



INSTITUTO DE ESPAÑA

# SÍNDROME CORNELIA DE LANGE: INVESTIGACIÓN EN TRÁNSITO

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. D. JUAN PIÉ JUSTE

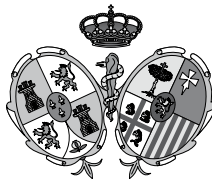
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICO DE NÚMERO EL DÍA  
20 DE NOVIEMBRE DE 2014

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES

ACADÉMICO NUMERARIO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA

ZARAGOZA

2014

Depósito Legal: Z-1658-2014

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina  
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Navarro & Navarro Impresores. Corona de Aragón 28, local – 50009 Zaragoza

*A mi mujer Marta,  
a mis hijos Ana y Andrés  
y a mis padres Andrés y Gertrudis*



## SUMARIO

### **Síndrome Cornelia de Lange: Investigación en tránsito**

Ilmo. Sr. D. Juan Pié Juste

I. Primeras palabras . . . . .	9
II. Síndrome Cornelia de Lange . . . . .	12
III. Genes causales y complejo de cohesinas . . . . .	16
IV. Mecanismo de producción del síndrome . . . . .	18
V. Relaciones genotipo-fenotipo . . . . .	22
VI. Todavía hay pacientes sin diagnóstico . . . . .	27
VII. Y pacientes con mutación que no tienen fenotipo Cornelia . . . . .	29
VIII. Afinando el diagnóstico . . . . .	32
IX. Clasificación del síndrome . . . . .	33
X. En el cáncer hay mutaciones Cornelia . . . . .	34
XI. Perspectivas de futuro . . . . .	36
XII. Agradecimientos . . . . .	36
XIII. Bibliografía . . . . .	37

### **Discurso de contestación**

Ilmo Dr. D Feliciano J. Ramos Fuentes . . . . .	43
---	----



SÍNDROME CORNELIA DE LANGE:  
INVESTIGACIÓN EN TRÁNSITO

POR EL ACADÉMICO ELECTO  
ILMO. SR. D. JUAN PIÉ JUSTE  
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICO  
DE NÚMERO





## DISCURSO DE INGRESO

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos y Académicas,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,  
compañeros, familiares y amigos,  
Señoras y Señores.

### **I. PRIMERAS PALABRAS**

Aunque el discurso de entrada en la Real Academia es ante todo un acto de exaltación de lo racional, basado en la experiencia, en el conocimiento y en el pensamiento crítico del que lo alumbró. Estos momentos de inicio, es la emoción lo que domina mi ser. Al profundo agradecimiento que siento por esta Institución, constituida por sabios, maestros y ante todo hombres de bien, se le une la gran responsabilidad de ser acreedor de un mérito que, sin duda, no merezco. Pero el júbilo que siento se trueca pronto en melancolía, al recordar que voy a sustituir al primer miembro de la Real Academia que ocupó el sillón de Fisiología, el Profesor Don Andrés Pié Jordá, a la sazón mi padre. Si tradición es homenajear con unas palabras al académico precedente, entiéndase que en mi caso lo es por partida doble. Hombre inteligente y capaz, trabajador incansable, desarrolló a lo largo de su vida una actividad polifacética, que lo acercaba más a un prohombre del Renacimiento, que a los médicos superespecializados de hoy en día. Como profesor revolucionó el estudio de la Fisiología, al traer en los años sesenta del siglo pasado, las técnicas docentes y conocimientos que se aplicaban en la Universidad americana de Baylor. Fue allí, donde su labor investigadora fue más fecunda, al entrar en contacto con el programa espacial americano y tener que realizar evaluaciones fisiológicas a los primeros astronautas. Sus lecciones de fisiología nos enseñaron a todos, pero su actividad literaria abarcó desde los relatos cortos, hasta la poesía. Apasionado de la historia y el arte, de pensamiento liberal y profundamente demócrata, a él debo mi formación como hombre, porque, ¿Qué maestro hay en la vida más importante que un buen padre?

Fui en la infancia un chico enfermizo que padeció de fiebre reumática, y aunque en principio debería decir que debo mi formación secundaria al buen hacer del Instituto Goya; y si bien es cierto, que tuve profesores magníficos, mis prolongadas ausencias por la enfermedad, convirtieron a mi madre Dña. Gertrudis Juste Rullo en mi mejor profesora. Todos la conocéis como Jefe de

Servicio del Laboratorio de Hormonología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, y sobre todo, como profesora de Bioquímica de nuestra Facultad, pero os puedo asegurar que es mucho más que todo eso, y tengo con ella una deuda de gratitud eterna.

Entré en la Universidad a finales de los años setenta, en aquel entonces solo había por curso unos mil doscientos alumnos, hay que entender que en esas condiciones era difícil la docencia de calidad, y sin embargo, tuve profesores magníficos, entre ellos ilustres miembros de esta Academia, como los profesores: D. Rafael Gómez-Lus Lafita, D. Manuel González González, D. Vicente Calatayud Maldonado, D. José Manuel Gómez Beltrán, D. Fernando Seral Iñigo, D. Heraclio Martínez Hernández, D. Héctor Vallés Varela, D. José Carapeto y Márquez de Prado, D. Mariano Mateo Arrizabalaga, y por supuesto, nuestro presidente, D. Manuel Bueno Sánchez, de todos ellos aprendí y sigo aprendiendo.

Pero la formación vital va más allá y debo hablar de mi pueblo adoptivo, de Sos del Rey Católico, de mi actividad como agricultor durante cuatro años. Tuve un gran maestro D. Víctor Vera. Él me enseñó a mirar al cielo, a leer si venían lluvias, a labrar con tempero y a distinguir entre la cebada de dos y seis carreras. Fueron días felices, en los que solía pararme con el tractor para contemplar la salida y puesta de sol. Nuestra finca, de tierras parcas, estaba situada en la cumbre de la montaña, de ahí su nombre, “La Corona”. En esos días aprendí a esperar, a aceptar la adversidad cuando la espiga se encamaba, cuando no llovía, o cuando no crecía la mies. Sin duda, virtudes que fueron fundamentales en mi posterior actividad investigadora.

Di mis primeros pasos en el laboratorio de Fisiología de la mano de mis padres, de ellos aprendí las técnicas de valoración del ejercicio físico aeróbico y anaeróbico, y la cuantificación de receptores de insulina del hematíe, gracias a ellas, desarrolle mi tesis doctoral y aprendí a investigar. Pero aquellos años de finales de los ochenta estaban resultando espectaculares, los ingenieros del CERN todavía no habían desarrollado las páginas web, pero era posible, escribiendo en verde sobre negro, consultar la bibliografía en las bases de datos de Palo Alto en California, o de la Agencia Espacial Europea (ESA) en Frascati, Italia. No solo estábamos asistiendo al nacimiento de Internet, sino que además, los avances en biología molecular, como la PCR de Kary Mullis o el clonaje, estaban abriendo nuevas puertas, que iban a cambiar para siempre la comprensión del fenómeno biológico. Desde el principio tuve claro que había que subirse al carro, y aconsejado por mi padre, dirigí mis pasos, hacia la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona; allí un ilustre y recio aragonés, el profesor Fausto García Hegardt, investigador de gran prestigio, me abrió las puertas de su laboratorio, introduciéndome en el estudio de las enzimas mitocondriales HMG-CoA liasa y HMG-CoA sintasa. Nunca agradeceré bastante sus enseñanzas. Fruto de ello, fue la puesta en marcha de mi primera

línea de investigación, que años después, daría como fruto el descubrimiento de una nueva enzima, la HMG-CoA liasa citosólica y la descripción de una nueva vía de síntesis de cuerpos cetónicos en el citosol celular. Pero antes de seguir, quiero recordar especialmente a los investigadores que lo hicieron posible, en primer lugar a la profesora Beatriz Puisac Uriol, mi primera becaria predoctoral, su tesis verso sobre el splicing fisiológico del gen *HMGCL* y la expresión por tejidos de la enzima HMG-CoA liasa, su estudio nos ayudó a comprender las bases moleculares de la deficiencia. Mujer de gran inteligencia y constancia fue y es un puntal fundamental del grupo de investigación. El profesor Sebastián Menao Guillén, número uno del QUIR de su promoción en España, fue el primero en clonar y expresar la nueva enzima. María Arnedo Muñoz, actualmente en el Instituto de Investigación de la Universidad de Edimburgo, mujer tenaz y resoluta, localizó la enzima en el citosol celular, y Mónica Ramos Álvarez, Bioquímica Clínica del Hospital Lozano Blesa, desarrolló, por primera vez, la expresión y ensayo enzimático de la HMG-CoA sintasa mitocondrial humana. Pero, sin duda, todo esto lo conocen bien los miembros de la Academia, porque mi primera conferencia desde este púlpito verso precisamente sobre ello. Dos años después, me enfrentó con el compromiso de contarles a ustedes los frutos de mi segunda línea de investigación, un trabajo de madurez, en el que se unen a partes iguales experiencia y conocimientos adquiridos.

Pero, déjenme empezar por el principio. Recuerdo que estaba saliendo por la puerta de Fisiología, cuando el profesor Feliciano Ramos se acercó, aunque apenas lo conocía, su prestigio le precedía, y pronto pude comprobar su pasión por el trabajo y optimismo desbordante. Hacía unos meses que se había descubierto el gen causal de una enfermedad por la que él tenía especial interés. –Juan–, me dijo, –¿Podrías estudiar el gen *NIPBL*?–. He de confesar que era la primera vez que oía hablar del Síndrome Cornelia de Lange. Nuestro grupo, en aquellos años, había acumulado experiencia y renombre en el diagnóstico genético de dos enfermedades raras, las deficiencias de HMG-CoA liasa y HMG-CoA sintasa mitocondrial humanas. En aquel momento teníamos un laboratorio bien montado, y un número creciente de colaboradores ávidos de aprender e investigar. Rápidamente dije -si-. Hasta entonces habíamos trabajado con clínicos de todo el mundo, pero no de nuestro hospital, y aquello ofrecía la posibilidad de profundizar, como nunca, en las relaciones genotipo-fenotipo. Pronto comprendí mi imprudencia, aquel gen era gigantesco, mucho más grande que nada que hubiéramos estudiado hasta entonces. Resultaba imposible de expresar, y se sabía muy poco de la proteína que codificaba. Pero quizás, fue este desafío el que decidió nuestra suerte. Han sido diez años de éxitos y fracasos, que intentaré resumir a continuación. Pero antes de empezar, quiero dar las gracias a los investigadores que lo han hecho posible. María Concepción Gil Rodríguez actual directora de investigación de los laboratorios CerTest Biotec, ha sido incansable en sus investigaciones sobre el Síndrome

Cornelia de Lange y en los próximos meses se apresta a defender su tesis doctoral, que sin duda, será un trabajo definitivo sobre el fenotipo de los pacientes con Cornelia y mutación en el gen *SMC3*; a Carolina Baquero Montoya, clínico excepcional y de gran compromiso, su trabajo ha permitido conocer nuevas relaciones genotipo-fenotipo; a María Esperanza Teresa Rodrigo, la mejor en el laboratorio, sus investigaciones sobre el splicing fisiológico del gen *NIPBL* abren la puerta a nuevos mecanismos de causalidad; y a María Hernández, la última en llegar, y a la que tanto debemos en la puesta en marcha del diagnóstico de nuevos genes. A todos ellos gracias.

También debo agradecer públicamente a mis padrinos de este acto, al profesor Gregorio García Julián, académico ilustre donde los haya, que une a su condición de suegro, la de consejero y amigo; y al profesor Mariano Mateo Arrizabalaga, gran erudito, del que siempre tengo que aprender. Y poco tengo que decir al profesor Feliciano Ramos que no sepa, al que he pedido, aun a sabiendas de su escaso tiempo, el discurso de contestación. Protagonista indispensable y buen conocedor del trabajo realizado, es un honor tenerlo como compañero y sobre todo amigo.

