

Una investigación del ISCIII logra nuevos datos sobre el papel del gen AUTS2 como causa de un trastorno raro del neurodesarrollo

| 20/01/2021 |



Beatriz Martínez, científica del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII y autora principal del estudio.

Un estudio liderado por científicos del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras ([IIER](#)) del ISCIII ha logrado nuevos conocimientos genéticos en torno al desarrollo del síndrome de discapacidad intelectual causado por deficiencia en el gen AUTS2, también conocido como Síndrome de AUST2. Esta discapacidad intelectual genética poco frecuente se caracteriza, entre otras manifestaciones, por retraso global del desarrollo; comportamiento obsesivo; hiperactividad; talla baja; alteraciones musculares; microcefalia; anomalías esqueléticas y rasgos dismórficos característicos (como nariz ancha, párpados caídos, boca estrecha...).

El gen AUTS2, que tiene un papel fundamental en el neurodesarrollo y en los procesos de migración de las neuronas, se asocia a la aparición de problemas neurológicos cuando su funcionamiento se ve alterado por cambios genómicos, variaciones en el número de copias y mutaciones intragénicas, entre otras posibles alteraciones genéticas. El grado de afectación del paciente puede variar dependiendo del tipo y la localización de estas alteraciones genéticas en el gen AUTS2, y puede ser desde moderado hasta muy grave. Las formas más graves suelen estar causadas por alteraciones en la parte final del gen AUTS2; esta parte terminal del gen codifica para una isoforma corta (una variante de proteína generada por el gen) que se expresa mayoritariamente en cerebro.

En una investigación [publicada en la revista *Americal Journal of Medical Genetics*](#), los científicos del ISCIII describen el caso de un paciente con una discapacidad sindrómica del neurodesarrollo asociada a alteraciones en el gen AUTS2, causada por una nueva mutación que altera la citada isoforma corta de AUTS2 y que conduce a una forma grave de esta enfermedad rara. El hallazgo ha sido posible gracias a la secuenciación completa del exoma (el conjunto de la parte codificante de todos los genes), como parte de la estrategia del Programa de casos no diagnosticados ([SpainUDP](#)) del IIER. **Beatriz Martínez**, científica del IIER, y **Manuel Posada**, su director, son los dos principales firmantes del trabajo.

Una delección clave

La nueva alteración genética descrita en este estudio consiste en una delección (pérdida de material genético) de 30 nucleótidos en una de las regiones de AUTS2, concretamente en el exón 9. Esta delección, que modifica el comportamiento normal del gen, afecta al lugar en el que se inicia la transcripción de la isoforma corta relacionada directamente con el desarrollo cerebral. Los investigadores han descubierto que la delección hallada en el gen AUTS2 de este paciente provoca una expresión reducida no sólo de la isoforma, sino que afecta a toda la expresión del gen en su conjunto.

Además del equipo del IIER-ISCIII, que pertenece también al CIBER de Enfermedades Raras del ISCIII y a la Red Internacional de Enfermedades Raras no Diagnosticadas ([UDNI](#)), en el trabajo participan miembros de la Unidad de Bioinformática del ISCIII e investigadores de diversas unidades clínicas del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

- **Referencia del artículo:** Martinez-Delgado B, Lopez-Martin E, Lara-Herguedas J, Monzon S, Cuesta I, Juliá M, Aquino V, Rodriguez-Martin C, Damian A, Gonzalo I, Gomez-Mariano G, Baladron B, Cazorla R, Iglesias G, Roman E, Ros P, Tutor P, Mellor S, Jimenez C, Cabrejas MJ, Gonzalez-Vioque E, Alonso J, Bermejo-Sánchez E, Posada M. De novo small deletion affecting transcription start site of short isoform of AUTS2 gene in a patient with syndromic neurodevelopmental defects. *Am J Med Genet A*. 2020 Dec 21. doi: 10.1002/ajmg.a.62017. Epub ahead of print. PMID: 33346930