

## Los déficits sociales del autismo podrían ser revertidos por un medicamento contra el cáncer

De todos los desafíos que vienen con un diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA), las dificultades sociales se encuentran entre las más devastadoras. Actualmente, no hay tratamiento para este síntoma primario de TEA. Sin embargo, una nueva investigación en la Universidad de Buffalo revela la primera evidencia de que es posible usar un solo compuesto para aliviar los síntomas del comportamiento al dirigirse a conjuntos de genes implicados en la enfermedad.

La investigación, publicada en [Nature Neuroscience](#), demostró que el tratamiento breve con una dosis muy baja de romidepsina, un medicamento contra el cáncer aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ([FDA](#)), restableció los déficits sociales en los modelos animales de autismo de manera sostenida.

El tratamiento de tres días revirtió los déficits sociales en ratones deficientes en un gen llamado Shank 3, un factor de riesgo importante para el TEA. Este efecto duró tres semanas, abarcando desde el período juvenil hasta el final de la adolescencia, una etapa crítica de desarrollo para las habilidades sociales y de comunicación. Los investigadores afirman que eso es equivalente a varios años en humanos, lo que sugiere que los efectos de un tratamiento similar podrían ser de larga duración.

### ¿Cuál es el descubrimiento?

*"Hemos descubierto un compuesto de molécula pequeña que muestra un efecto profundo y prolongado en los déficits sociales similares al autismo sin efectos secundarios obvios, mientras que muchos compuestos utilizados actualmente para tratar una variedad de enfermedades psiquiátricas no han demostrado la eficacia terapéutica para este síntoma principal de autismo",* dijo Zhen Yan, PhD, profesora en el Departamento de Fisiología y Biofísica en la Escuela Jacobs de Medicina y Ciencias Biomédicas en la Universidad de Búfalo (UB), y autora principal del artículo.

El estudio se basa en su investigación anterior de 2015. Ese trabajo reveló cómo la pérdida del gen Shank 3 interrumpe las comunicaciones neuronales al afectar la función del receptor NMDA (n-metil-D-aspartato), un componente crítico en la regulación de la cognición y la emoción, liderando a los déficits en la preferencia social que son comunes en el TEA.

En la nueva investigación, los científicos de la UB **encontraron que podían revertir esos déficits sociales con una dosis muy baja de romidepsina**, la cual, encontraron, restaura la expresión y la función génica utilizando un mecanismo epigenético, donde los cambios genéticos son causados ??por influencias distintas de las secuencias de ADN. Yan señaló que los estudios de

genética humana han sugerido que las anomalías epigenéticas probablemente desempeñan un papel importante en el TEA.

Para continuar con estos hallazgos prometedores, Yan fundó una compañía emergente llamada TEADR, que recibió una subvención de Small Business Technology Transfer de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos ([NIH](#)) el verano pasado por más de \$ 770,000.

## Epigenética en el TEA

Muchas de las mutaciones en el TEA, explicó Yan, son el resultado de los factores de remodelación de la cromatina, que están involucrados en el cambio dinámico de la estructura de la cromatina, el complejo de material genético en el núcleo de la célula que se condensa en los cromosomas.

*"La amplia superposición en los genes de riesgo para el autismo y el cáncer, muchos de los cuales son factores de remodelación de la cromatina, **respalda la idea de reutilizar los fármacos epigenéticos utilizados en el tratamiento del cáncer como tratamientos dirigidos para el autismo**",* dijo Yan.

Ella y sus colegas sabían que los reguladores de cromatina (que controlan cómo el material genético accede a la maquinaria transcripcional de una célula) fueron clave para tratar los déficits sociales en el TEA, sin embargo el desafío era saber cómo afectar los factores de riesgo clave a la vez.

*"El autismo implica la pérdida de muchos genes",* explicó Yan. *"Para rescatar los déficits sociales, un compuesto tiene que afectar una serie de genes que están involucrados en la comunicación neuronal".*

Para hacerlo, el equipo recurrió a un tipo de remodelador de cromatina llamado modificadores de histona. Estas modifican proteínas llamadas histonas que ayudan a organizar el material genético en el núcleo por lo que la expresión génica puede ser regulada. Dado que muchos genes se alteran en el autismo, los científicos de la UB sabían que un modificador de histonas podría ser eficaz.

## Objetivos del estudio

En particular, estaban interesados en la histona deacetilasa (HDAC), una familia de modificadores de histonas que están críticamente involucrados en la remodelación de la estructura de la cromatina y en la regulación transcripcional de genes específicos.

*"En el modelo de autismo, la HDAC2 es anormalmente alta, lo que hace que la cromatina en el núcleo sea muy estrecha, lo que impide que el material genético acceda a la maquinaria*

*transcripcional que necesita para ser expresada", dijo Yan. "Una vez que la HDAC2 está regulada positivamente, disminuye los genes que no deberían suprimirse y conduce a cambios de comportamiento, como los déficits sociales similares al autismo".*

Sin embargo, **el fármaco anticáncer, la romidepsina**, un inhibidor altamente potente de HDAC, **rechazó los efectos de la HDAC2, permitiendo que los genes implicados en la señalización neuronal se expresaran normalmente.**

*"El inhibidor HDAC afloja la cromatina densamente compactada de modo que la maquinaria transcripcional obtiene acceso al área promotora de los genes, por lo que se pueden expresar", dijo Yan.*

El efecto de rescate en la expresión génica fue generalizado. Cuando Yan y sus coautores llevaron a cabo una exploración genómica en el Genomics y Bioinformatics Core en el Centro de Excelencia en Bioinformática y Ciencias de la Vida del Estado de Nueva York de la UB, **descubrieron que la romidepsina restauró la mayoría de los más de 200 genes que fueron suprimidos en el modelo de animales autistas que usaron.**

*"La ventaja de poder ajustar un conjunto de genes identificados como factores clave de riesgo de autismo podría explicar la eficacia fuerte y duradera de este agente terapéutico para el autismo".* Yan explicó. Ella y sus colegas continuarán enfocándose en descubrir y desarrollar mejores agentes terapéuticos para el autismo.