

Traducción del artículo publicado en las páginas 2 a la 4  
de el periódico N° 15 de la

Asociazione Nazionale di Volontariato Cornelia de Lange - Italia

## El gen que causa el síndrome tiene finalmente un nombre !!

En este Mayo pasado dos grupos de investigación, ingles y nord-americano, han podido identificar un gen (NIPBL en región 5p13.1) las cuales alteraciones han sido encontradas en el 50% cerca de lo sujetos con Síndrome de Cornelia de Lange hasta hoy testeados. Un primer importante paso se ha dado!

En poco tiempo, entonces, será a disposición un test de laboratorio en grado de confirmar in una importante porcentual de casos la diagnosis clínica.

Y esta no es más que la primera de una importante serie di potencial consecuencias a breve, medio y largo termine...

*Dr. Ángelo Sellicorni, Coordinador Científico*

Y si, es verdad, **la causa genética del síndrome di Cornelia de Lange ha sido finalmente encontrada**. Poco antes del verano los grupos ingleses y nord-americanos dirigidos de **Tom Stracham** (*Newcastle*) y **Ian Krantz** (*Philadelphia*) que por años, con fatiga y pasión se estaban dedicando a esta importante investigación, han finalmente dado el anuncio oficial. Gracias a el esfuerzo de ellos y a la colaboración eficaz de centenares de familias y de personas con Cornelia de Lange ahora sabemos que al menos **la mitad de las personas afectadas tiene una alteración de un gen llamado NIPBL que se encuentra sobre el brazo corto del cromosoma 5**. La noticia me ha sido comunicada con entusiasmo y satisfacción de el mismo Tom Stracham vía e-mail Antes que los artículos científicos que publicaban los resultados de esta investigación aparecieran sobre la prestigiosa revista internacional *Nature Genetics*. Recuerdo de haber

Inmediatamente tomado en mano el teléfono y sea algunos padres que a mis mas cercanos colaboradores lleno de entusiasmo y satisfacción!

*"Porqué esta descubierta es así importante?" "Que cosa nos ofrece en la practica para hoy día y en prospectiva este nuevo conocimiento?"*

Ciertamente la posibilidad de tener un test de laboratorio, aunque si en forma parcial, representa desde el punto de vista de la diagnosis un paso adelante importante.

Hay de hecho niños que el cuadro clínico ha desaparecido y por lo cual, entonces, la diagnosis clínica no es del todo cierta; para estos sujetos una confirma de laboratorio Se vuelve entonces preciosa y esencial.

Pensándolo mejor, también en aquellas situaciones aparentemente muy claras, puede ser de ayuda para los padres tener una certeza sustentada no solo de la opinión clínica

del médico sino que también de un dato de laboratorio irrefutable. La posibilidad de efectuar test moleculares permitirá también de alargar los análisis a los padres y tener la importante confirmación que no hay en ellos ningún tipo de predisposición genética y que por lo tanto, y de frente a eventuales nuevos embarazos, el riesgo de tener un segundo hijo afectado es absolutamente bajo.

In todas estas situaciones será en breve posible efectuar una simple extracción de poca cantidad de sangre (2-3 ml) para poder obtener este tipo de respuestas. También antes del parto, en caso de que observen en las ecografías situaciones en las cuales la diagnosis del síndrome de Cornelia de Lange pudiera ser hipnotizable, (por ejemplo poco crecimiento del feto asociada a mal-formaciones de los brazos y/o de las manos) a este punto será posible obtener una confirmación o una tranquilidad de más mediante el test genético.

En términos más amplios y generales están las posibles recaídas a medio y largo termine igualmente fascinantes y útiles. Como será explicado más adelante este gen es extremadamente grande por lo cual se espera de poder encontrar, al interno las muchas posibles alteraciones que puede tener, la explicación de la extrema Variedad de gravedad de las personas con el síndrome sea en términos de malformaciones, sea, sobretodo, en términos de gravedad (mayor o menor) del retardo psico-intelectual.

**Nos asegura entonces de poder tener de los resultados del test genético una especie de indicador de la prognosis futura del niño**, pregunta siempre presente y de presión en las comunicaciones de diagnosis a nivel de los primeros días, meses, años de vida.

Para poder verificar esta hipótesis se necesitara tener información detallada sobre el plano clínico de un número elevado de personas con el síndrome metiendo Después en relación sus características clínicas con su defecto genético. Es entonces claro que esta importante investigación será efectiva solo si **un número alto de familias**

**estarán dispuestas a colaborar** permitiéndonos hacer la extracción a sus hijos y de obtener de ellos toda la información clínica para detallar en el modo más preciso posible el cuadro del propio hijo.

