

What's Making MeCP2 Toxic in Duplication Syndrome?

by Martha Koerner, PhD | January 14, 2019

¿Qué está haciendo el MeCP2 tóxico en el Síndrome de Duplicación?

por Martha Koerner, PhD | 14 de enero de 2019

Soy post-doctoranda en el equipo de Adrian Bird. Este equipo ha estudiado tradicionalmente el MeCP2 en el contexto del Síndrome de Rett, pero ahora estamos utilizando todo lo que hemos descubierto sobre el MeCP para también entender mejor su papel en el Síndrome de Duplicación de MeCP2 (SDM).

El profesor Bird descubrió MeCP2 a principios de los 90s. Desde entonces hemos aprendido mucho sobre qué hace, cómo funciona y qué partes de él son importantes. Sabemos que el MeCP2 es muy abundante en las neuronas. También sabemos que es muy importante tener la cantidad correcta de MeCP2. Cuando es muy escaso causa el Síndrome de Rett, y cuando hay demasiado causa el SDM.

Nuestro equipo quería saber si los problemas que causa demasiado MeCP2 son simplemente la consecuencia de demasiada proteína en las neuronas o si había regiones específicas dentro de MeCP2 que son importantes para el SDM. Recientemente hemos [publicado](#) este trabajo.

Para aprender más sobre el papel de MeCP2 en el SDM hemos desarrollado una serie de modelos de ratones. Estos modelos se basan en el que se [desarrolló originariamente](#) en el laboratorio de Jaenisch. En estos ratones se añade una copia extra de MECP2 en un gen llamado Tau, así que puedes tener hasta tres copias de MECP2 en el ratón: una de su emplazamiento normal y una o dos del locus Tau.

Los experimentos muestran que los ratones que tenían dos genes Tau-MeCP2 y la proteína MeCP2 normal están muy enfermos, lo que demuestra claramente que demasiado MeCP2 tiene un efecto nocivo.

Seguidamente insertamos mutaciones en el gen Tau-MeCP2 – mutaciones que ocurren frecuentemente en pacientes con Síndrome de Rett y que desactivan una o dos regiones críticas de MeCP2: el NID (NCoR Interaction Domain) o el MBD (methyl-CpG-binding domain).

Lo primero que hicimos fue insertar una mutación que inactiva el NID, el Tau-MeCP2-R306C. Los ratones que no tienen MeCP2 normal, solo tienen Tau-MeCP2-R306C, desarrollaron síntomas tipo Rett, parecidos a los modelos de ratones knock-in de MeCP2-R306C.

Entonces analizamos los ratones que tenían MeCP2, más dos copias de Tau-MeCP2-R306C. Curiosamente, los ratones parecían bastante normales. Esto muestra claramente que los problemas en SDM no se deben solo a demasiada proteína MeCP2 – el MeCP2 extra debe ser funcional.

El siguiente paso fue repetir el experimento con las mutaciones Rett que destruyen el MBD – R133C y T158M. Los ratones con MeCP2 normal y 2 copias de o bien Tau-MeCP2-R133C o Tau-

MeCP2-T158M sobrevivieron, pero mostraron un fenotipo de incoordinación en extremidades. Esto sugiere que tener una sobredosis de MeCP2 con MBD mutado pero un NID funcional causa problemas.

Esta serie de experimentos demuestran que el NID es la parte clave del MeCP2 que hace de mediador del efecto tóxico de MeCP2 en SDM.

El NID permite a MeCP2 unirse a un gran complejo de proteínas llamado NCoR, que contiene muchas proteínas distintas, incluyendo una que se llama HDAC3. Establecimos la hipótesis que tal vez el SDM es el resultado de demasiado MeCP2 reclutando demasiado HDAC3 – así que si pudiéramos reducir la actividad de HDAC3, podría contrarrestar el exceso de MeCP2.

Para ello cruzamos nuestros ratones Tau-MeCP2 con ratones del equipo de Lazar, que han reducido la actividad de HDAC3. En contra de nuestra predicción, no se rescató el fenotipo letal observado para Tau-MeCP2. Esto nos demuestra que HDAC3 no es el componente crucial de NCoR.

Nuestro trabajo ahora se va a centrar en otros componentes NCoR y su papel potencial en el SDM. Identificar qué parte de NCoR provoca la toxicidad nos podría llevar al desarrollo de fármacos que específicamente reduzcan la función de este componente – y así, esperamos, ayudar a tratar a los pacientes con Duplicación de MeCP2.