

## **El Síndrome de Townes-Brocks**

Dr Rosa Barrio (CIC bioGUNE, Bizkaia)

### **Resumen de la enfermedad**

El síndrome de Townes-Brocks (TBS, según sus siglas en inglés), es una enfermedad rara que afecta a uno de cada 350.000 nacimientos. Quienes la padecen presentan un espectro de malformaciones en dedos de manos y pies, orejas o riñones, entre otros órganos.

Más específicamente:

Características principales: ano imperforado o estenosis anal en 84% de los casos, orejas displásicas en el 87% (hélices superiores superpuestas, microtia), malformaciones en los pulgares típicas en el 89% (polidactilia preaxial, pulgares trifalángicos, pulgares hipoplásicos) sin hipoplasia del radio; Características menores: deficiencia auditiva sensorineural y / o conductiva, malformaciones en los pies, insuficiencia renal con o sin malformaciones renales, malformaciones genitourinarias, cardiopatía congénita; Atípico (no sugestivo de TBS): Hipoplasia del radio en el examen clínico o radiografías, labio leporino / paladar hendido

Muchas de las personas afectadas por esta enfermedad presentan problemas serios, especialmente una progresiva pérdida de las funciones renales y auditiva, y necesitan diálisis y trasplante.

La comunidad científica sabe desde finales de los años 90 que el síndrome de Townes-Brocks está producido por mutaciones en el gen *SALL1*. Este gen codifica para una proteína que tiene funciones de regulación del proceso de transcripción en el núcleo celular, uniéndose al DNA. Curiosamente, en casi todos los casos de TBS reportados se han encontrado mutaciones en una zona concreta de la proteína que generan una proteína truncada. Esta proteína *SALL1* truncada se encuentra en el citoplasma celular donde puede interaccionar con proteínas con las que normalmente no se encontraría.

### **Investigación del grupo sobre Townes-Brocks**

En el laboratorio nos dimos cuenta de que los síntomas de TBS son similares a los de un grupo de enfermedades llamadas "ciliopatías". Estas enfermedades están causadas por el mal funcionamiento de unas pequeñas estructuras presentes en la mayoría de las células llamadas cilios primarios. Estos actúan como antenas de recepción para comunicar unas células con otras y con el resto del organismo, así que cuando los cilios se ven afectados por algún problema, la comunicación se ve alterada. Esto provoca problemas en la formación del organismo durante el desarrollo embrionario. Lo que hemos comprobado es que en las células provenientes de personas con TBS estas pequeñas antenas o cilios son más abundantes y más largos de lo normal, lo cual hace que la comunicación durante la formación por ejemplo de los dedos o de los riñones está alterada. Esto se debe a la interacción indebida de la proteína *SALL1* truncada con proteínas que regulan negativamente la formación del cilio.

El hecho de asociar el síndrome de Townes-Brocks con los cilios supone colocar a esta enfermedad dentro de un grupo más grande de enfermedades, las ciliopatías; muchas de las cuales son enfermedades raras, aunque también hay enfermedades más comunes como la diabetes o la obesidad. Gracias a ello, se pueden plantear nuevas vías terapéuticas que modifiquen los cilios o su función, algo que no se podría haber planteado antes. En este momento existen en fase de investigación fármacos de este tipo para otras enfermedades distintas a la de Townes-Brocks. Se

abre, por tanto, una nueva ventana para posibles tratamientos futuros. En mi grupo estamos interesados en proseguir la investigación en esta dirección.

#### Dificultad del estudio y oportunidad de difusión

Para llegar a estas conclusiones, trabajamos con muestras de tejido de personas con el síndrome y de personas control -sin el síndrome- y, por ejemplo, usamos la técnica de edición genética CRISPR-Cas9 para crear un modelo celular de Townes-Brocks.

El diagnóstico de una enfermedad rara es complicado, para lo que sería muy importante la creación de bases de datos o centros de referencia que puedan ser consultados por el personal médico y las familias. La búsqueda de muestras para el estudio de una enfermedad rara es también complicada; en España, por ejemplo, no hemos encontrado afectados por Townes-Brocks, aunque cabe esperar que haya la misma proporción de afectados que en otros países. La sospecha es que los casos existentes no están diagnosticados como tal, sino que puede que se diagnostiquen y traten sus síntomas por separado. Hemos conseguido contactar con un grupo de pacientes en EEUU y Reino Unido y gracias a su colaboración conseguimos más muestras para nuestro estudio. La divulgación y publicitación de estas enfermedades es crucial para su conocimiento, tanto por parte de pacientes y familiares como de profesionales de la salud.

#### Historial del grupo

Soy Bióloga, especializada en Bioquímica y Biología Molecular, licenciada por la Universidad Autónoma de Madrid. Hice mi doctorado en ciencias en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, de la Universidad Autónoma de Madrid. He realizado estancias posdoctorales en EEUU y Europa (Reino Unido, Grecia, Alemania) y fui receptora de un contrato Ramón y Cajal. Desde 2004 dirijo mi propia línea de investigación en el Centro de Investigación Cooperativa CIC bioGUNE.

Mi trabajo posdoctoral se centró en el estudio de los genes *SALL* en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, en la que aprendimos mucho acerca de la regulación de estos genes y la función de estas proteínas durante el desarrollo de las extremidades y del sistema nervioso. Por lo tanto, antes del estudio en humanos teníamos mucho conocimiento sobre estos genes en *Drosophila* a través de estudios de ciencia básica.

Soy miembro y vocal de la Sociedad Española de Biología del Desarrollo que es miembro de la COSCE (Confederación de Sociedades Científicas de España).

Más información sobre TBS:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1445/>

<https://www.omim.org/entry/107480?search=townes-brocks%20syndrome&highlight=brock%20syndromic%20towne%20syndrome%20townesbrock>

Información sobre el grupo:

<http://personal.cicbiogune.es/rbarrio/Lab/Welcome.html>

Publicación del grupo sobre Townes-Brocks:

[https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(17\)30507-4?code=ajhg-site](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(17)30507-4?code=ajhg-site)