Otra importante descubierta del gene es que los que se ocupan de entender estructura y funcionamiento podrán con los años podrán buscar de explicar porque la alteración de esta información genética causa los problemas que bien conocemos Y que cascada de eventos a nivel de desarrollo embrionario Y fetal lleva al cuadro clínico que es a nosotros notorio.

Estas informaciones serán la base de partida para poder verificar la posibilidad de inventar nuevas vías, nuevas estrategias también del punto de vista de la terapia.

La euforia y la alegría por este paso adelante no nos deben hacer olvidar que los tiempos de esta consecuencia no serán inmediatos, pero serán dilatados en los próximos años, en los próximas décadas, sobre todo por cuanto respecta a las eventuales novedades en términos de tratamientos

Todo lo que hasta hoy es importante hacer sobre el plano medico y de rehabilitación continua a mantener un valor esencial y es la única cosa importante de hacer para mejorar la calidad de vida de estas personas.

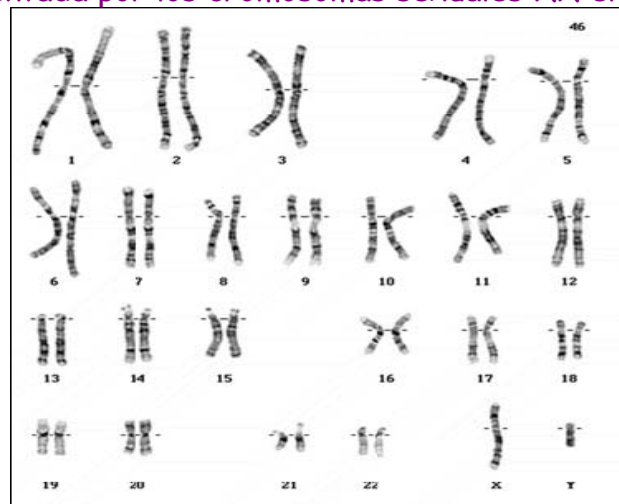
La nueva descubierta a abierto nuevos caminos y nuevas perspectivas y, sobre todo, a provocado un interés nuevo del mundo de la investigación sobre este síndrome.

Nuevos proyectos de investigación serán iniciados, nuevos investigadores se ocuparan de investigar a fondo el problema, nuevas colaboraciones científicas se crearan para aumentar el nivel de conocimiento posible. De un lado, entonces, desde hoy estaremos ciertamente menos solos y menos huérfanos y de la otra parte aun mas protagonistas

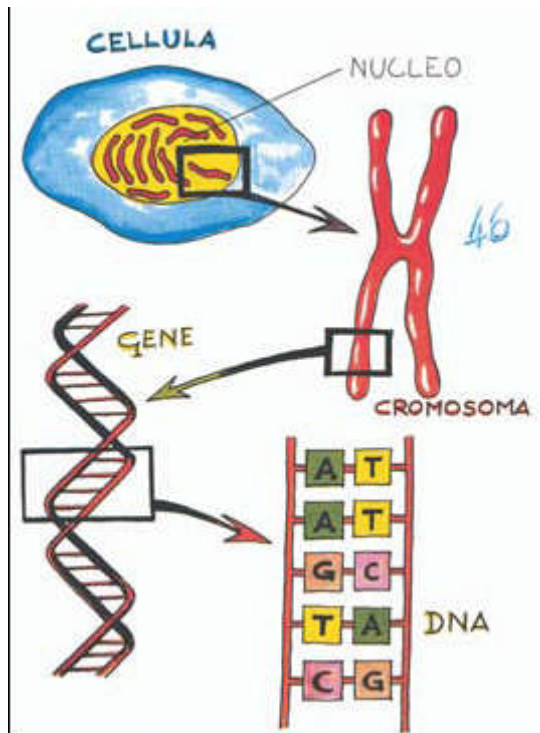
De nuestro futuro porque sin la vuestra colaboración efectiva y generosa será imposible abrir nuevos horizontes!!

## Para entender mejor...

El nuestro patrimonio genético esta organizado en estructuras llamadas cromosomas. Se trata de 23 pares de estructuras similares de dimensiones decrecientes desde el par N° 1 al par N°; el 23° par esta representada por los cromosomas sexuales XX en el



sexo femenino XY en el sexo masculino.

