

## Papel de la proteína de adhesión sináptica neurexina 1 en autismo

Camacho García, R.J.; Pecero López, M. L.; Servián Morilla, E.; Planelles Fernández, I.; Margalef Estivil, M.; Meléndez Cadenas, R.; Vilella Cuadrada, E.; Martínez Mir, A.; Gómez Scholl, F.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/ Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC

Universidad de Sevilla. Facultad de Medicina. Dpto. Bioquímica Médica y Biología Molecular. Avda. Sánchez Pizjuán, nº4; mpl, esm, fgs. Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla; ipf, mme, evc. Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, iispv, Universitat Rovira i Virgili, Reus.

### OBJETIVOS

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un conjunto de síndromes del desarrollo que se caracterizan por déficit en la interacción social, comunicación restringida y comportamientos estereotipados. Hasta un 70% de los casos están asociados a retraso mental. La mayor parte de los casos de TEA se enmarcan dentro de las enfermedades complejas, causadas por la combinación de alelos de susceptibilidad y factores ambientales. Se han identificado mutaciones y variaciones estructurales en genes que codifican proteínas sinápticas, como las neurexinas, que podrían incrementar el riesgo a desarrollar la enfermedad. Los objetivos de nuestro estudio son entender el mecanismo de acción de neurexina-1 beta (NRXN1 $\beta$ ) en el desarrollo del TEA.

### MATERIAL Y MÉTODOS

- 1) Caracterización clínica de una población de 86 pacientes con autismo y retraso mental;
- 2) Análisis mutacional del gen NRXN1  $\beta$  mediante secuenciación de las regiones codificantes, secuencias intrónicas flanqueantes y región 5' no traducida;
- 3) Análisis funcional de las mutaciones identificadas mediante aproximaciones de neurobiología.

### RESULTADOS

Mediante secuenciación del gen NRXN1 $\beta$  identificamos cuatro nuevas mutaciones en heterocigosis localizadas en el inicio de traducción (c.-3G>T y c.3G>T/p.Met1) y en el dominio extracelular (p.Arg375Gln y p.Gly378Ser). Estudios de cosegregación mostraron la presencia de dichas mutaciones en familiares de los pacientes, con diversas enfermedades psiquiátricas. Mediante análisis por Western blot e inmunofluorescencia, comprobamos que las mutaciones que afectan la secuencia Kozak (c.-3G>T) y el codón de inicio de la traducción (p.Met1) no abolen la expresión de la proteína, aunque la reducen. Estudios de mutagénesis dirigida mostraron que la proteína resultante de la mutación p.Met1 se origina a partir de un codón de inicio alternativo (p.Met5), generando un péptido señal más corto. Por último, las mutaciones p.Arg375Gln y p.Gly378Ser afectan una región de la proteína sometida a glicosilación, por lo que actualmente estamos estudiando la posible alteración de los patrones de glicosilación en las proteínas mutantes.

### CONCLUSIONES

Hemos identificado mutaciones en el gen NRXN1 $\beta$  en un 4,65% de pacientes con TEA. Las mutaciones identificadas se agrupan en dos regiones del gen/proteína: inicio de traducción y dominio extracelular. Los niveles reducidos de las proteínas mutantes sugieren mecanismos de haploinsuficiencia en el desarrollo de la enfermedad. Cabe esperar que la caracterización del papel de las mutaciones en NRXN1 $\beta$  en la diferenciación y mantenimiento de la sinapsis resulte en un mejor conocimiento acerca de los procesos biológicos que afectan la función cognitiva en autismo.