

INVESTIGADORES DEL CNIO CREAN UN RATÓN QUE REPRODUCE EL SÍNDROME NOONAN

- **Una única mutación en el genoma del ratón —gen K-Ras— reproduce las principales alteraciones en humanos de este síndrome catalogado como raro, que incluyen baja estatura, dismorfia facial, disfunciones cardíacas y alteraciones hematológicas**
- **Los investigadores previenen el desarrollo de los síntomas mediante un tratamiento prenatal con inhibidores de MEK**
- **El descubrimiento abre la vía al desarrollo de tratamientos para la enfermedad**

Madrid, 5 de noviembre, 2014. El síndrome Noonan es una enfermedad rara que se caracteriza por un conjunto de patologías, incluidas alteraciones cardíacas, faciales y esqueléticas, estenosis pulmonar, menor estatura y mayor incidencia de trastornos hematológicos (principalmente leucemia mieloide juvenil, o leucemia infantil). Se estima una incidencia de 1 por cada 1.000-2.500 nacimientos, y se calcula que en España lo padecen 20.000-40.000 personas. Desde el punto de vista genético este síndrome está asociado a mutaciones en 11 genes diferentes —entre ellos el gen K-Ras—, que pertenecen a la misma vía de señalización celular: la vía RAS/MAPK. A pesar de que las mutaciones en el gen K-Ras no son las más frecuentes —2-5% de los pacientes—, están asociadas a las manifestaciones más agresivas de la enfermedad.

El equipo del Grupo de Oncología Experimental del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha desarrollado un modelo de ratón que expresa la mutación de K-Ras más frecuente en los pacientes con síndrome Noonan y que reproduce sus rasgos más representativos. Este trabajo se ha llevado a cabo en colaboración con los grupos de investigación de Xosé R. Bustelo en el Centro de Investigación del Cáncer

de Salamanca; Manuel Desco en el Instituto de Investigación Sanitaria de Gregorio Marañón y Christopher Heeschen en el CNIO. Sus conclusiones se recogen en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.

“Dada la gran variedad de mutaciones que causan este síndrome, la importancia de estos modelos animales radica en que pueden ayudar a determinar las alteraciones físicas asociadas a cada una de ellas”, explica Isabel Hernández-Porras, primera firmante del artículo. “Así, estos modelos permitirán desarrollar tratamientos específicos para cada una de las mutaciones y realizar un mejor seguimiento clínico de los pacientes”.

UN TRATAMIENTO PRENATAL FRENA SÍNTOMAS EN RATÓN

Los investigadores utilizaron un tratamiento preventivo con un inhibidor de MEK ya comercializado, que aplicaron a los ratones con esta alteración genética en K-Ras desde su etapa embrionaria hasta el destete.

“Observamos que desaparecían todas las alteraciones relacionadas con el desarrollo: al término del tratamiento, el corazón, los rasgos faciales y el tamaño del ratón eran normales”, afirma Hernández-Porras. “Sin embargo, la leucemia, que suele manifestarse en un 10 % de los pacientes Noonan, permanecía. Creemos que podría haber otras rutas que influyen en su aparición y desarrollo”.

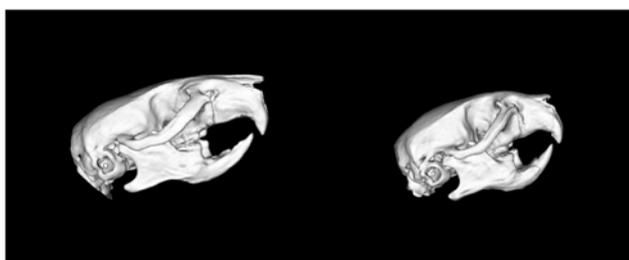
El estudio es fundamental para ampliar los conocimientos actuales del síndrome y abrir la posibilidad al desarrollo de tratamientos. “Hemos visto, al igual que otros grupos de investigación, que la gravedad o intensidad de cada una de las alteraciones está asociada no solo a la mutación a la que se atribuye el síndrome [en este caso en el gen K-Ras], sino a cambios en el resto del genoma”, afirma Hernández-Porras, y concluye: “Estos modelos de ratón nos ayudarán a entender qué otras modificaciones tienen un efecto beneficioso o perjudicial en este síndrome, sobre las que dirigir futuros tratamientos”.

Por su parte, Alberto J. Schuhmacher, investigador participante en el estudio, declara: “En los próximos años podría hacerse un diagnóstico prenatal similar al que se realiza para el síndrome de Down, secuenciando el genoma del feto mediante análisis de células extraídas del líquido amniótico o del ADN fetal presente en la sangre materna. Cuando estos modelos de ratón nos hayan hecho avanzar en el conocimiento de estas

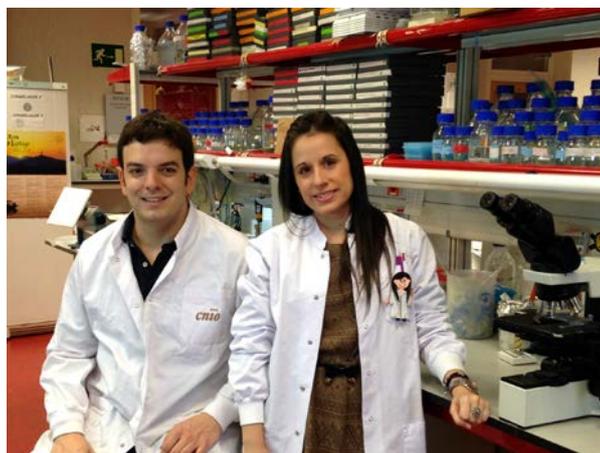
enfermedades y desarrollar fármacos más precisos, se podrían tratar defectos embrionarios sin perjudicar la salud de la madre o del feto”.

Este modelo también confirma que las distintas mutaciones dan lugar a síndromes similares en apariencia, por lo que los investigadores advierten de la necesidad de dejar de clasificarlos en función de los rasgos físicos observados, lo que en ocasiones lleva a diagnósticos equivocados: “Es necesario hacer clasificaciones basadas en secuenciación genética, para que en el futuro pueda aplicarse a cada paciente el tratamiento más adecuado a su caso”, concluye Schuhmacher.

El estudio ha sido financiado por la Fundación Ramón Areces, el *European Research Council* y el FIS del Instituto de Salud Carlos III.



Los ratones con la mutación en el gen K-Ras reproducen el síndrome Noonan incluida la dismorfia facial (imagen derecha) cuando son comparados con ratones normales (imagen izquierda). /CNIO



Los investigadores del CNIO Alberto J. Schuhmacher e Isabel Hernández-Porras

Artículo de referencia:

K-Ras^{V14I} recapitulates Noonan syndrome in mice.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1418126111

Más información: comunicacion@cnio.es