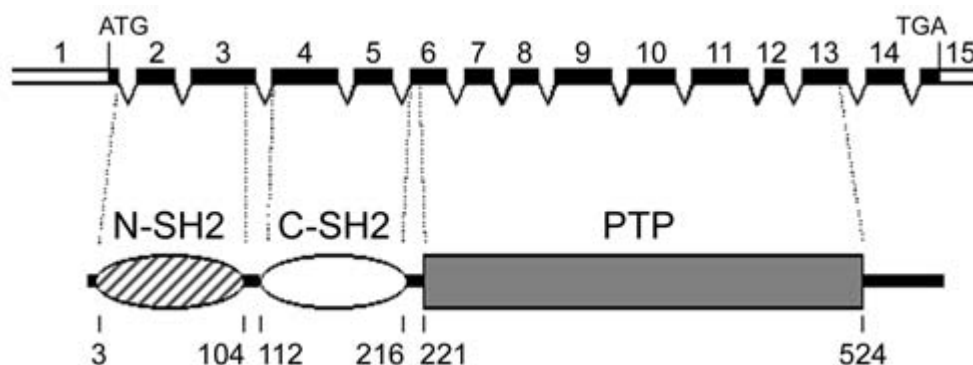


Cada cromosoma esta constituido de lo que viene definido brazo corto (p del francés petit) y de un brazo largo q.

Al interno de cada cromosoma se localizan, uno al lado del otro, miles de "unidad funcionales" llamados genes de dimensiones variables, desde muy chicos a muy grandes. Cada individuo, entonces, tiene 2 parejas, una sobre cada cromosoma, del mismo gen. Cada gen esta constituido por regiones importantes para su función llamadas "exones" y zonas menos importantes, llamadas "intrones". La grandeza de un gen viene grosamente evaluada por el número de sus exones.

Cada gen induce las células del organismo a producir otras moléculas llamadas proteínas que son importantes para hacer funcionar en cada nivel nuestro organismo.

Existen por ejemplo genes que hacen producir proteínas importantes a nuestra estructura ósea y muscular (colágeno, elastina, distrofina), genes que producen proteínas útiles al trasporte del oxígeno en la sangre (hemoglobina) etc. Dentro de las miles posibles funciones existen también genes que producen proteínas que tienen la función de regular el correcto funcionamiento de otros genes.



La figura nos hace ver en la parte superior la estructura de un gen (los bloques negros representan los así llamados exones) y en la parte inferior la estructura de la proteína De la cual el gen determina la producción.

## El gen del síndrome de Cornelia de Lange

El gen ha estado localizado sobre el brazo corto del cromosoma 5 en posición 13.1 y ha sido llamado NIPBL. Es un gen muy grande por estar constituido de 47 exones el cual



funcionamiento en el curso de la vida embrionaria ha estado ampliamente demostrado en una gran cantidad de tejidos humanos. Los estudios hasta ahora efectuados demuestran que cerca 50% de las personas con CDLS testeadas muestran alteraciones a varios niveles de la secuencia de una de las dos parejas de este gen. Nuevas investigaciones son en curso para entender si el numero de pacientes restante con CDLS tiene mutaciones de la información genética localizadas sobre otros cromosomas o alteraciones del mismo gen NIPBL mas sutiles y, por lo tanto, mas difíciles de evidenciar con las técnicas de laboratorio disponibles. La descubierta hecha confirma también que todo lo que ya se pensaba sobre las modalidades de aparición del síndrome y lo que CDLS resulta de una "mutación dominante" (=nueva alteración del patrimonio genético en una de las 2 parejas de un gen) en la absoluta mayoría de los casos al aparecer casual y espontáneo del patrimonio genético de la persona afecta. Esto quiere decir que en el caso de que una pareja de padres sea sana y no muestren una cierta alteración de este gen, el riesgo de tener nuevos hijos afectados es muy bajo. Los análisis hasta ahora efectuados sobre raros casos de repetición familiar del síndrome en otros sujetos han permitido de hecho confirmar que en algunos casos en que uno de los 2 padres estaba afectado del mismo síndrome en una forma muy leve, mientras en los rarísimos casos en que ningunos de los dos padres mostraban estas características se

ha confirmado la rarísima mutación de un "mosaicismos germinal". En uno de los padres, es decir, sería una población de espermatozoides o células huevo que presenta alteraciones de este gen, si alguna de estas células viene fecundada se asistiría a la repetición del síndrome. Pero es absolutamente de resaltar el como esta posibilidad es realmente es un evento absolutamente raro y que en la grandísima mayoría de los casos **el nacimiento de un niño con CDLS constituye un evento del todo casual**. Por ultimo las primeras informaciones disponibles nos dicen que estas alteraciones son estadas demostradas con las personas así llamadas forma "clásica" sea con la así llamada forma "leve" y no parece haber una región del gen que muestra mas fácilmente de las otras una alteración. Será entonces importante efectuar nuevas investigaciones sobre un numero elevado de personas con el síndrome para entender si existen de hecho de las especificas correlaciones entre tipo de defecto genético y mayor o menor gravedad del cuadro clínico.

*... La CDLS resulta de una "mutación dominante" en la absoluta mayoría de los casos a aparición casual y espontánea del patrimonio genético de la persona afectada".*