Pero antes de terminar quiero dedicar unas palabras a Marta mi mujer y a mis hijos Ana y Andrés, porque por mucho que os quiero, siempre recibo más y porque la vida sin vosotros no tendría sentido. Marta, ser la esposa de un investigador no es fácil, el trabajo del laboratorio nunca tiene fin. Por eso, desde este púlpito, quiero darte las gracias por tu amor inquebrantable, quiero darte las gracias por ser como eres. Un beso.

## II. SÍNDROME CORNELIA DE LANGE

El título del discurso que voy a desarrollar “Síndrome Cornelia de Lange: Investigación en transito” no es casual. No voy a exponer un trabajo terminado, sino una línea abierta de investigación con numerosas ramas, que espero den sus frutos en años venideros. Y sin embargo, lo que hemos avanzado, lo considero suficientemente interesante como para poder ser contado. Investigar sobre las bases moleculares de este síndrome, requiere tiempo, numerosos experimentos y elevadas dosis de paciencia, pero también, un gran apoyo económico, no siempre disponible, todo ello nos ha llevado a numerosas colaboraciones con los principales grupos de investigación internacionales. Así, los avances que voy a explicar han sido muchas veces fruto de un trabajo coral.

La descripción clínica del síndrome la realizó magistralmente el profesor Feliciano Ramos en su discurso de Académico Corresponsal el tres de febrero del año 2011, es por eso que me referiré a ella brevemente<sup>1</sup>.

La primera referencia al síndrome se debe a Willem Vrolick, anatómico y patólogo holandés pionero de la teratología de vertebrados, que en el año 1849 describió un paciente al que le faltaban varios dedos de las manos (oligodactilia)<sup>2</sup>. Más de sesenta años después, en el año 1916, Winfried Brachmann, médico alemán, publicó un paciente similar, pero en este caso con un solo dedo en cada mano (monodactilia grave), tenía además, una facies dismórfica y retraso de crecimiento y psicomotor<sup>3</sup>. No fue hasta el año 1933, cuando la doctora holandesa Cornelia de Lange describió en dos niñas el síndrome que lleva su nombre. Como era habitual en la época, creyó que la patología se debía a una vuelta atrás en el desarrollo evolutivo del hombre y denominó al nuevo cuadro “Typus degenerativus Amstelodamensis”<sup>4</sup>. En el año 1964, en unos de esos raros casos de reposición, Opitz y colaboradores publicaron en la revista Lancet el descubrimiento previo de Brachmann y sugirieron llamar al síndrome Brachamann-de Lange, nombre que sin embargo no cuajó entre la comunidad científica<sup>5</sup>.



Figura 1. Manifestaciones clínicas del Síndrome Cornelia de Lange.

El síndrome Cornelia de Lange (CdLS) (MIM:122470 (CDLS1), 300590 (CDLS2), 610759 (CDLS3), 614701 (CDLS4) y 300882 (CDLS5)) es un trastorno del desarrollo de afectación multisistémica, que frecuentemente presenta un patrón de herencia autosómica dominante, aunque casi todos los casos sean esporádicos y debidos a mutaciones de “novo”. Tiene una prevalencia baja, estimándose en 1 de cada 15000 nacidos vivos, por lo que bien puede ser considerado como una enfermedad rara<sup>6</sup>.

De forma general, la clínica se caracteriza por: dimorfismo facial, retraso de crecimiento pre y postnatal, discapacidad intelectual, alteraciones de las extremidades, sobre todo superiores, hirsutismo y afectación variable de otros aparatos y sistemas<sup>6</sup>.

Cuando un paciente entra en la consulta, llama la atención su facies, a un cráneo pequeño (microbraquicefalia), con cuello corto, se le suma una cara con cejas juntas (sinofridia) y arqueadas, pestañas largas y finas, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, philtrum liso y largo, labio superior fino, micrognatia y orejas de implantación baja con hélices gruesas. Con la boca abierta destaca el paladar elevado y frecuentemente el diastema dentario<sup>6</sup>. Como dirían los alemanes la “gestalt” es muy característica, y cuando uno ha visto dos o tres pacientes ya no tiene problema en identificar al resto.

El retraso de crecimiento, por debajo del percentil 3, puede ser intrauterino y/o postnatal y obliga al pediatra a utilizar curvas especiales de peso, talla y perímetro cefálico, para poder valorar a estos pacientes<sup>1</sup>.

El retraso psicomotor aunque variable suele ser severo con un coeficiente intelectual con valores por debajo de 50. Sin embargo, hay casos excepcionales como el de una paciente española que incluso obtuvo el carnet de conducir. El lenguaje, de existir, presenta alteraciones sintácticas graves, pero con una mayor afectación expresiva que comprensiva, que hay que tener en cuenta a la hora de hablar delante de estos pacientes. Su conducta, asociada al autismo, tiende a rechazar el contacto social y físico, presentando rigidez a los cambios, balanceo y estereotipias. Se ha dicho muchas veces, que estos pacientes son agresivos, sin embargo, en la mayoría de los casos se trata de auto agresividad. Es duro relatar la experiencia de una paciente, que tras romper sus gafas, se clavó los cristales en los ojos quedándose ciega. Los trastornos del sueño, la hiperactividad, el déficit de atención, la depresión y el comportamiento obsesivo-compulsivo suelen también acompañar a estos pacientes<sup>6</sup>.

Pero si hay algo característico, son las alteraciones de las extremidades, que habitualmente afectan más a las superiores y consisten en problemas de reducción. El paciente puede presentar desde la ausencia de manos y antebrazos, hasta simplemente manos pequeñas con dedos afilados. Algunos tienen en vez de manos pinzas o el antebrazo puede terminar en un solo dedo (monodactilia). Sin embargo, hay también alteraciones menores, como pulgares implantados próximalmente, arrugas palmares simples, braquiclinodactilia del quinto dedo, o mas raramente, sindactilias o polidactilias. En las extremidades inferiores son frecuentes los pies pequeños y la sindactilia parcial del segundo y tercer dedo. Muchas de estas manifestaciones suelen ser asimétricas<sup>6,7</sup>.

Otra constante en estos pacientes es el hirsutismo que puede ser muy marcado en la cara, espalda y extremidades, y que muchas veces se acentúa por la

implantación baja de la línea posterior del cabello. Siempre hay que preguntar a los padres si depilan al niño. En la piel es frecuente la cutis marmorata<sup>1</sup>.

El paciente tiene además afectados multitud de órganos y sistemas, siendo el cuadro más común el producido por el reflujo gastroesofágico, que en ocasiones graves puede cursar con un complejo Sandifer. Así, a la esofagitis por reflujo, se le unen posturas distónicas paroxísticas que incluyen tortícolis y opistótonos provocados por el intenso dolor que genera el reflujo<sup>8,9</sup>. Muchas veces, esta es la causa de los cambios de humor que sufren los pacientes. Otra complicación frecuente son las neumonías por aspiración, que pueden incluso llegar a provocar el óbito. Sorprendentemente, el reflujo, no parece guardar relación con la gravedad de la clínica y esta presente en la mayoría de los casos (90%). En el aparato digestivo son también frecuentes la hernia diafragmática, la estenosis esofágica y el esófago de Barrett<sup>6</sup>.

Aunque la incidencia de alteraciones cardíacas oscila entre el 14 y el 70% según las series, un estudio de nuestro grupo todavía no publicado, encuentra que el 32,5% de los pacientes tienen defectos cardíacos mayores, mientras que un 9,5% los tienen menores, estos datos coinciden con la larga serie de Selicorni y con los resultados de Chatfield<sup>10,11</sup>. Dentro de los defectos estructurales más comunes tendríamos la estenosis de la válvula pulmonar y los defectos septales, menos frecuentemente, estarían la tetralogía de Fallot, la coartación de la aorta y los defectos del canal atrioventricular<sup>10,11</sup>. En el desarrollo de la enfermedad puede aparecer también cardiomiopatía, que es responsable del 3% de los fallecimientos<sup>10,12</sup>.

La manifestación neurológica más frecuente es la epilepsia que padecen más del 20% de los pacientes y que suele responder bien al tratamiento. Destaca, también, la alta tolerancia al dolor y la hipertonia e hipotonía<sup>1</sup>.

Se han detectado malformaciones renales y del tracto urinario en más del 40% de los pacientes, incluyendo, alteraciones en la diferenciación corticomedular, dilatación de los cálices renales, reflujo vesico-ureteral e hipoplasia y ectopía renal. En algunos casos hubo también afectación de la función renal y proteinuria<sup>13</sup>.

Dentro de la patología endocrina se han descrito niveles alterados de gonadotrofinas y prolactina, así como afectación de los mecanismos de osmoregulación<sup>14</sup>. Sin embargo, aunque las anomalías genitales, como hipoplasia de labios mayores en niñas y criptorquidia y micropene en varones son frecuentes, no es habitual la afectación puberal<sup>6,7</sup>. El 80% de las niñas desarrollan pecho y el 87% tienen el período, aunque sea irregular en el 53%<sup>15</sup>. Algunos pacientes adultos desarrollan obesidad troncular<sup>15</sup>.

Con respecto a los sentidos, a nivel oftalmológico es común la ptosis palpebral, la miopía y la blefaritis y en algunas ocasiones el estrabismo, el nistagmo,

la catarata, el glaucoma y la obstrucción del conducto nasolacrimal<sup>16</sup>. La pérdida auditiva aparece en el 80% de los pacientes, siendo más frecuente la de transmisión (60%), que la neurosensorial (20%). A la exploración puede encontrarse estenosis auditiva externa que se relaciona con otitis media de repetición y sinusitis<sup>17</sup>.

### III. GENES CAUSALES Y COMPLEJO DE COHESINAS

El primer gen causal del síndrome fue descubierto simultáneamente en el año 2004, por el grupo del norteamericano I. Krantz y del inglés E.T. Tonkin. Se trataba de *NIPBL*, un gen de gran tamaño, que codificaba una proteína de 2804 aminoácidos y que estaba situado en el brazo corto del cromosoma 5<sup>18,19</sup>. Dos años después, el italiano A. Musio describía que el gen *SMC1A*, situado en el cromosoma X, podía también producir el síndrome<sup>20</sup>. Sin embargo, la falta de diagnóstico en numerosos pacientes siguió empujando la búsqueda de nuevos genes.

En el año 2007, nuestro grupo participó en el descubrimiento del tercer gen causal, el *SMC3*, situado en el brazo largo del cromosoma 10<sup>21</sup>. A partir de este momento y en los años siguientes, se comunicaron hallazgos que no fueron confirmados. Hay que esperar hasta el año 2012, para que el grupo del norteamericano M. Deardoff comunique el descubrimiento de dos nuevos genes, *RAD21* situado en el brazo largo del cromosoma 8<sup>22</sup> y *HDAC8* localizado en el cromosoma X<sup>23</sup>. Pero, ¿Qué tienen en común todos estos genes? La respuesta viene dada por las proteínas que codifican, que forman parte, o están relacionadas con el llamado complejo de cohesinas. Esta máquina proteica fue descubierta a finales del siglo pasado por la española Ana Losada, que trabajaba en el laboratorio de Cold Spring Harbour con el japonés Tatsuya Hirano<sup>24</sup>. Este complejo junto con el complejo de condensinas y el *SMC5* y *SMC6* forman un grupo de máquinas proteicas denominadas SMC (Structural Maintenance of Chromosome), que se encargan del mantenimiento de los cromosomas en eucariotas. Todas ellas, además, derivan de un complejo primigenio SMC presente desde procariotas<sup>25</sup>.

