



## **MAU2: El penúltimo gen relacionado con el Síndrome Cornelia de Lange**

Nunca puede decirse que sea el último que se ha descubierto relacionado con el síndrome Cornelia de Lange. Se llama MAU2, un nombre corto y fácil de recordar.

El descubrimiento de este gen se ha publicado recientemente en mayo de 2020 (Parenti et al., 2020) y nuestro grupo ha participado en este descubrimiento, colaborando con el profesor Frank Kaiser de la Universidad de Lubeck.

¿Qué sabemos de este nuevo gen? pues que da lugar a una proteína que se relaciona con el complejo de cohesinas, y las alteraciones de este complejo de proteínas, se asocian al SCdL.

El complejo de cohesinas, podéis imaginarlo como un equipo de fútbol, cada proteína tiene su papel y localización, pero tienen que trabajar de forma coordinada. Unas forman la estructura del anillo: SMC1A, SMC3, RAD21 and STAG1, serían “los centrales”. Otras se encargan de regularlas, como NIPBL, pero también MAU2.

Esta proteína MAU2 fue estudiada en profundidad por el laboratorio de Frank Kaiser en un trabajo inicial de 2012 (Braunholz D et al., 2012)

Ya habló de ella en 2018, en el Congreso de la Asociación que tuvo lugar en Zaragoza. Excelente investigador y comunicador.

Se conocía que MAU2 formaba una pareja especial con NIPBL, constituyendo el complejo kollerina, que facilita la carga del anillo de cohesinas a la cromatina, al ADN.

En este primer estudio de MAU2 se plantearon dos objetivos:

En primer lugar, se buscaron mutaciones en el gen de MAU2 en 184 pacientes con SCdL, sin diagnóstico genético, pero no se encontró ninguna.

En segundo lugar, se analizó por dónde se unían ambas proteínas, determinando la zona exacta: el extremo llamado N-terminal de NIPBL. Se estudió a los pacientes que tenían mutación en este extremo de NIPBL, y se observó que aunque se rompía la unión de NIPBL con MAU2, la clínica de estos pacientes no era más grave, incluso no presentaban malformaciones cardíacas, como otros pacientes

Se siguió estudiando por secuenciación masiva, familias y pacientes de los que no teníamos diagnóstico genético. Así se pudo diagnosticar al único paciente, hasta ahora, con clínica de SCdL y una variante patológica o mutación en MAU2 (Parenti et al., 2020).

Este paciente había sido estudiado exhaustivamente en nuestro laboratorio, pero hasta analizar el gen de MAU2 nunca habíamos encontrado alteraciones. Tenía la clínica característica del SCdL, con un score grave. Sus rasgos faciales eran típicos del síndrome e incluían microcefalia, cejas arqueadas, sinofridia, pestañas largas, ptosis, filtrum largo. Presentaba también pies pequeños, clinodactilia del quinto dedo, hirsutismo y criptorquidia. Mostraba dificultades para alimentarse y reflujo gastroesofágico.

Desarrolló una espasticidad generalizada desde las primeras semanas de vida, lo que afectó gravemente su movilidad y pronto requirió el uso de una silla de ruedas. Presentó discapacidad intelectual grave y retraso en el desarrollo motor y del habla. Pronunció sus primeras palabras a la edad de dos años, pero no tuvo más desarrollo verbal. Actualmente, todavía no puede sentarse sin ayuda ni caminar.

La mutación encontrada provocaba la pérdida de 7 aminoácidos de la proteína MAU2, es como si a un tren le quitaran los vagones centrales y le afectaba a su estabilidad y función. No se encontró esta variante en los padres, era “de novo” de nueva aparición, como ocurre en otros genes del síndrome. Se demostró que esta delección impedía su interacción con NIPBL. Se estudiaron los fibroblastos del paciente y se comprobó que tenían las mismas características que las de otros pacientes con mutación en NIPBL.

Como conclusiones de este nuevo descubrimiento del gen MAU2 asociado al Síndrome señalaría:

- NIPBL y MAU2 interaccionan uniéndose por el extremo N-terminal.
- Hay mutaciones en NIPBL que alteran esta unión con MAU2 y la clínica es de SCdL clásico
- Se ha encontrado una mutación en MAU2 en un paciente con clínica del Síndrome Cornelia de Lange.
- Es un nuevo gen para estudiar en aquellos pacientes donde no hemos conseguido el diagnóstico genético y con un número más amplio de pacientes, podremos conocer la clínica característica asociada

Espero haber ayudado a conocer este nuevo gen asociado al Síndrome, aunque su estudio sea una tarea complicada, lo mucho que recibo de vosotros me ayuda a continuar con el trabajo día a día.

**Dra. Beatriz Puisac Oriol**

**Personal Docente e Investigador - Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense - Área de Fisiología - Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte**

**Universidad de Zaragoza**

## Bibliografía

- Parenti I, Diab F, Gil SR, Mulugeta E, Casa V, Berutti R, Brouwer RWW, Dupé V, Eckhold J, Graf E, Puisac B, Ramos F, Schwarzmayer T, Gines MM, van Staveren T, van IJcken WFJ, Strom TM, Pié J, Watrin E, Kaiser FJ, Wendt KS. MAU2 and NIPBL Variants Impair the Heterodimerization of the Cohesin Loader Subunits and Cause Cornelia de Lange Syndrome. *Cell Rep.* 2020 May 19;31(7):107647
- Braunholz D, Hullings M, Gil-Rodríguez MC, Fincher CT, Mallozzi MB, Loy E, Albrecht M, Kaur M, Limon J, Rampuria A, Clark D, Kline A, Dalski A, Eckhold J, Tzschach A, Hennekam R, Gillessen-Kaesbach G, Wierzba J, Krantz ID, Deardorff MA, Kaiser FJ. Isolated NIPBL missense mutations that cause Cornelia de Lange syndrome alter MAU2 interaction. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):271-6