

## **El programa IMPaCT Genómica participa en la identificación de una nueva causa genética de trastornos del neurodesarrollo que ofrece respuestas a miles de familias**

15/04/2025

La [Infraestructura española IMPaCT de Medicina de Precisión](#), a través de su Eje [IMPaCT Genómica](#), ha participado en un estudio internacional que ha descubierto que mutaciones en un gen no codificante son responsables de un nuevo trastorno del neurodesarrollo relativamente común, un hallazgo que ofrece respuestas a miles de familias en todo el mundo que llevan años buscando un diagnóstico.



En el estudio, que ha sido coordinado por personal investigador de Mount Sinaí (Estados Unidos), han colaborado también equipos de Reino Unido, Bélgica, Países Bajos e Islandia. Además de IMPaCT Genómica, España también participa a través de los programas de enfermedades raras no diagnosticadas ENoD-CIBERER y URDCat.

La Infraestructura IMPaCT de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología es una iniciativa impulsada y financiada por el **Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)** para facilitar el despliegue efectivo de medicina personalizada en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Está configurada a partir de tres programas que actúan como el eje inicial de una actuación que vertebrará la incorporación de proyectos de investigación complementarios en el ámbito de la medicina de precisión; estos tres programas son Medicina Predictiva, Medicina Genómica y Ciencia de Datos y Medicina Genómica. Los dos primeros están coordinados desde el **Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)** del ISCIII.

Los trastornos del neurodesarrollo (NDD, por sus siglas en inglés) son trastornos que afectan al desarrollo del cerebro y el sistema nervioso. Incluyen afecciones como la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista, las enfermedades motoras y epilepsias. Estos trastornos, que suelen tener una base genética, se manifiestan en la primera infancia y pueden provocar situaciones altamente discapacitantes. [El estudio, publicado en \*Nature Genetics\*](#), revela que las mutaciones en un gen no codificante llamado RNU2-2, que hasta ahora había pasado desapercibido, son responsables de trastornos del neurodesarrollo relativamente comunes.

Los genes no codificantes son genes que no producen proteínas pero que pueden desempeñar un papel fundamental en la regulación de las funciones celulares. En concreto, estos genes codifican una familia de ARN no codificantes, que juegan un papel crítico en el splicing, proceso mediante el cual la célula corta y une partes del ARN para quedarse solo con la información necesaria para fabricar una proteína.

"Actualmente, trabajar con datos genómicos de cohortes grandes de pacientes bien caracterizados fenotípicamente, con sistemas de análisis masivos y de intercambio de datos, brinda la oportunidad de acelerar el descubrimiento de nuevos hallazgos y validarlos rápidamente, como se demuestra en este estudio en el que colaboramos", señala **Ángel Carracedo, coordinador de IMPaCT-Genómica**, que aporta al estudio su trabajo con más de 2.000 pacientes de todas las comunidades autónomas.



*Foto de familia de la última reunión de IMPaCT-Genómica, en el Salón Ernest Lluch del Campus de Chamartín del ISCIII, en Madrid.*

Los avances en las técnicas de secuenciación del genoma completo y la exploración de regiones no codificantes en grandes cohortes de pacientes han supuesto recientemente un gran avance en la genética de los trastornos del neurodesarrollo. A partir del descubrimiento del síndrome RNU4-2/ReNU el año pasado, uno de los tipos monogénicos más comunes de NDD, el equipo de investigación ha identificado este nuevo síndrome relacionado que está causado por mutaciones en el gen no codificante RNU2-2.

Gracias al análisis de miles de personas con NDD, se han identificado 9 casos con mutaciones de novo en este gen a los que se han sumado otros 16 casos fruto del análisis masivo de otras 8 colecciones de enfermedades raras no diagnosticadas. Entre estos programas, ha sido relevante la aportación de los programas españoles en los que tras el análisis automatizado del genoma completo de un total de 1700 pacientes con NDD se han identificado 6 casos de diferentes hospitales. En este trabajo, los autores también identificaron una mutación distinta en RNU2-2 que tiende a aparecer en individuos no afectados a medida que envejecen, lo que puede tener implicaciones para las afecciones relacionadas con la edad.

La identificación de las mutaciones en RNU2-2 como nueva causa de los trastornos del neurodesarrollo es especialmente notable porque consolida la importancia biológica de estos genes en ese tipo de patologías. Estas mutaciones tienden a producirse espontáneamente, en lugar de heredarse de los progenitores. "Los síndromes RNU4-2/ReNU y RNU2-2 comparten similitudes, pero los pacientes con síndrome RNU2-2 suelen estar más afectados por la

epilepsia", afirma **Beatriz Morte**, colaboradora de la coordinación de ENoD-CIBERER e IMPaCT-Genómica, que añade: "Según los resultados del estudio, se estima que la prevalencia del trastorno RNU2-2 es aproximadamente el 20 por ciento de la del síndrome RNU4-2/ReNU, uno de los tipos monogénicos más comunes de NDD. Esto significa que debe haber miles de familias afectadas en todo el mundo".

Ángel Carracedo señala también: "Sabemos por años de experiencia en el apoyo a pacientes y familias con enfermedades genéticas raras que recibir un diagnóstico como este puede cambiar la vida y ser el primer paso para poner en marcha el apoyo y la atención adecuados. Es importante resaltar que el acceso a pruebas genómicas y análisis de alta complejidad permite que toda la red de hospitales participantes en la infraestructura IMPaCT Genómica y otros programas de enfermedades no diagnosticadas puedan aprovechar estos descubrimientos punteros y mejorar rápidamente las tasas de diagnóstico a nivel local", Beatriz Monte concluye que este descubrimiento "también posibilita nuevas investigaciones para explorar los mecanismos moleculares subyacentes al trastorno".

- **Referencia del artículo:** *Mutations in the small nuclear RNA gene RNU2-2 cause a severe neurodevelopmental disorder with prominent epilepsy*". Daniel Greene et alii. *Nature Genetics*. [DOI: 10.1038/s41588-025-02159-5](https://doi.org/10.1038/s41588-025-02159-5).