El complejo de cohesinas está formado por dos grandes proteínas estructurales *SMC3* y *SMC1A* o *SMC1B*, según estemos en mitosis o meiosis, y dos proteínas de cierre más pequeñas, *RAD21* (Kleisina) o alternativamente *REC8* o *RAD21L*, y *STAG1* (antígeno estromal) o alternativamente *STAG2* o *STAG3*<sup>26</sup>. De las tres primeras *SMC1A*, *SMC3* y *RAD21* ya sabemos que su fallo produce el SCdL, pero todavía queda por definir el fenotipo de pacientes con deficiencia de *STAG*. La alternancia en la posición del anillo de algunas de estas proteínas permite formar complejos ligeramente distintos de los que no siempre conocemos su ubicación y función.



Aunque en la actualidad, todavía no se conoce bien el número de proteínas reguladoras del complejo, se sabe que es muy superior al de proteínas estructurales. En una conversación con Ana Losada, en el año 2007, en donde le preguntaba por posibles genes candidatos a producir Cornelia, se me echó a reír, –Juan–, dijo, –ahora mismo te podría nombrar no menos de cincuenta–. Ello puede dar una idea de la complejidad de regulación de este complejo. En la figura 2 se indican algunas de estas proteínas, destacando NIPBL y HDAC8 cuya deficiencia produce el síndrome.

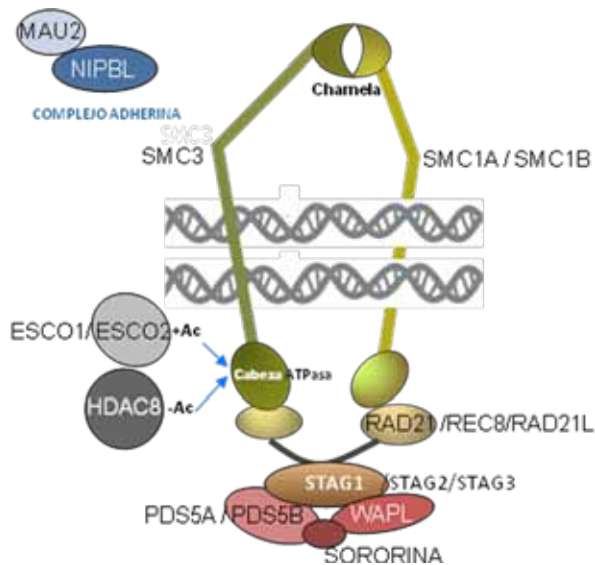


Figura 2. Estructura del complejo de cohesinas.

La primera función que se describió del complejo de cohesinas fue la de mantener unidas a las cromátides hermanas durante el ciclo celular. Esta función cohesiva permitía explicar el rol del complejo en la replicación y reparación homóloga del ADN (Fig. 3A)<sup>26</sup>. Posteriormente, se vio que estos anillos proteicos eran utilizados en el núcleo para compartimentalizar el ADN y sobre todo, para regular la expresión génica (Fig. 3B)<sup>26</sup>. Recientemente, hemos descrito que las cohesinas también intervienen en la reparación no homóloga del ADN. Este trabajo dirigido por Lena Strom del Instituto Karolinska contó también con nuestra participación<sup>27</sup>.

Este año, en una revisión de Nature Reviews Cancer, Ana Losada propone como se podría regular la cohesión de las cromátides hermanas durante el ciclo

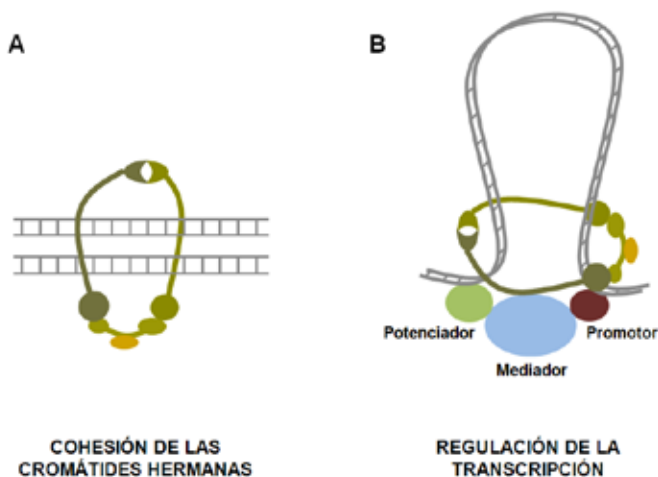


Figura 3. Funciones del complejo de cohesinas.  
A) Cohesión de las cromátides hermanas. B) Regulación de la transcripción.

celular. Todo empezaría en la fase G1 de la Interfase, con la carga de la cromátide en el anillo. Esta acción sería facilitada por el complejo de la adherina constituido por las proteínas NIPBL y MAU2 y revertida parcialmente por las proteínas WAPL y PDS5 (PDS5A o PDS5B). En la fase S de la Interfase y tras la replicación de la cromátide, ESCO2 acetilaría la cabeza de SMC3 y junto con soronina estabilizaría la cohesión. Esta proteína al unirse a PDS5 desplazaría a WAPL y prevendría la descarga. En la profase las proteinquinasas PLK1, AURKB, CDK1 separarían soronina de PDS5 por fosforilación y facilitarían la apertura del anillo por WAPL. Sin embargo, los complejos centroméricos serían protegidos de la disociación por la acción de la sugosina, SGOL1, que al unirse a la fosfatasa PP2A inhibiría la acción de las fosforilasas sobre la soronina. La cohesión centromérica sería fundamental para el correcto alineamiento de las cromátides durante la metafase. En la anafase se activaría la separasa que provocaría la ruptura de los anillos a nivel de RAD21 y la liberación de las cromátides hermanas. Al final de la mitosis y principio de la interfase el complejo de cohesinas se reciclaría por la acción de la histona deacetilasa HDAC8 que actuaría sobre la cabeza de SMC3 (Fig. 4)<sup>26</sup>.

#### IV. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DEL SÍNDROME

Cuando en el año 2004 se descubrió que la deficiencia de NIPBL producía Cornelia se conocía muy poco de las funciones de las cohesinas<sup>18,19</sup>. Inicialmente, los investigadores buscaron defectos de cohesión y

segregación de las cromátides en las células de los pacientes, pero los resultados fueron negativos. Pronto, Dale Dorsett que trabajaba con el gen homólogo de *NIPBL* en drosófila (*Nipped-B*), e Ian Krantz, propusieron que el problema debía estar en la regulación de la expresión génica. Se empezaba a conocer que las cohesinas tenían múltiples funciones y que una de ellas era el control de la transcripción. En la actualidad sabemos que la principal función de las cohesinas es la formación de bucles de ADN. Estos bucles además de ser utilizados para organizar, replicar y reparar el ADN, establecen las relaciones espaciales adecuadas para que trabaje la maquinaria de transcripción<sup>26</sup>. Se ha descrito, que la interacción de las cohesinas con el homodímero CTCF impide que el potenciador (enhancer) interactúe con el promotor, reprimiendo así la expresión génica<sup>26,28</sup>. Pero también, que las cohesinas pueden interactuar con el complejo proteico Mediator estimulando la transcripción (Fig. 3B)<sup>28,29</sup>.

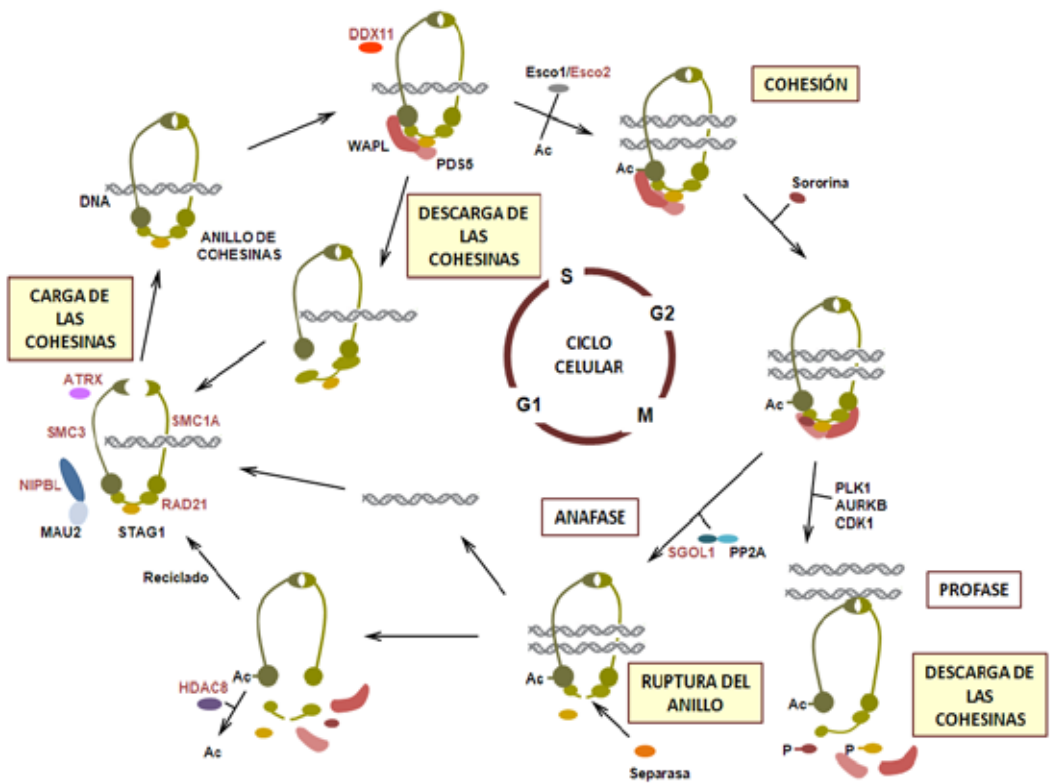


Figura 4. Ciclo celular del complejo de cohesinas. Redibujado de A. Losada (26).

Todavía esta pendiente el desarrollo de los patrones de activación e inhibición de genes que afectan a estos pacientes. Los estudios con linfoblastos no han dado los resultados esperados. Las células inmortalizadas tienen la ventaja de no terminarse nunca, pero el defecto de que su comportamiento suele estar alejado del fisiológico. En este sentido, nuestro grupo lleva años colaborando con el de la Dra. Ethel Queralt del IDIBELL (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) de Barcelona que defiende el trabajo con fibroblastos, por ser células mortales y no modificadas. Los primeros resultados son esperanzadores, e indican que según el gen afectado, *NIPBL* o *SMC1A*, se definen conjuntos génicos de activación o inhibición diferentes. Seguro, que en los próximos años, se obtendrán perfiles más precisos que nos ayudaran a comprender la patogenia del síndrome.

Aunque lo patrones tardan en llegar, las alteraciones del desarrollo de los pacientes, indican la afectación de genes homeóticos. En drosófila se ha demostrado que las cohesinas silencian el gen Polycomb fundamental en el control de los genes que regulan la forma<sup>30</sup>. También se ha descrito que mutaciones del complejo causarían una regulación a la baja del protooncogen *c-Myc*. Este gen es una de las llaves de la proliferación celular y se cree que podría ser uno de los primeros en ser afectado en los pacientes<sup>30</sup>.

Aunque lo dicho apunta, a que el principal mecanismo causal del síndrome son las alteraciones de la transcripción, es probable que otras funciones estén implicadas. Sin embargo, resulta complejo evaluar actividades como la organización y compartimentalización del ADN. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que los fibroblastos de los pacientes tienen disminuida la capacidad de reparación del ADN<sup>27</sup>.

