

## Sacudiendo Visiones del Mundo

Por Monica Coenraads

En RSRT (Rett Syndrome Research Trust) frente al complejo problema de descubrir la elusiva función de la proteína RETT, nos dimos la tarea de llevar a cabo nuestro propio experimento. Sacudimos las prácticas convencionales de los laboratorios de trabajar aislados y convocamos a tres científicos a trabajar en colaboración: Adrian Bird, Michael Greenberg y Gail Mandel. Les proporcionamos el financiamiento necesario para su investigación así como la infraestructura requerida. Los resultados fueron sorprendentes.



Adrian Bird



Michael Greenberg



Gail Mandel

*El Consorcio MECP2* fue puesto en marcha en 2011 gracias al obsequio inicial de Tony y Kathy Schoener de 1 millón de dólares. RSRT ha aportado 3.5 millones de dólares adicionales para el financiamiento del Consorcio. Y estamos sumamente agradecidos con la familia Schoener por su compromiso de una segunda aportación de 1 millón de dólares para apoyar este esfuerzo.

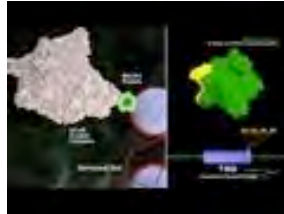
El *Consorcio* reportó avances rápidamente. Los laboratorios Mandel y Bird nos mostraron, por primera vez, una dramática reversión de los síntomas en ratones completamente sintomáticos de Rett, usando técnicas de terapia génica que pueden ser utilizadas en personas.



[http://www.youtube.com/watch?v=eBxPU6pdvhY&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG\\_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=1](http://www.youtube.com/watch?v=eBxPU6pdvhY&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=1)

El “ratón RETT” que se mueve recibió MeCP2 sanos por medio de terapia génica. El ratón inmóvil nos recibió tratamiento. El video fue grabado 4 semanas después del tratamiento.

El laboratorio Bird descubrió que la función de la proteína Rett, MeCP2, depende de su habilidad de reclutar al nuevo compañero de unión, NCoR/SMRT, al ADN. Si esta habilidad se interrumpe los síntomas de Rett aparecen.



[http://www.youtube.com/watch?v=eTzfA5\\_CdXg&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG\\_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=6](http://www.youtube.com/watch?v=eTzfA5_CdXg&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=6)

Animación de la interacción entre MeCP2 and NCoR/SMRT

El laboratorio Greenberg se basó en el trabajo del laboratorio Bird y descubrió que agregando un grupo de fosfato a MeCP2 se altera su habilidad de interactuar con NCoR/SMRT y afecta la expresión de los genes regulados por el mismo.

Mientras las implicaciones clínicas de los experimentos con terapia genética son evidentes, algunos se podrán preguntar : “ ¿Qué más da?” con respecto a los experimentos con NCoR.

Sospecho que muchos de los padres Rett piensan que la mejor evidencia del avance en investigación está en los ensayos clínicos. Sin embargo, a menudo éstos no son la mejor forma de medir el progreso.

Thomas Sudhof, ganador del Premio Nobel, comentó recientemente: “Siento fuertemente, que los intentos de pasar inmediatamente de la comprensión básica de una enfermedad a la terapia, son un costoso error. El dato real es que para muchas de las enfermedades en las que estamos trabajando, no tenemos el conocimiento total de su patogénesis. En verdad no hay mucho que traducir. Así que NIH y muchas fundaciones sobre enfermedades, están derramando dinero a ensayos clínicos basados en las mas débiles hipótesis.”

Por lo tanto, argumento que invertir en un mejor conocimiento de MeCP2 – el principal objetivo de este *Consortio* – es dinero bien utilizado, incrementando así nuestro actual arsenal de enfoques estratégicos para combatir Rett.

Los padres Rett podrán dar fe que los síntomas de este trastorno son numerosos y devastadores. Lo que sea que MeCP2 esté provocando está actuando globalmente en muchos sistemas del cuerpo. Una medicina reutilizada puede curar parcialmente algunos de los síntomas, pero para alcanzar el tipo de mejoría dramática que la mayoría de los padres y yo buscamos, muy probablemente se necesitara atacar el problema de raíz.

Hay múltiples formas de alcanzar el objetivo global: terapia genética y/o terapia de proteínas, activar el inhibido MeCP2, genes modificadores. Todas éstas son áreas donde RSRT está involucrado financiera e intelectualmente.

Sin embargo, es imperativo paralelamente entender lo que MeCP2 hace. Por lo tanto, RSRT ha entregado \$3.4 millones de dólares adicionales de financiamiento al “*Consortio MECP2*”. Y estamos sumamente agradecidos con Tony y Kathy Schoener por su segunda aportación de 1 millón de dólares para apoyar este importante proyecto.

