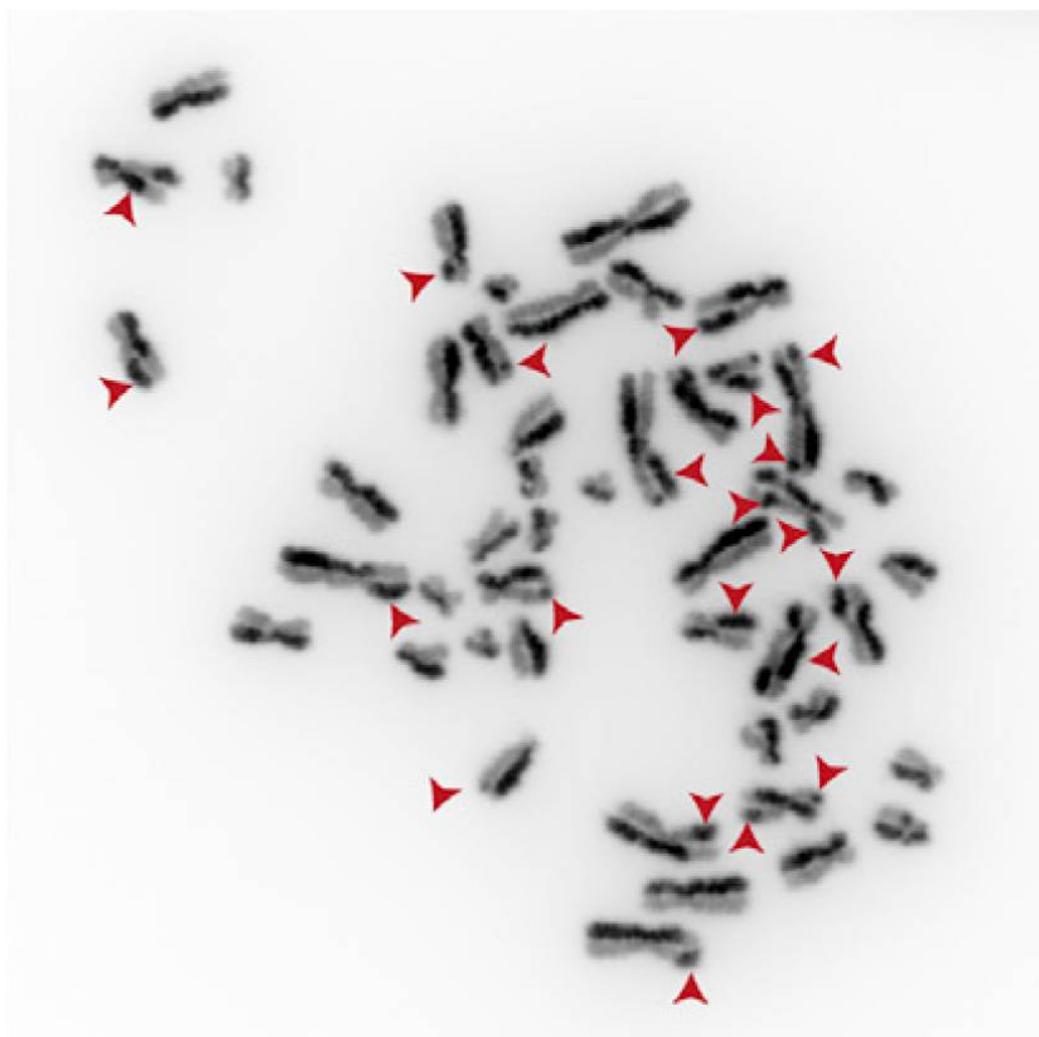


Descubren dos genes implicados en el síndrome de Bloom

Científicos de varios centros de investigación españoles han identificado dos genes relacionados con el retraso de crecimiento prenatal y microcefalia característicos de la enfermedad de Bloom. Esta dolencia se caracteriza por baja estatura, inmunodeficiencia y predisposición a leucemia, linfoma y tumores sólidos.