Yendo de lo general a lo concreto, si asumimos que el síndrome se genera por el mal funcionamiento del complejo, cabe preguntarse, ¿Qué produce la alteración particular de cada gen? La explicación es fácil, cuando lo que fallan son las proteínas estructurales *SMC1A*, *SMC3* o *RAD21*. En el caso de *HDAC8*, habría que recordar que la función desacetiladora de esta enzima es crucial en el reciclaje de los complejos. Sin embargo, no queda tan claro para *NIPBL*. Un primera explicación fue dada por el profesor Frank Kaiser que sugirió que esta proteína aumentaba el reclutamiento de las histona deacetilasas 1 y 3 (*HDAC1*, *HDAC3*). Como es sabido, estas enzimas se encargan de la desacetilación de los nucleosomas, produciendo una compactación de la cromatina y una disminución de la expresión génica. Según esto, *NIPBL* regularía a la baja la transcripción<sup>31</sup>. Pero no fue hasta agosto de 2014, cuando por fin empezamos a comprender la función de la adherina. Este complejo proteico formado por *NIPBL* y *MAU2* se encargaría de mantener libre de nucleosomas la hebra de ADN (Fig. 5)<sup>32</sup>. Esta acción resulta fundamental para que el anillo de cohesinas pueda abrazar la molécula. Los nucleosomas son demasiado grandes y

su presencia impide la carga de ADN. Este hallazgo aproxima la función de la adherina a la de otros complejos proteicos remodeladores de la cromatina como el RSC (Remodeling Structure Chromatin) (Fig. 5)<sup>32,33</sup>.

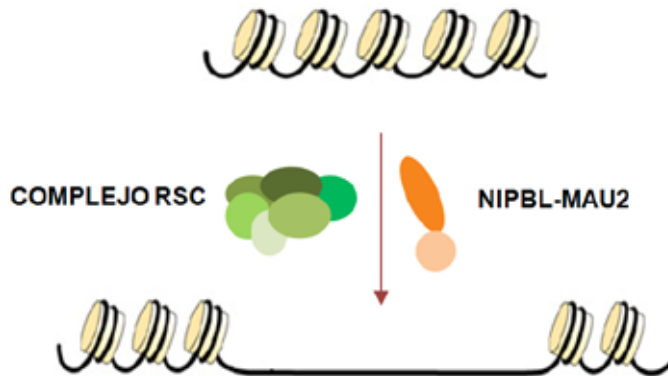


Figura 5. La adherina (NIPBL+MAU2) y el complejo RSC mantiene libre de nucleosomas la hebra deADN.

De hecho, se ha visto que el complejo RSC actuaría reclutando la adherina y que su déficit produciría también alteraciones de la cohesión y de la expresión génica<sup>32</sup>. Se sabía que las mutaciones de esta maquina proteica producían el Síndrome de Coffin-Siris<sup>34,35</sup>, pero no se entendía porque era tan parecido al SCdL, estos hallazgos explican la relación<sup>32</sup>. Pero hay más, aunque todavía no se ha publicado, puedo adelantar que ha sido diagnosticado un paciente con Cornelia y mutación en el complejo RSC, y viceversa, que un paciente de Coffin-Siris tiene mutación en *NIPBL*.

Atendiendo a todo lo dicho, los mecanismos de producción del síndrome podrían clasificarse en primarios, cuando hay una afectación directa del complejo, y secundarios, cuando el complejo esta conservado pero no puede desarrollar su función. En el primer grupo incluiríamos la alteración de las proteínas estructurales y de la enzima HDAC8, y en el segundo, el fallo de NIPBL, que impide la carga de ADN aunque conserve el complejo.

Lo descrito hasta ahora se basa en que los genes causales codifican una proteína, pero, ¿Qué pasaría si estos genes tuvieran la capacidad de generar otras? Nuestro grupo, en los últimos años, ha estudiado el splicing fisiológico del gen *NIPBL* encontrando seis transcritos diferentes, el normal, uno con delección del exón 10, otro con delección del exón 12, otro con delección de

los exones 33 y 34, y otro con delección del último exón (47), que incluye una variante con delección del exón 45 (Fig. 6)<sup>36</sup>. Estos resultados sugieren que otras proteínas pueden ser viables. Si esto fuera así, la interpretación mecanística se complicaría aun más, y habría que estudiar la función de cada una de ellas.



Figura 6. Variantes fisiológicas de splicing del gen NIPBL.

## V. RELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

Si algo llama la atención del Síndrome Cornelia de Lange es su gran heterogeneidad clínica y genética. En estos momentos se conocen cinco genes causales y no se descarta que en los próximos años pueda sumarse alguno más. Atendiendo a las relaciones genotipo-fenotipo se podría establecer una escala de gravedad clínica, en la que de menos a más, tendríamos al gen *SMC3* seguido de *SMC1A*, *RAD21*, *HDAC8* y *NIPBL* (Fig. 7)<sup>30</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes, alrededor del 80%, tienen mutación en *NIPBL*.

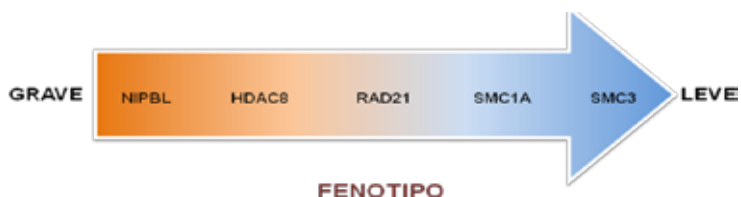


Figura 7. Escala de gravedad clínica según el gen afectado.

En un estudio de la población española publicado por nuestro grupo en el año 2010, ya se indicaba, que las mutaciones de *NIPBL* se asociaban a un fenotipo más grave cuando producían ruptura del marco de lectura<sup>37</sup>. En este grupo se incluían también las mutaciones de codón de stop. Por el contrario, las mutaciones puntuales que causaban pérdida o cambio de aminoácido, generaban cuadros más leves. Todo esto coincidía con lo publicado hasta la fecha, pero también se advertían algunas peculiaridades. Al situar las mutaciones en el mapa del gen, la distribución no parecía aleatoria (Fig. 8).

DISCURSO DE INGRESO

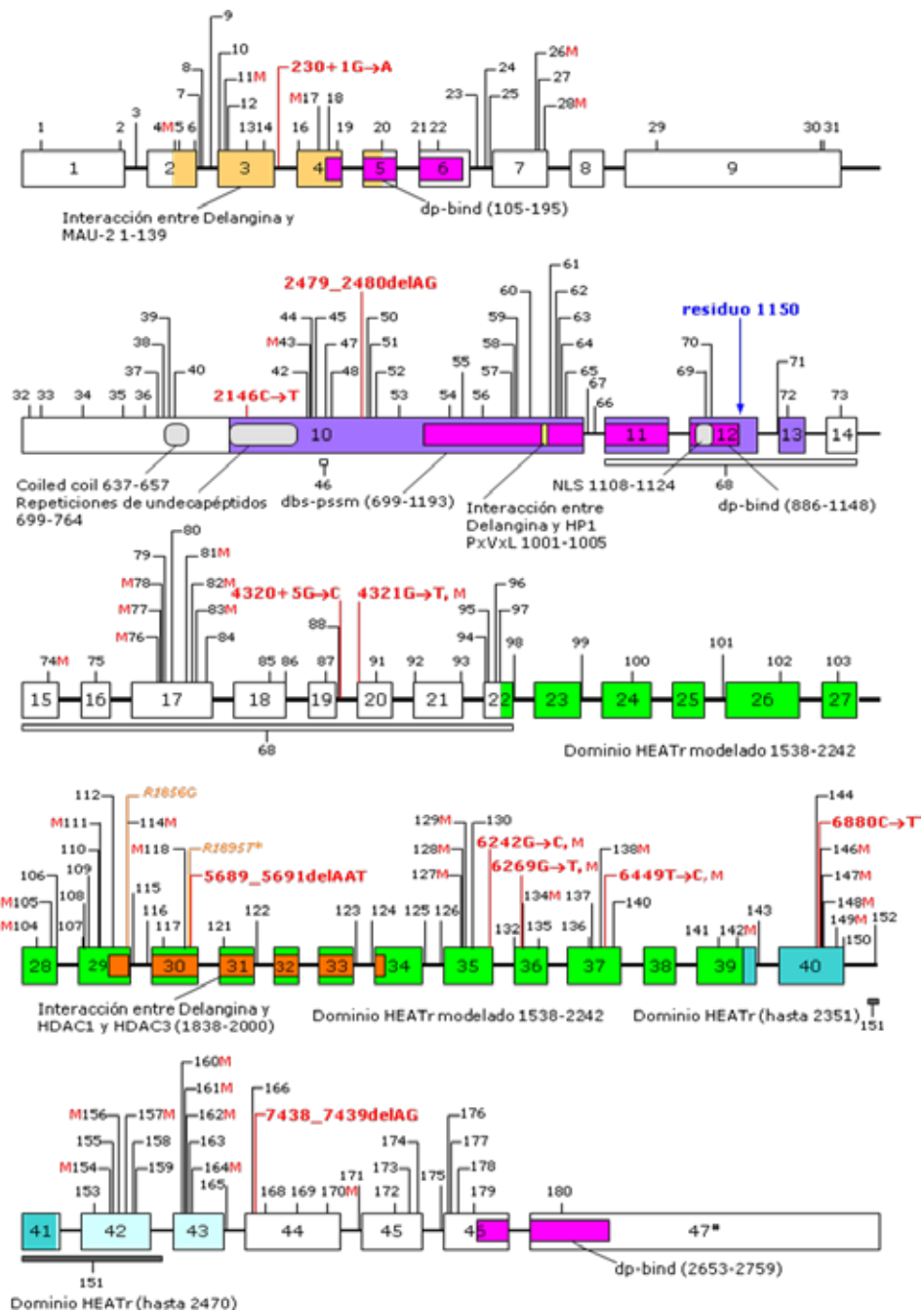


Figura 8. Localización de mutaciones en el gen *NIPBL*.

Las que producían ruptura de marco se situaban sobre todo en el extremo aminoterminal, mientras que las puntuales lo hacían en el extremo carboxi. Un examen detallado de la filogenia del gen revelaba que su primera mitad era muy moderna, según las bases de datos aparecía por primera vez en el pez cebra (*Danio rerio*), es decir en los vertebrados, mientras que la segunda mitad era muy antigua y ya estaba presente en eucariotas inferiores.

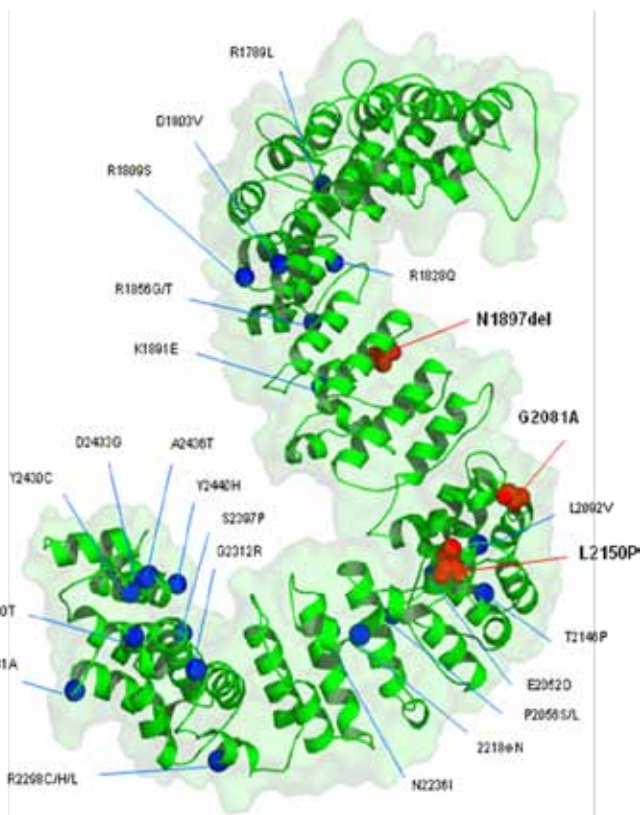


Figura 9. Estructura 3D de la región de repeticiones HEAT de la proteína NIPBL.

