaba la enfermedad de Huntington y él habló de las proteínas CPEB. Nos presentamos y quedamos en trabajar juntos para ver si las CPEB están involucradas en el Huntington”.

¿Qué son las proteínas CPEB?

R.M. Son proteínas que regulan la expresión de muchos de nuestros genes. En las neuronas, controlan unos 2.000 genes. Son importantes durante toda la vida, pero muy especialmente durante el desarrollo embrionario.

¿Y la enfermedad de Huntington?

J.L. Es una grave enfermedad neurológica hereditaria cuyos síntomas suelen empezar a partir de la cuarta década de la vida.

¿Cómo analizaron la relación entre las CPEB y el Huntington?

J.L. Investigamos el Huntington en ratones. Vimos que tenían las proteínas CPEB1 y CPEB4 alteradas. Analizamos los genes a los que afectaba y vimos, entre los controlados por CPEB4, el que más cambiaba era el gen *Auts2*, que en otros estudios se ha relacionado con el autismo. Esta fue una de las casualidades del estudio. Si no hubiera sido el primero de la lista, tal vez no lo hubiéramos visto. Eso nos llevó a mirar si había otros genes de autismo afectados.

¿Los había?

R.M. Sí, había cientos, todos ellos regulados por CPEB4.

¿Les sorprendió?

J.L. Desde luego, no nos lo esperábamos. Pero, en cuanto lo vimos, Francisco Parras, el primer autor del estudio, dijo: “pues, ahora que lo dices, yo a estos ratones les veo rasgos autistas”. Eran ratones que tenían movimientos estereotípicos, todo el rato dando vueltas por la cubeta, y que interactuaban poco con los demás.

¿Qué hicieron a partir de ese momento?

R.M. Para pasar de datos de ratones a datos de personas, contacta-

“La proteína CPEB4 es clave en el autismo”

José J. Lucas y Raúl Méndez, investigadores biomédicos



Lucas (izquierda) y Méndez, ante un mural de neuronas en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

José J. Lucas

San Javier (Murcia), 1965

■ Licenciado en biología por la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), hizo el doctorado en el Instituto Cajal del CSIC y una estancia posdoctoral en la Universidad Columbia en Nueva York (1994-1997). Especialista en las bases moleculares de las patologías del sistema nervioso, trabaja en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid (CBMSO) desde 1997. Es profesor de Investigación del CSIC e investigador principal de la red española de investigación en enfermedades neurodegenerativas (Ciberned).

mos con Daniel Geschwind, del Centro para la Investigación y el Tratamiento del Autismo de California, donde disponen de una gran base de datos genéticos de pacientes con autismo. Le propusimos que mirara si encontraba mutaciones en los genes CPEB.

¿Las encontró?

R.M. Pues no, no encontró ninguna mutación. Pero si os interesa, nos dijo, hay un cambio de *splicing* en CPEB4. Esta fue otra carambola afortunada en esta investigación.

¿Cambio de *splicing*?

R.M. Significa que está alterado el proceso por el que se produce una proteína a partir de un gen. Por lo tanto, en esta muestra de personas con autismo, estaba alterado el funcionamiento de CPEB4.

J.L. Lo que es interesante es que CPEB4 puede ser el vínculo entre los factores genéticos y los factores

Raúl Méndez

Madrid, 1965

■ También licenciado en biología por la UAM, y doctorado en el CBMSO, realizó estancias posdoctorales en la Universidad del estado de Luisiana (1994-1997) y en la de Massachusetts (1997-2001). Se incorpora al Centre de Regulació Genòmica en el 2002 y se traslada al Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona en el 2011, donde ahora es vicedirector. Es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) desde el 2012 y profesor de investigación Icrea.

ambientales en el origen del autismo. Sabemos que el autismo tiene un componente genético y se han identificado más de 200 genes que, cuando están mutados, confieren mayor propensión al trastorno. Pero estos factores genéticos no lo explican todo.

R.M. Y CPEB4 está involucrada en el desarrollo temprano del sistema nervioso y su expresión se altera en situaciones de estrés metabólico o de infecciones víricas.

¿Una vacuna podría afectar a CPEB4 y al riesgo de autismo?

R.M. Que haya factores ambientales involucrados en el autismo no significa que las vacunas sean uno de estos factores ambientales. La presunta relación entre vacuna-

UNA MOLÉCULA IMPORTANTE

“Puede ser el vínculo entre factores genéticos y ambientales en el origen del trastorno”

LAS VACUNAS NO INFLUYEN

“CPEB4 influye en la etapa prenatal y los niños no reciben vacunas antes de nacer”

ción infantil y autismo no tiene ninguna base. CPEB4 influye en el desarrollo del sistema nervioso sobre todo durante la etapa prenatal y los niños no reciben vacunas antes de nacer.

¿Corregir CPEB4 podría prevenir o revertir el autismo?

J.L. Aún no lo sabemos. Conceptualmente es plausible que actuar sobre CPEB4, que es clave en el origen del autismo, permita corregir la expresión de los genes que dependen de ella y tener efectos terapéuticos beneficiosos.

¿Hasta qué edad creen que podría ser efectivo el tratamiento?

R.M. A priori, cuanto más precoz fuera el tratamiento, parece que más efectivo debería ser. Pero yo no descartaría que restaurar un patrón de funcionamiento correcto de CPEB4 pueda tener efectos positivos incluso en personas adultas. ●

VOTE A LOS CANDIDATOS DEL PREMIO "VANGUARDIA DE LA CIENCIA" EN www.lavanguardia.com/vanguardia-de-la-ciencia