SINC

8/8/2018 09:14 CEST



Cromosomas de células con mutaciones en el gen TOP3A que presentan numerosos intercambios SCE (*Sister chromatid exchange*) / UAB

Un estudio internacional publicado en la revista *American Journal of Human*

Genetics ha identificado dos genes, TOP3A y RMI1, relacionados con el retraso de crecimiento prenatal y microcefalia, con un fenotipo similar al del síndrome de Bloom (BLM), una enfermedad rara caracterizada por baja estatura, inmunodeficiencia y predisposición a leucemia, linfoma y tumores sólidos.

Los autores de esta investigación aplicaron técnicas de secuenciación masiva de exomas para el análisis molecular de pacientes con un retraso severo del crecimiento (desde la etapa prenatal) y microcefalia. Mediante estas técnicas y compartiendo datos clínicos y genéticos a través de la plataforma GeneMatcher, los autores identificaron 10 familias con mutaciones bialélicas –las que se producen en las dos copias del gen, procedentes del padre y de la madre- en el gen TOP3A.

Este gen codifica la proteína topoisomerasa III alfa (TopIII α), que se une a la proteína BLM, fundamental para mantener la estabilidad del ADN durante el proceso de replicación, como parte del complejo de la proteína BTRR y promueve la disolución de las uniones dobles de Holliday que ocurren durante la recombinación homóloga.

Los autores identificaron 10 familias con mutaciones bialélicas en el gen TOP3A

Las mutaciones identificadas en el gen TOP3A reducen sustancialmente los niveles celulares de la proteína TopIII α y en consecuencia, las células de los sujetos que presentan estas mutaciones muestran tasas elevadas de “SCE” (*Sister chromatid exchange*), un intercambio de material genético relacionado con diferentes enfermedades.

La recombinación de ADN no resuelta y los estados intermedios de replicación persisten en la mitosis, lo que conduce a defectos de segregación cromosómica e inestabilidad del genoma, que probablemente explican la restricción de crecimiento observada en estos pacientes y en el síndrome de Bloom. Igualmente, los pacientes con mutaciones bialélicas de TOP3A presentan características clínicas de disfunción mitocondrial, una observación consistente con la función adicional de TopIII α en la

decatenación del ADN mitocondrial, reportada recientemente.

En resumen, los hallazgos establecen las mutaciones en el gen TOP3A como una causa adicional de talla baja de inicio prenatal asociada a un aumento de SCE e implican a la afectación de la actividad de desconcatenación del complejo de la proteína BTRR en el origen de la enfermedad.

En el estudio, coordinado por Andrew Jackson, del MRC Institute of Genetics & Molecular Medicine, University of Edinburgh, han participado los grupos dirigidos por Karen Heath (INGEMM, IdiPAZ, Hospital La Paz, Madrid) y Jordi Surrallés (Universitat Autònoma de Barcelona e IIB Sant Pau, Barcelona), integrantes de los grupos CIBERER U753 (liderado por Pablo Lapunzina) y U745 (liderado por el propio Jordi Surrallés), respectivamente. En la realización de este trabajo han colaborado asimismo endocrinólogos pediátricos del Hospital 12 de Octubre (Madrid).

Referencia bibliográfica:

Martin CA, Sarlós K, Logan C, Singh Thakur R, Parry D, Bizard AH, Leitch A, Cleal L, Shaukat Ali N, Al-Owain MA, Allen W, Altmüller J, Aza-Carmona M, Barakat BAY, Barraza-García J, Begtrup A, Bogliolo M, Cho MT, Cruz-Rojo J, Mundi Dhahrabi HA, Elcioglu NH, GOSgene, Gorman GS, Jobling R, Kesterton I, Kishita Y, Kohda M, Quesne Stabej PL, Jassim Malallah A, Nürnberg P, Ohtake A, Okazaki Y, Pujol R, Ramirez MJ, Revah-Politi A, Shimura M, Stevens P, Taylor RW, Turner L, Williams H, Wilson C, Yigit G, Zahavich L, Alkuraya FS, Surralles J, Iglesias A, Murayama K, Wollnik B, Dattani M, Heath KE, Hickson ID, Jackson AJ. **Mutations in TOP3A cause a Bloom's syndrome-like disorder.** *American Journal of Human Genetics*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.001>

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

SÍNDROME DE BLOOM | GENÉTICA | MUTACIONES | ENFERMEDAD RARA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)