En aquella época pedí a uno de los mejores bioinformáticos del país, el Dr. Paulino Gómez Puertas del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, que intentara modelar la proteína. Todavía recuerdo la conversación telefónica, –Juan, es lo mas raro que he visto, la primera parte no hay quien la modele, la segunda es más tradicional y tiene una zona de repeticiones HEAT que se



relaciona con interacciones proteicas– (Fig. 9). Tiempo después, me llamó y me explicó que era probable que la primera parte interaccionara con el ADN y de allí su dificultad para modelarla. Esta triple coincidencia la hemos discutido con cierta frecuencia, y estamos convencidos que no puede ser casual. También encontramos que algunas mutaciones puntuales podían asociarse a fenotipos muy graves. La mutación Leu2150Pro, en plena región de interacciones proteicas (repeticiones HEAT), producía un fenotipo con monodactilia bilateral. La Dra. J. Schoumans de Suecia había encontrado también un paciente, de características similares, con una mutación puntual a tres aminoácidos de la nuestra<sup>38</sup>. Los estudios de D. Dorsett en *Nipped-B*, gen homólogo a *NIPBL* en drosófila, indicaban que en la región equivalente del gen, las mutaciones producían alteraciones graves en las alas de la mosca. Todas estas coincidencias no podían ser casuales y justificó la puesta en marcha de una línea de investigación que todavía sigue, y que intenta buscar las interacciones proteicas de *NIPBL* en esta región.

Quedaba por resolver que ocurría con las mutaciones de corte y empalme, que en principio parecían quedar en tierra de nadie. Precisamente, un trabajo de nuestro grupo, examinó la serie más amplia publicada hasta la fecha. Los resultados sugerían que el fenotipo también se relacionaba con la ruptura o no del marco, pero en este caso, de los nuevos transcritos generados (Fig. 10)<sup>36</sup>.

Otro de los problemas que se discuten frecuentemente, es si el síndrome se produce por una disminución de la proteína afectada, lo que conocemos habitualmente como haploinsuficiencia, o se debe al efecto negativo de la proteína alterada<sup>30</sup>. En este momento se cree que ambos mecanismos pueden ser responsables de la clínica, pero no hay que olvidar que estamos ante una herencia dominante y que la deficiencia de la proteína siempre será parcial. Los estudios con RNA de interferencia del gen *Nipped-B* en drosófila indican que cuando la proteína baja del 50% resulta letal para el organismo<sup>30</sup>. En este sentido, los estudios de expresión llevados a cabo en células de pacientes, siempre indican valores superiores al 70% de *NIPBL*<sup>30</sup>.

El gen *SMC1A* tiene un patrón de mutaciones muy distinto de *NIPBL*, de hecho, solo se han descrito mutaciones puntuales que provocan la pérdida o el cambio de un aminoácido de la proteína. La interpretación más frecuente, ha sido considerar que las mutaciones que producían ruptura de la proteína eran tan graves que no eran compatibles con la vida. Sin embargo, todo esto va a cambiar en los próximos meses, cuando el profesor Frank Kaiser publique el hallazgo de un paciente con mutación truncante en *SMC1A* y clínica específica y diferente al Síndrome Cornelia de Lange.

El gen *SMC3* tiene para nosotros una importancia especial por haber colaborado en su descubrimiento<sup>21</sup>. Años después de su hallazgo y en una reunión informal en París con investigadores del síndrome, Lena Strom y

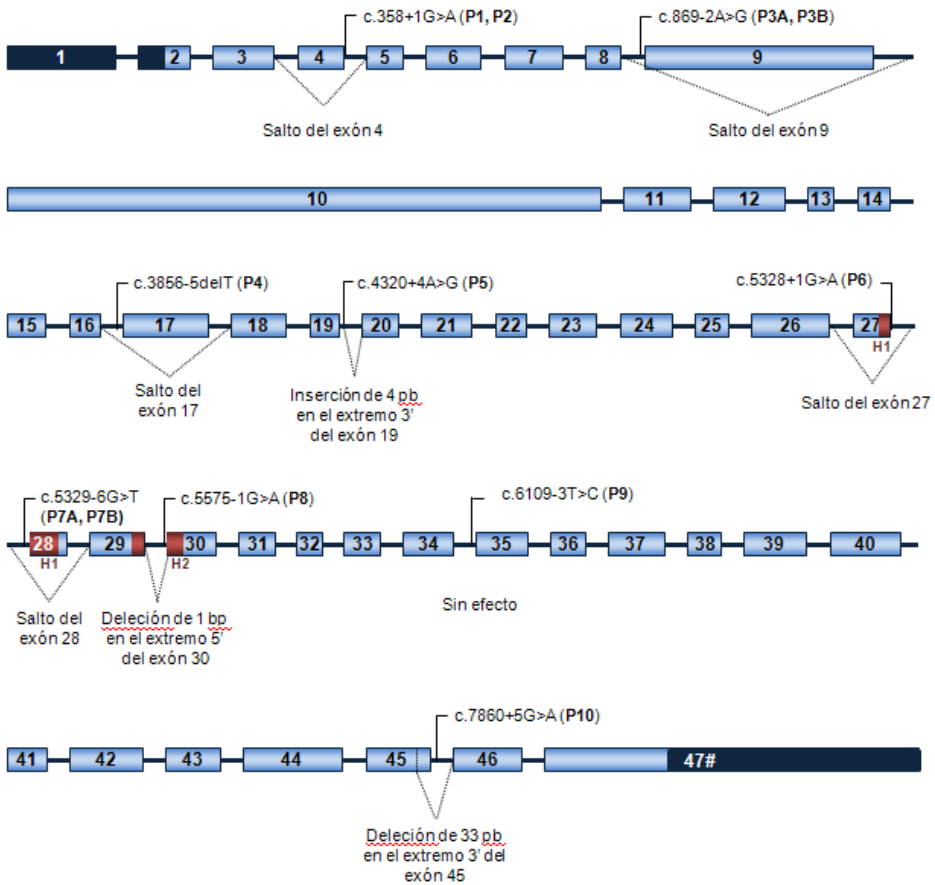


Figura 10. Mutaciones de corte y empalme del gen NIPBL.

Frank Kaiser me sugirieron elegantemente, que dejara de buscar mutaciones en él. La descripción de un solo paciente con mutación y el hecho de que en tres años nadie hubiera encontrado otra, les sugería un error. Pero no conocía la tozudez baturra del que les habla. Dos años después y fruto de todo ello, nuestro grupo localizo la segunda mutación en un paciente danés de madre japonesa y padre inglés. La comunicación verbal del hallazgo, hizo que otros investigadores mediante técnicas de secuenciación masiva buscaran el gen. En la actualidad lideramos un trabajo internacional que va a describir la clínica de 14 pacientes con mutación en *SMC3*. Todo ello nos coloca en una situación excepcional para analizar las relaciones genotipo-fenotipo y sin embargo, los características observadas son similares a las encontrados en los pacientes con mutación en *SMC1A*.

Todas las mutaciones encontradas son puntuales y no producen ruptura de la proteína (Fig. 11). Sin embargo, el hallazgo por secuenciación masiva de una mutación de *SMC3* en un paciente autista, sugiere que quizá la afectación de este gen no siempre curse con Cornelia.

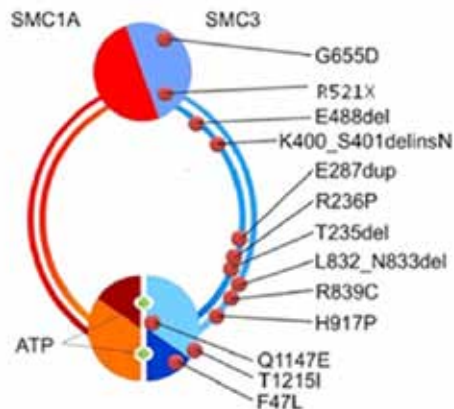


Figura 11. Localización de mutaciones en la proteína SMC3.

## VI. TODAVÍA HAY PACIENTES SIN DIAGNÓSTICO

Siempre ha habido en este síndrome un grupo de pacientes en los que el diagnóstico genético ha sido especialmente difícil. Los valores han oscilado desde el 50% en los primeros años de análisis hasta el 20% actual (Tabla 1).

Inicialmente se creyó que el problema se debía a la existencia de genes causales desconocidos. Los grupos de investigación mediante técnicas de secuenciación Sanger, se lanzaron a una carrera en búsqueda de nuevos candidatos. En los años 2005 y 2006, nuestro grupo realizó montañas de secuencias buscando un nuevo gen, fruto de todo ello, fue la participación en el descubrimiento del gen *SMC3*<sup>21</sup>. Fue un trabajo tedioso para el que había que diseñar decenas de parejas de primers y hacer cientos de PCRs (Fig. 12).

Pero todo esto cambio a partir del año 2010 con la introducción de las nuevas técnicas de secuenciación masiva. Aunque onerosas al principio, las nuevas metodologías permitían el examen de todo el exoma del paciente. La consecuencia fue el descubrimiento de nuevos genes como *RAD21* y *HDAC8*<sup>22,23</sup>. Sin embargo, la interpretación de resultados no siempre fue fácil. Había que tener en cuenta que de promedio una persona sana tenía cuarenta genes mutados.

AUTOR, AÑO, PAÍS	Nº PACIENTES ESTUDIADOS	NIPBL (+)	SMC1A (+)	SMC3(+)
Gillis, 2004, EE.UU	120	47% (56)		
Bhuiyan, 2006, Holanda	39	56% (22)		
Yan, 2006, Polonia	28	46% (13)		
Musio, 2006, Italia	57	44% (24)	9% (5)	
Schoumans, 2007, Suecia(9), Turquía y Rumania	11	63% (7) (5 Suecia, 1 Rumania y 1 Turquía)	- (2 varones)	
Borck, 2004, 2006, 2007; Francia	30	43% (13)	7% (2) (11 varones)	
Deardorff, 2007, EE.UU	207		5% (10)	<1% (1)
Selicorni, 2007, Italia	62	42% (26)	8% (5)	
Pie, 2010, España	30	36% (11)	10% (3)	-

Tabla I. Porcentaje de mutaciones por genes en pacientes Cornelia, según países, hasta el año 2010.

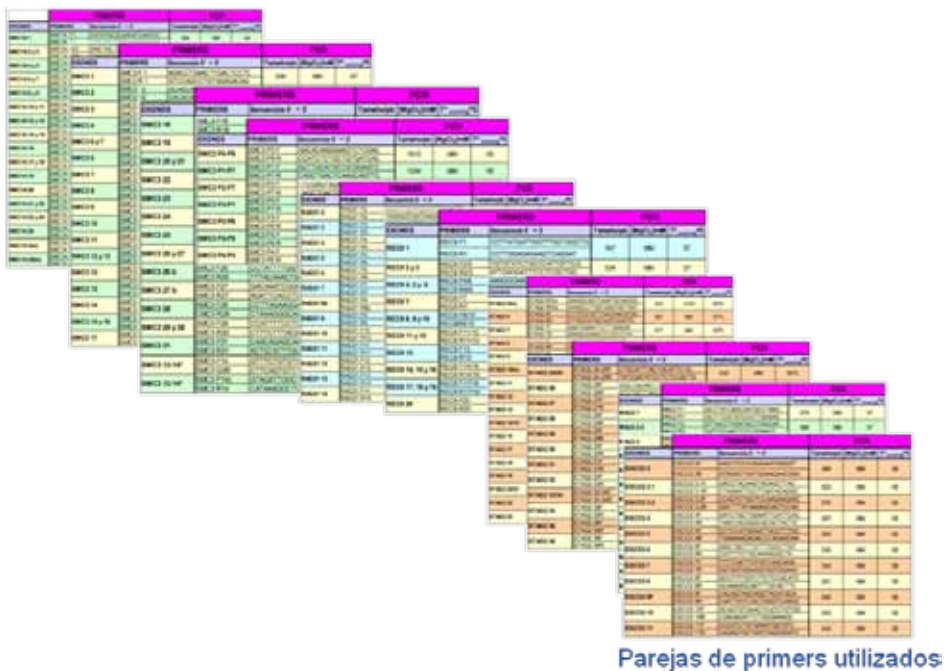


Figura 12. Tablas de primers utilizados en la búsqueda de genes candidatos.