Recientemente comenté las experiencias de los últimos años y de lo que nos espera con los miembros del *Consortio*.

- **Greenberg:** La investigación en Neurociencia está viviendo un cambio vertiginoso. Ahora tenemos en nuestras manos las tecnologías necesarias para resolver algunas de las preguntas neurobiológicas más difíciles. Sin embargo, el progreso para poder contestar estas difíciles preguntas, requiere el trabajo conjunto de los científicos. Un laboratorio por sí solo no tiene la experiencia o los recursos para lograr un progreso significativo cuando el problema científico es particularmente desafiante.
- El *Consortio MECP2* es un modelo para algo mayor: Como debe operar la neurociencia en general para que podamos encontrar terapias y curas para las enfermedades. Somos científicos en diferentes partes del mundo, trabajando conjuntamente, compartiendo nuestros resultados mucho antes de publicarlos y teniendo reuniones de lluvia de ideas regularmente. Las diferentes perspectivas de los tres laboratorios nos permiten un intercambio de ideas magnífico para avanzar en la ciencia. Yo creo que de esto es de lo que el *Consortio* se trata. Hemos ignorado las típicas barreras geográficas y hemos traído científicos de Edimburgo, Portland, y Boston habitualmente. Los resultados han sido maravillosos. Hemos alcanzado un progreso más rápido que si lo hubiéramos hecho en cada laboratorio individualmente.



Reunión del *Consortio* en Boston, Noviembre 2013

- **Bird:** Estoy de acuerdo. El principal objetivo del *Consortio* es entender la forma como trabaja la proteína MECP2 a nivel molecular. Estamos por fin comenzando a

tener avances en esto y estaremos probando algunas de las nuevas ideas en modelos celulares y animales. Nuestro último objetivo es utilizar este conocimiento para proporcionar enfoques racionales para la terapia.

- **Madel:** De principio a fin nuestro objetivo es encontrar terapia para Rett. Esto es lo que guía nuestros experimentos y nos mantiene enfocados. Que el financiamiento provenga de familias que tienen hijos con Rett y sus redes nos hace trabajar mucho más fuerte.
- **Coenraads:** ¿ En su opinión cuáles son los elementos que han hecho que el Consorcio trabaje adecuadamente?
- **Greenberg:** Confianza y apertura, la disposición de los tres principales investigadores de hablar de cualquier problema inmediatamente cuando se presentan. La disposición de dejar los egos en la puerta para que podamos trabajar conjuntamente por algo que es mucho más importante que nuestros avances individuales. Y algo muy importante, que los participantes: Mandel, Bird, Greenberg y Coenraads se entienden y se tienen confianza.



- **Bird:** Todos los involucrados tenemos diferentes antecedentes e intereses, pero compartimos el compromiso de entender el Síndrome de Rett. Nos complementamos sorpresivamente bien.
- **Mandel:** Las reuniones e intercambios habituales y la calidad de los científicos involucrados han sido un factor determinante, así como la disponibilidad de recursos suficientes para que cada uno de nosotros podamos seguir nuestros instintos científicos.
- **Coenraads:** Afortunadamente la ciencia no es rígida. Ahora existen tecnologías que no estaban disponibles cuando el Consorcio inicio. ¿ Cómo impacta esto en su investigación para Rett?
- **Greenberg:** Hay muchas tecnologías nuevas disponibles – en particular las líneas que nos permitirán estudiar el efecto de la pérdida de MeCP2 en una población relativamente homogénea de neuronas, CRISPR y la tecnología TALEN que nos

facilitarán corregir genes , y las tecnologías genómicas que están proporcionando nuevos conocimientos del rol de la metilación en el control de la expresión del gen neuronal. También mejores equipos como el microscopio ayudan.

- **Bird:** Las tecnologías para la modificación genética han existido desde hace una década. Pero la llegada de CRISPR lo ha hecho más fácil. El lograr modificar errores genéticos en pacientes ya no es un sueño de ciencia ficción, si no que se ha convertido en una posibilidad real. Explorar esta opción, será un enfoque importante del *Consortio*.
- **Coenraads:** Harrison Gabel del laboratorio de Mike me compartió esto por correo electrónico recientemente: Nuestras reuniones en grupo son esencialmente una evaluación crítica a nuestro trabajo. Cada laboratorio tiene su propia “visión del mundo”, y que esa visión sea sacudida cada seis meses es muy constructivo.

**Así que espero mucho más evaluaciones críticas y Sacudidas de Visiones del Mundo , mientras juntos conseguimos llegar al fondo de que hace MECP2.**