



Una investigación del ISCIII logra nuevo conocimiento sobre la genética de una enfermedad rara que afecta al neurodesarrollo

- Una investigación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII ha descrito en dos pacientes mutaciones no descritas hasta ahora en un gen que produce una enfermedad rara del neurodesarrollo ligada al cromosoma X.
- Los resultados del estudio, que parte del Programa de Casos sin Diagnóstico del IIER, se han publicado en la revista *International Journal of Molecular Sciences* y revelan información sobre el riesgo de sufrir síntomas más o menos graves.

27 de septiembre de 2022. Un equipo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha permitido obtener nuevo conocimiento sobre la genética de una enfermedad rara, un trastorno del neurodesarrollo relacionado con el cromosoma X. Los resultados, que se publican [en la revista *International Journal of Molecular Sciences*](#), señalan que las diferentes isoformas del gen *IQSEC2* pueden definir la gravedad de los síntomas, lo que podría facilitar el manejo de la enfermedad en los pacientes que la padecen.

El trastorno del desarrollo intelectual ligado al cromosoma X-1 (XLID1), como se conoce esta enfermedad rara, se caracteriza por unos síntomas variables que incluyen retraso del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsia, hipotonía -bajo tono muscular-, autismo, microcefalia y estereotipias -movimientos repetitivos continuados sin un fin determinado-. La enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque los síntomas suelen ser más leves entre las mujeres.

El estudio, llevado a cabo en el marco del Programa de Casos sin Diagnóstico (SpainUDP) del IIER, describe dos nuevos pacientes afectados de esta enfermedad rara que cuentan con mutaciones no descritas hasta ahora en el gen *IQSEC2*, que produce el citado trastorno del neurodesarrollo ligado al cromosoma X. La caracterización de uno de estos dos casos ha permitido identificar una nueva mutación intrónica -mutación que afecta a la región del gen conocida como intrón y que genera un corte distinto del ADN durante el procesamiento del ARN- que altera la función del gen y de sus isoformas -distintas formas de una misma proteína generada por los genes-.

El trabajo, liderado desde el IIER-ISCIII, se ha llevado a cabo con la colaboración de la Unidad de Bioinformática del Instituto, con una unidad del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) y con el Servicio de Neuropediatría del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, de Madrid. Beatriz Martínez, del IIER, es la autora principal de la investigación, cuyas primeras firmantes son Beatriz Baladrón y Lidia Mielu, del mismo centro del ISCIII.

Al estudiar la expresión de las diferentes isoformas del gen *IQSEC2* afectado por esta nueva mutación, los investigadores han descubierto que la expresión de las isoformas larga y corta del gen en estos pacientes podría determinar la gravedad de los síntomas de la enfermedad.

Los dos casos estudiados, uno en un hombre y otro en una mujer, arrojaron diferencias genéticas que podrían asociarse a una mayor o menor gravedad de los síntomas. En el caso del paciente varón, una variante patogénica en el intrón 6 del gen generaba una zona de ensamblaje alternativo y aberrante del material genético; en el caso de la mujer se observó una mutación de pérdida de función no descrita previamente, localizada en otra de las regiones del gen. Mientras en el hombre las diferentes isoformas -larga y corta- del gen se ven alteradas y se asocian a un fenotipo más grave de la enfermedad, en la mujer la isoforma corta del gen no está alterada y muestra síntomas más leves.

El estudio de estos niveles de expresión anormales en las diferentes formas del gen, y su relación con la gravedad de los síntomas, podrían facilitar un mejor manejo de esta enfermedad rara y ayudar a localizar nuevas dianas para posibles tratamientos.



- **Referencia del artículo:** *Baladron, B.; Mielu, L.M.; López-Martín, E.; Barrero, M.J.; Lopez, L.; Alvarado, J.I.; Monzón, S.; Varona, S.; Cuesta, I.; Cazorla, R.; Lara, J.; Iglesias, G.; Román, E.; Ros, P.; Gomez-Mariano, G.; Cubillo, I.; Miguel, E.H.-S.; Rivera, D.; Alonso, J.; Bermejo-Sánchez, E.; Posada, M.; Martínez-Delgado, B. Differences in Expression of IQSEC2 Transcript Isoforms in Male and Female Cases with Loss of Function Variants and Neurodevelopmental Disorder. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 9480. <https://doi.org/10.3390/ijms23169480>*