Si no se tenía muy claro el objetivo a alcanzar, era fácil perderse en la jungla de datos. Resultó eficaz el estudio de tríos, en los que además del paciente se incluían también los padres. Se trataba de restar los resultados de los progenitores a los del paciente. Esto permitía quedarse con las mutaciones de “novo” y facilitaba la búsqueda de nuevos genes.

Las nuevas estrategias disminuyeron el número de pacientes sin diagnóstico pero no dieron respuesta a todos. En el año 2013 la Dra. Silvia Huisman del grupo del profesor Raoul Hennekam, publicó que el 23% de pacientes con diagnóstico clínico de Cornelia tenían un mosaicismo somático del gen *NIPBL* y que las células más adecuadas para hacer el estudio eran las de mucosa oral<sup>39</sup>. He de decir aquí, que antes de que este trabajo se publicara, nuestro grupo había llegado a conclusiones parecidas. En el año 2012, el profesor Frank Kaiser había puesto a punto un panel para el diagnóstico de nuevos genes. Quería que le proporcionáramos ADN de pacientes con clínica clásica pero diagnóstico genético negativo. Nuestro grupo tenía la paciente perfecta, así que se la enviamos. Meses después me llamo molesto, –Juan, el paciente que me has mandado es *NIPBL* positivo–. La primera sensación fue de pesadumbre, habíamos fallado, pero la revisión de la secuencia Sanger confirmó nuestro resultado, ¿Qué estaba pasando? Para salir de dudas utilizamos la nueva técnica de pirosecuenciación. Con ella pudimos medir el porcentaje de alelo mutado. El resultado fue sorprendente, solo el 11% de leucocitos tenían la mutación. Estábamos ante un mosaicismo somático de libro. En Alemania lo habían detectado, porque la nueva técnica de secuenciación masiva era más sensible que la Sanger tradicional<sup>40</sup>. El estudio posterior de células de mucosa oral y fibroblastos reveló un porcentaje de ADN mutado mayor, que oscilaba entre el 23 y el 47%<sup>41</sup>.

Todos estos hallazgos sirvieron para modificar el protocolo de análisis. Aunque se siguiera utilizando como muestra más común los leucocitos de sangre periférica, ante resultados negativos, se debía estudiar el ADN de células de mucosa oral. Además era obvio, que cuando las circunstancias económicas lo permitiesen, habría que sustituir la secuenciación tradicional Sanger por las nuevas técnicas de secuenciación masiva<sup>40</sup>.

## **VII. Y PACIENTES CON MUTACIÓN QUE NO TIENEN FENOTIPO CORNELIA**

Cada vez es más frecuente encontrar pacientes sin clínica del síndrome, o con fenotipo límite, que tienen afectados alguno de los genes conocidos.

En uno de los pocos casos familiares de nuestra comunidad, la madre era portadora de mutación en *NIPBL* y tenía un fenotipo casi normal. De hecho,

los primeros en venir a la consulta fueron dos hijos varones que vivían con su tía. El Gobierno de Aragón había quitado la patria potestad a la madre sin que nosotros supiéramos bien porqué. La historia familiar revelaba que la madre había tenido no menos de tres parejas y un total de seis hijos, cinco de ellos afectados. Dos pertenecían a la primera relación, uno a la segunda y tres a la tercera (Fig. 13).

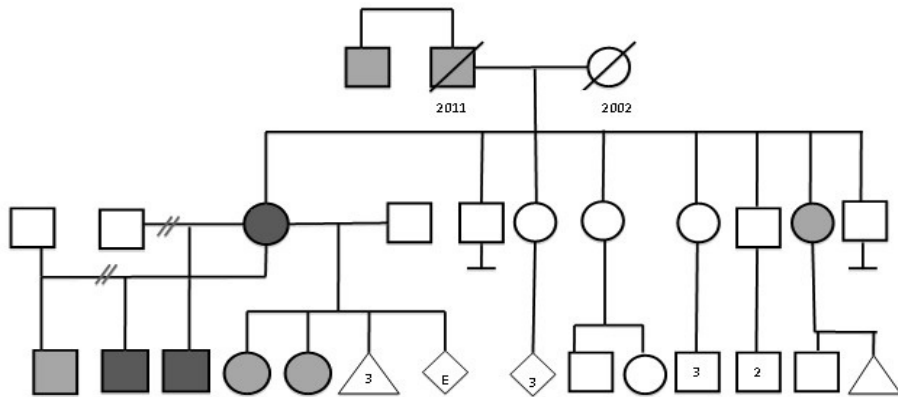


Figura 13. Árbol genealógico de una familia afectada por síndrome Cornelia.

El árbol familiar apuntaba directamente a ella como portadora. El análisis de sangre confirmó la mutación. Sin embargo, sus características fenotípicas eran leves, pudiendo ser confundida con una persona normal. Este tipo de hallazgos hace pensar que no siempre la mutación da lugar a un fenotipo abierto. Y también, que la misma mutación en pacientes que comparten acervo genético puede producir fenotipos distintos<sup>37</sup>. Esto ya había sido comunicado por nosotros en el año 2010, que sugerimos que el síndrome debía estar influido por otros factores genéticos o ambientales. En estos momentos, nuestro grupo lleva a cabo un estudio con la Dra. Ethel Queralt y el Dr. Manel Esteller del IDIBELL de Barcelona, para averiguar si el síndrome tiene condicionantes epigenéticos.

Sin duda, uno de los pacientes más interesante de nuestro grupo fue un varón de 16 años con discapacidad intelectual y diagnóstico clínico incierto. Como en otros casos, se le realizó un cariotipo de alta resolución que indicó la existencia de un cromosoma marcador. El análisis de FISH en metafase, con dos sondas específicas de locus, mostró dos regiones duplicadas en el

cromosoma marcador derivado del cromosoma X. En el análisis de FIS en interfase, se encontró además que la duplicación estaba en forma de mosaicism. La prueba definitiva fue el CGH array, que confirmó las dos duplicaciones precisando los genes duplicados (Fig. 14)<sup>42</sup>. Un examen detallado de los mismos, reveló, que el candidato más probable a producir la clínica era el gen *SMC1A*. Fue una sorpresa para todos, que llevó a un examen exhaustivo del paciente. Aunque estaba claro que la facies no tenía gestalt Cornelia, el paciente parecía cumplir muchos de los criterios clínicos de Kline<sup>6</sup>. En general, el aumento del número de copias suele no producir clínica, pero si lo hace, suele ser más suave. En este caso no es que fuera más leve, es que la gestalt de la cara se perdía. Tras una larga discusión con los revisores de la revista, concluimos, que el paciente padecía una cohesinopatía pero que esta no era Cornelia<sup>42</sup>.

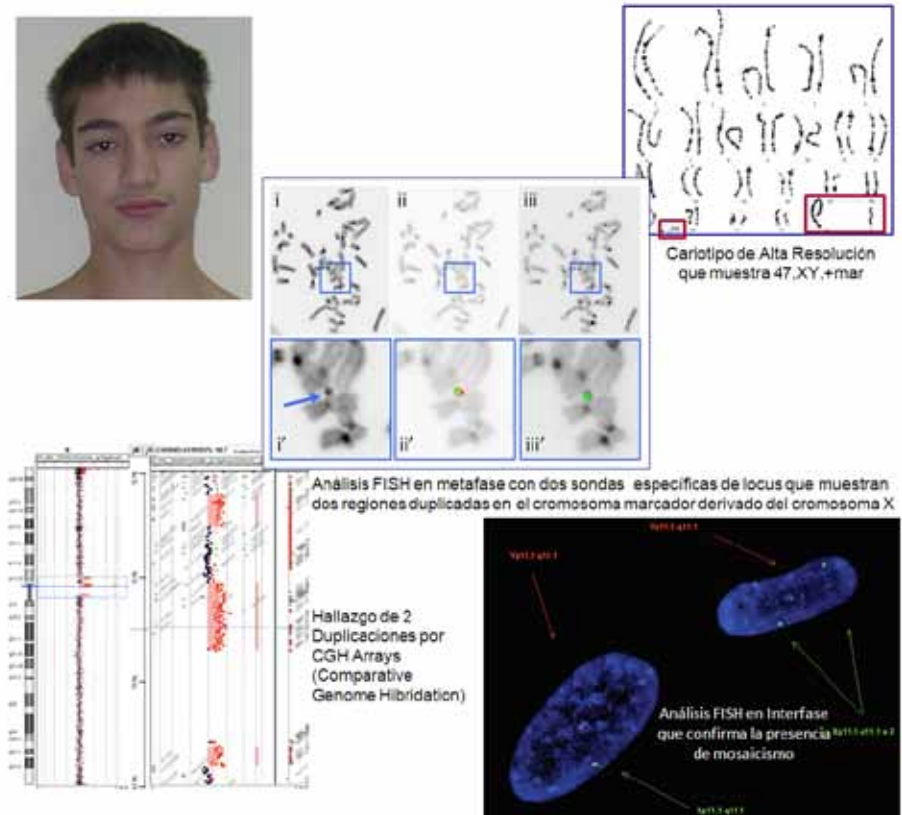


Figura 14. Pruebas realizadas a un paciente con duplicación del gen *SMC1A*.

Como ya hemos comentado antes, el gen *SMC1A* nos tiene reservada otra sorpresa, cuando se comunica que las mutaciones que producen ruptura del marco de lectura causan un síndrome diferente a Cornelia. Algo parecido ha sido descrito en el gen *HDAC8*, cuyas mutaciones son capaces de producir el síndrome Cornelia de Lange y también el de Wilson-Turner<sup>43</sup>. La descripción de un paciente autista con mutación en *SMC3* iría también en esta dirección<sup>44</sup>. Estos resultados sugieren que la gama de fenotipos producidos por mutaciones del complejo de cohesinas puede ser mas amplia de lo que en un principio se pensó.

### VIII. AFINANDO EL DIAGNÓSTICO

Uno de los problemas más frecuentes cuando se va a solicitar el diagnóstico de un paciente es que no se sabe que gen pedir. El descubrimiento de nuevos genes no siempre ha ido acompañado de adecuadas descripciones fenotípicas y sigue siendo un reto la identificación de rasgos diferenciales.



Figura 15. Facies de pacientes con mutación en *HDAC8*. Destaca su nariz ancha y bulbosa.

Ante un cuadro clásico del síndrome lo más probable es que el gen causal sea *NIPBL*. Solo *HDAC8* es capaz de producir reducciones de extremidades similares. Pero la facies de estos pacientes son diferentes. Al hipertelorismo y cierre tardío de la fontanela anterior, se le suma muchas veces, una nariz amplia y de cuerpo bulboso (Fig. 15)<sup>45</sup>. Esta característica no se observa en otros casos y bien podría convertirse en un rasgo diferencial del gen.





Figura 16. Facies clásica de un paciente con síndrome Cornelia y mutación en *NIPBL* comparada con otra de un paciente con mutación en *SMC1A*.



Figura 17. Facies clásica de un paciente con síndrome Cornelia y mutación en *NIPBL* comparada con otra de un paciente con mutación en *SMC3*.

Los pacientes con mutaciones en *SMC1A* y *SMC3* son los que tienen la facies y las extremidades menos afectadas (Fig. 16 y Fig. 17). Sin embargo, en los primeros, los problemas de reflujo son frecuentes y pueden llegar a ser severos<sup>37</sup>. Poco se puede adelantar del trabajo que nuestro grupo va a publicar sobre el fenotipo de pacientes *SMC3*. Sin embargo, si hay algo que destaca en ellos, es su simpatía. Su cara con cejas arqueadas y ausencia de sinofridia parece casi normal (Fig. 17).

## IX. CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME

Es posible que en los próximos años cambien las clasificaciones del síndrome. Si hasta ahora se incluía dentro de las Cohesinopatías, en estos momentos, hay autores, que atendiendo al mecanismo de acción de *NIPBL*, lo quieren

englobar en el grupo de los Desordenes de los Nucleosomas<sup>32</sup>. No parece importarnos, que los otros cuatro genes actúen por mecanismos distintos. Pero, estamos viviendo una eclosión de síndromes relacionados con las cohesinas, y sin ir más lejos, la semana pasada, se describía la deficiencia de la cohesina SGOL1<sup>46,47</sup>. La perspectiva temporal y nuevos hallazgos serán fundamentales para acertar en la clasificación. Por ahora, y creo que transmito el pensar de nuestro grupo, nos parece más adecuado hablar de Espectro Cornelia que de Síndrome Cornelia. Del mismo modo, que el nombre de Cohesinopatía parece limitado y sería quizás mas preciso referirnos a Desordenes de la Cromatina.

## X. EN EL CÁNCER HAY MUTACIONES CORNELIA

En el año 2008 T.D. Barber publico un artículo que describía el hallazgo en células cancerosas de mutaciones en el complejo de cohesinas. De 132 tumores de colón analizados, 11 tenían mutación, 4 de ellos en *NIPBL* y otros 4 en *SMC1A*<sup>48</sup>. Nuestro grupo comprobó que algunas de ellas eran las mismas que habían sido encontradas en nuestros pacientes. Posteriormente, otros investigadores publicaron resultados similares<sup>49,50</sup>. El cáncer de vejiga y el melanoma parecían los más afectados. La forma moderada del primero tenía mutaciones del complejo hasta en un 30% de los casos<sup>26</sup>. Alberto Pendás, investigador de cáncer del CIC (Centro de Investigación de Cáncer) de Salamanca, me hizo ver, que la frecuencia de mutaciones en cohesinas era incluso mayor que en los oncogenes (Tabla II).

La primera duda que surgió, fue si estas mutaciones eran la causa del cáncer o la consecuencia. Pronto se propuso, que el mal funcionamiento de las cohesinas podía provocar inestabilidad cromosómica y la típica aneuploidía de las células cancerosas<sup>48</sup>. Pero si esto era así, ¿Qué futuro esperaba a los pacientes de Cornelia? El examen de las historias no parecía mostrar una incidencia mayor de cáncer. Pero hay que tener en cuenta, que nuestros pacientes son mayoritariamente jóvenes y el cáncer es una enfermedad de viejos. Pero entonces, ¿Por qué la misma mutación podía asociarse al cáncer y a Cornelia?

La respuesta podría estar en la cantidad de proteína afectada. La insuficiencia leve produciría Cornelia, mientras que la grave daría lugar a cáncer. Esto coincide con los datos experimentales que muestran en Cornelia unos valores de *NIPBL* superiores al 70%<sup>30</sup>.

Actualmente se piensa que en el cáncer se afecta la función de cohesión, que es de aparición filogénica temprana y muy resistente al daño, mientras que en Cornelia se afecta la expresión génica, de debut tardío y muy sensible al daño. En otras palabras, cuando faltan pocos anillos se produce Cornelia, pero si faltan muchos aparece el cáncer (Fig. 18)<sup>51</sup>.

DISCURSO DE INGRESO

TIPO DE CANCER	<i>SMC1A</i>	<i>SMC3</i>	<i>RAD21</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAG3</i>	<i>NIPBL</i>	<i>ESCO2</i>
<b>Carcinoma de pulmón</b>		0 de 12	1 de 12	1 de 12	1 de 12	2 de 11	ND
<b>Melanoma maligno</b>		0 de 6	1 de 6	0 de 6	2 de 6	0 de 6	ND
<b>Carcinoma de pecho</b>		0 de 11	0 de 11	0 de 11	0 de 11	1 de 48	ND
<b>Carcinoma de riñón</b>		0 de 101	0 de 101	0 de 101	1 de 412	1 de 101	ND
<b>Carcinoma de intestino delgado</b>		0 de 12	0 de 12	0 de 12	0 de 12	1 de 38	ND
<b>Carcinoma pancreático</b>		0 de 1	0 de 1	0 de 1	0 de 1	0 de 1	ND
<b>Mesotelioma</b>		0 de 1	0 de 1	0 de 1	0 de 1	0 de 1	ND
<b>Glioma</b>		1 de 23	0 de 23	0 de 23	0 de 23	0 de 23	1 de 22
<b>Carcinoma del tracto digestivo superior</b>		0 de 3	0 de 3	0 de 3	0 de 3	0 de 3	ND
<b>Tumor colorrectal</b>	4 de 130	1 de 130	0 de 36	0 de 36	1 de 130	4 de 130	ND

Tabla II. Mutaciones de genes de las cohesinas en distintos tipos de cáncer. Tomado de H. Xu (49).

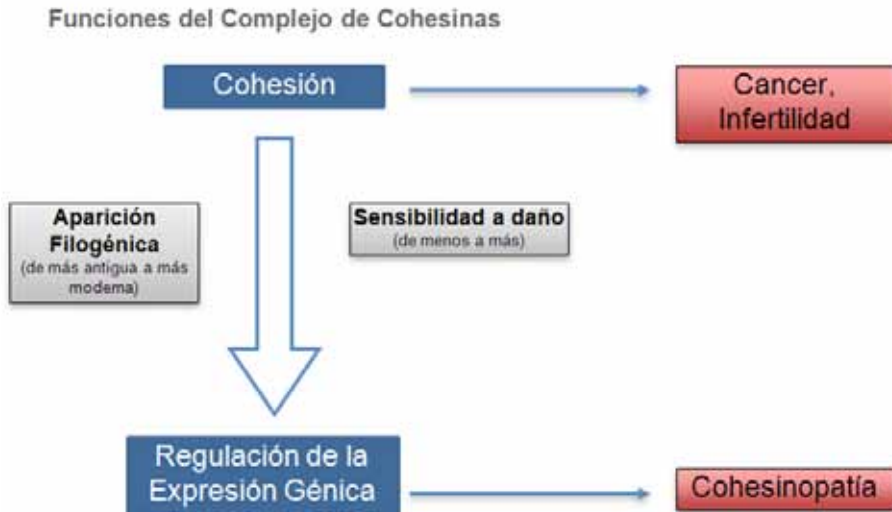


Figura 18. Mecanismos patogénicos del complejo de cohesinas.

Estos hallazgos están cambiando la investigación en el síndrome Cornelia de Lange y otras cohesinopatías. Los grupos de investigación de cáncer, cada vez están más interesados en comprender las bases moleculares de estos síndromes. De hecho, Alberto Pendás acaba de describir lo que podría ser considerada como una nueva cohesinopatía. No hay alteraciones del desarrollo, porque la proteína que se afecta es STAG3, que cierra el anillo en meiosis. La enfermedad cursa con alteración de los gametos produciendo infertilidad<sup>52,53</sup>.

Cáncer, infertilidad y alteraciones del desarrollo, procesos aparentemente distintos y distantes que podrían compartir bases moleculares.

## **XI. PERSPECTIVAS DE FUTURO**

Son todavía muchas las preguntas y pocas las respuestas. El síndrome Cornelia de Lange afecta a algunas de las funciones más íntimas de la vida, aquellas que tienen que ver con el mantenimiento de las moléculas de la herencia. Las mutaciones dañan a máquinas proteicas muy sensibles, que regulan algunos de nuestros genes más antiguos, los homeióticos, los que controlan la forma. Pero también interactúan con las histonas de los nucleosomas, pudiendo poner en marcha mecanismos epigenéticos desconocidos. En los próximos años descubriremos los genes causales, pero necesitaremos más tiempo, para averiguar que interruptores encienden y apagan. En definitiva, tendremos que desarrollar mapas precisos de activación e inhibición génica. No estamos ante un síndrome fácil, pero Cornelia puede servir para avanzar en el conocimiento de las leyes que rigen la formación de nuestro organismo.

Hoy sabemos mucho más que al principio y aunque quede un largo camino por recorrer, todo será más fácil, sino perdemos de vista, el que ha de ser nuestro principal objetivo, servir y ayudar a nuestros pacientes.

Hace ahora 31 años, nueve meses y 17 días que mi padre el profesor D. Andrés Pié Jordá leyó su discurso de entrada en esta Ilustre Institución, solo espero haber honrado su nombre.

He dicho.

## **XII. AGRADECIMIENTOS**

Este tipo de trabajos suelen terminar con los agradecimientos técnicos y en este caso quiero destacar los proyectos y becas concedidos por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Ref: PI12/01318), la Diputación General de Aragón a los Grupos Consolidados de Investigación (Proyectos: B20) y al Fondo Social Europeo (Construyendo Europa desde Aragón). Agradecer también la ayuda

prestada en la bibliografía y las imágenes, a Beatriz Puisac Uriol y a Esperanza Teresa Rodrigo. Sin embargo, el soporte material, aunque necesario, no es lo más importante, y desde aquí, quiero dar las gracias a la Asociación Española del Síndrome Cornelia de Lange, y en especial, a todas las familias con hijos que tienen el infortunio de padecerlo, porque sin su ayuda, entrega y afecto habría sido imposible realizar este trabajo.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. GIL-RODRÍGUEZ, M.C.; RIBATE, M.P.; PUISAC, B.; ESCOSA, R.; ARNEDO, M.; PIÉ, J.; RAMOS F.J.: “El síndrome Cornelia de Lange: del anillo de cohesinas a la investigación traslacional”. *Anales RAMZ*, Vol. XCVIII. 2011.

2. VROLICK, W.: “Tabulae ad illustrandam embryogenesin hominis et mammalium tam naturalem quam abnormem”. Amsterdam: Londonck. 1849.

3. BRACHMANN, W.: “Ein fall von symmetrischer monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer flughautbildung in den ellenbeugen, sowie anderen abnormitäten (zwerghaftogkeit, halsrippen, behaarung)”. *Jabr. Kinder. Phys. Erzie*, 84: 225-235. 1916.

4. DE LANGE, C.: “Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amstelodamensis)”. *Archives de Medicine des Enfants*, 36: 713-719. 1933.

5. OPITZ, J.M.; SEGAL, A.T.; LEHRKE, R.; NADLER, H.: “Brachmann-de Lange syndrome”. *Lancet*, 2:1019. 1964.

6. KLINE, A.D.; KRANTZ, I.D.; SOMMER, A.; KLEWER, M.; JACKSON, L.G.; FITZPATRICK, D.R.; LEVIN, A.V.; SELICORNI, A.: “Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance”. *American Journal of Medical Genetics A*, 143:1287-1296. 2007.

7. JACKSON, L.; KLINE, A.D.; BARR, M.A.; KOCH, S.: “de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals”. *American Journal of Medical Genetics*, 47:940-946. 1993.

8. SOMMER, A.: “Occurrence of the Sandifer complex in the Brahmann-de Lange syndrome”. *American Journal of Medical Genetics*, 47:1526-1528. 1993.

9. PUISAC, B.; RIBATE, M.P.; ARNEDO, M.; GIL-RODRIGUEZ, M.C.; CIERO, M.; TERESA, M.E.; RAMOS, F.J.; PIÉ, J.: “Complejo Sandifer en un paciente con Síndrome Cornelia de Lange y mutación en el gen SMC1A”. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*, 50: 22-24. 2010.

10. SELICORNI, A.; COLLI, A.M.; PASSARINI, A.; MILANI, D.; CEREDA, A.; CERUTTI, M.; MAITZ, S.; ALLONI, V.; SALVINI, L.; GALLI, M.A.; GHIGLIA, S.; SALICE, P.; DANZI, G.B.: “Analysis of congenital heart defects in 87 consecutive patients with Brachmann-de Lange syndrome”. *American Journal of Medical Genetics A*, 149:1268-1272. 2009.

11. CHATFIELD, K.C.; SCHRIER, S.A.; LI, J.; CLARK, D.; KAUR, M.; KLINE, A.D.; DEARDORFF, M.A.; JACKSON, L.S.; GOLDMUNTZ, E.; KRANTZ, I.D.: “Congenital Heart Disease in Cornelia de Lange Syndrome: Phenotype and Genotype Analysis”. *American Journal of Medical Genetics A*, 158: 2499-2505. 2012.

12. SCHRIER, S.A.; SHERER, I.; DEARDORFF, M.A.; CLARK, D.; AUDETTE, L.; GILLIS, L.; KLINE, A.D.; ERNST, L.; LOOMES, K.; KRANTZ, I.D.; JACKSON, L.G.: “Causes

of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange Syndrome and review of the literature". *American Journal of Medical Genetics*, 155:3007-3024. 2011.

13. SELICORNI, A.; SFORZINI, C.; MILANI, D.; CAGNOLI, G.; FOSSALI, E.; BIANCHETTI, M. G.: "Anomalies of the kidney and urinary tract are common in de Lange syndrome". *American Journal of Medical Genetics*, 132: 395-397. 2005.

14. SCHWARTZ, I.D.; SCHWARTZ, K.J.; KOUSSEFF, B.G.; BERCU, B.B.; ROOT, A.W.: "Endocrinopathies in Cornelia de Lange syndrome". *Journal of Pediatrics*, 117: 920-923. 1990.

15. BOYLE, M.I.; JESPERGAARD, C.; BRONDUM-NIELSEN, K.; BISGAARD, A.M.; TURMER, Z.: "Cornelia de Lange syndrome". *Clinical Genetics*, doi:10.1111/cge.12499. 2014.

16. LEVIN, A. V.; SEIDMAN, D. J.; NELSON, L. B.; JACKSON, L. G.: "Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome". *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 27: 94-102, 1990.

17. MARCHISIO, P.; SELICORNI, A.; PIGNATARO, L.; MILANI, D.; BAGGI, E.; LAMBERTINI, L.; DUSI, E.; VILLA, L.; CAPACCIO, P.; CERUTTI, M.; ESPOSITO, S.; PRINCIPI, N.: "Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome". *American Journal of Medical Genetics A*, 146: 426-432. 2008.

18. KRANTZ, I.D.; MCCALLUM, J.; DESCIPIO, C.; KAUR, M.; GILLIS, L.A.; YAEGER, D.; JUKOFSKY, L.; WASSERMAN, N.; BOTTANI, A.; MORRIS, C.A.; NOWACZYK, M.J.; TORIELLO, H.; BAMSHAD, M.J.; CAREY, J.C.; RAPPAPORT, E.; KAWAUCHI, S.; LANDER, A.D.; CALOF, A.L.; LI, H.H.; DEVOTO, M.; JACKSON, L.G.: "Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B". *Nature Genetics*, 36:631-635. 2004.

19. TONKIN, E.T.; WANG, T.J.; LISGO, S.; BAMSHAD, M.J.; STRACHAN, T.: "NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome". *Nature Genetics*, 36:636-641. 2004.

20. MUSIO, A.; SELICORNI, A.; FOCARELLI, M.L.; GERVASINI, C.; MILANI, D.; RUSSO, S.; VEZZONI, P.; LARIZZA, L.: "X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations". *Nature Genetics*, 38:528-530. 2006.

21. DEARDORFF, M.A.; KAUR, M.; YAEGER, D.; RAMPURIA, A.; KOROLEV, S.; PIE, J.; GIL-RODRÍGUEZ, C.; ARNEDO, M.; LOEYS, B.; KLINE, A.D.; WILSON, M.; LILLQUIST, K.; SIU, V.; RAMOS, F.J.; MUSIO, A.; JACKSON, L.S.; DORSETT, D.; KRANTZ, I.D.: "Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation". *American Journal of Human Genetics*, 80:485-494. 2007.

22. DEARDORFF, M.A.; WILDE, J.J.; ALBRECHT, M.; DICKINSON, E.; TENNSTEDT, S.; BRAUNHOLZ, D.; MÖNNICH, M.; YAN, Y.; XU, W.; GIL-RODRÍGUEZ, M.C.; CLARK, D.; HAKONARSON, H.; HALBACH, S.; MICHELIS, L.D.; RAMPURIA, A.; ROSSIER, E.; SPRANGER, S.; VAN MALDERGEM, L.; LYNCH, S.A.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; LÜDECKE, H.J.; RAMSAY, R.G.; MCKAY, M.J.; KRANTZ, I.D.; XU, H.; HORSFIELD, J.A.; KAISER, F.J.: "RAD21 mutations cause a human cohesinopathy". *American Journal of Human Genetics*, 90:1014-1027. 2012.

23. DEARDORFF, M.A.; BANDO, M.; NAKATO, R.; WATRIN, E.; ITOH, T.; MINAMINO, M.; SAITOH, K.; KOMATA, M.; KATOU, Y.; CLARK, D.; COLE, KE.; DE BAERE, E.; DECROOS, C.; DI DONATO, N.; ERNST, S.; FRANCEY, LJ.; GYFTODIMOU, Y.; HIRASHIMA, K.; HULLINGS, M.; ISHIKAWA, Y.; JAULIN, C.; KAUR, M.; KIYONO, T.; LOMBARDI, PM.; MAGNAGHI-JAULIN, L.; MORTIER, GR.; NOZAKI, N.; PETERSEN, MB.; SEIMIYA, H.; SIU, VM.; SUZUKI, Y.; TAKAGAKI, K.; WILDE, JJ.; WILLEMS, PJ.; PRIGENT, C.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; CHRISTIANSON, DW.; KAISER, FJ.; JACKSON, LG.; HIROTA, T.; KRANTZ, ID.; SHIRAHIGE, K.: "HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle". *Nature*, 489:313-317. 2012.
24. LOSADA, A.; HIRANO, M.; HIRANO, T.: "Identification of *Xenopus* SMC protein complexes required for sister chromatid cohesion". *Genes Development*, 12:1986-1997. 1998.
25. HIRANO, T.: "At the heart of the chromosome: SMC proteins in action". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7: 311-322. 2006.
26. LOSADA, A.: "Cohesin in cancer: chromosome segregation and beyond". *Nature Review Cancer* 14:389-393. 2014.
27. ENERVALD, E.; DU, L.; VISNES, T.; BJORKMAN, A.; LINDGREN, E.; WINCENT, J.; BORCK, G.; COLLEAUX, L.; CORMIER-DAIRE, V.; VAN GENT, D.C.; PIE, J.; PUISAC, B.; DE MIRANDA, N.F.; KRACKER, S.; HAMMARSTROM, L.; VILLARTAY, J.P.; DURANDY, A.; SCHOUMANS, J.; STROM, L.; PAN-HAMMARSTROM, Q.: "A regulatory role for the cohesin loader NIPBL in non homologous end joining during immunoglobulin class switch recombination". *Journal of Experimental Medicine*, 210: 2503-2513. 2013.
28. BARBERO, J.L.: "Genetic basis of cohesinopathies". *The Application of Clinical Genetics*, 6:15-23. 2013.
29. KAGEY, M.H.; NEWMAN, J.J.; BILODEAU, S.; ZHAN, Y.; ORLANDO, D.A.; VAN BERKUM N.L.; EBMEIER, C.C.; GOOSSENS, J.; RAHL, P.B.; LEVINE, S.S.; TAATJES, D.J.; DEKKER, J.; YOUNG, RA.: "Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture". *Nature*, 467: 430-435. 2010.
30. MANNINI, L.; CUCCO, F.; QUARANTOTTI, V.; KRANTZ, I.D.; MUSIO, A.: "Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia de Lange syndrome". *Human Mutation*, 34:1589-1596. 2013.
31. JAHNKE, P.; XU, W.; WULLING, M.; ALBRECHT, M.; GABRIEL, H.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; KAISER, f.J.: "The Cohesin loading factor NIPBL recruits histone deacetylases to mediate local chromatin modifications". *Nucleic Acids Research*, 36:6450-6458. 2008.
32. LOPEZ-SERRA, L.; KELLY, G.; PATEL, H.; STEWART, A.; UHLMANN, F.: "The Scc2-Scc4 complex acts in sister chromatid cohesion and transcriptional regulation by maintaining nucleosome-free regions". *Nature Genetics*, 46:1147-1151. 2014.
33. HUANG, J.; HSU, J.M.; LAURENT, B.C.: "The RSC nucleosome-remodelling complex is required for cohesin's association with chromosome arms". *Molecular Cell*, 739-750. 2004.
34. SANTEN, G.W.; ATEN, E.; SUN, Y.; ALMOMANI, R.; GILISSEN, C.; NIELSEN, M.; KANT, S.G.; SNOECK, I.N.; PEETERS, E.A.; HILHORST-HOFSTEE, Y.; WESSELS, M.W.; DEN HOLLANDER, N.S.; RUIVENKAMP, C.A.; VAN OMMEN, G.J.; BREUNING, M.H.;

DEN DUNNEN, J.T.; VAN HAERINGEN, A.; KRIEK, M.: "Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome". *Nature Genetics*, 44:379–380. 2012.

35. TSURUSAKI, Y.; OKAMOTO, N.; OHASHI, H.; MIZUNO, S.; MATSUMOTO, N.; MAKITA, Y.; FUKUDA, M.; ISIDOR, B.; PERRIER, J.; AGGARWAL, S.; DALAL, A.B.; AL-KINDY, A.; LIEBELT, J.; MOWAT, D.; NAKASHIMA, M.; SAITSU, H.; MIYAKE, N.; MATSUMOTO, N.: "Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder". *Clinical Genetics*, 85: 548–554. 2014.

36. TERESA-RODRIGO, M.E.; ECKHOLD, J.; PUISAC, B.; DALSKI, A.; GIL-RODRÍGUEZ, M.C.; BRAUNHOLZ, D.; BAQUERO, C.; HERNÁNDEZ-MARCOS, M.; DE KARAM, J.C.; CIERO, M.; SANTOS-SIMARRO, F.; LAPUNZINA, P.; WIERZBA, J.; CASALE, C.H.; RAMOS, F.J.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; KAISER, F.J.; PIÉ, J.: "Functional characterization of NIPBL physiological splice variants and eight splicing mutations in patients with Cornelia de Lange syndrome". *Journal International of Molecular Science*, 15:10350-10364. 2014.

37. PIE, J.; GIL-RODRÍGUEZ, M.C.; CIERO, M.; LÓPEZ-VIÑAS, E.; RIBATE, M.P.; ARNEDO, M.; DEARDORFF, M.A.; PUISAC, B.; LEGARRETA, J.; DE KARAM, J.C.; RUBIO, E.; BUENO, I.; BALDELLOU, A.; CALVO, M.T.; CASALS, N.; OLIVARES, J.L.; LOSADA, A.; HEGARDT, F.G.; KRANTZ, I.D.; GÓMEZ-PUERTAS, P.; RAMOS, F.J.: "Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome". *American Journal of Medical Genetics A*, 152:924-929. 2010.

38. SCHOUMANS, J.; VINCENT, J.; BARBARO, M.; DJUREINOVIC, T.; MAGUIRE, P.; FORSBERG, L.; STAAF, J.; THURESSON, A.C.; BORG, A.; NORDGREN, A.; MALM, G.; ANDERLID, B.M.: "Comprehensive mutational analysis of a cohort of Swedish Cornelia de Lange syndrome patients". *European Journal of Human Genetics*, 15:143-149. 2007.

39. HUISMAN, S.A.; REDEKER, E.J.; MAAS, S.M.; MANNENS, M.M.; HENNEKAM, R.C.: "High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome". *Journal of Medical Genetics*, 50:339-344. 2013.

40. BRAUNHOLZ, D.; OBIEGLO, C.; PARENTI, I.; POZOJEVIC, J.; ECKHOLD, J.; REIZ, B.; BRAENNE, I.; WENDT, K.S.; WATRIN, E.; VODOPIUTZ, J.; RIEDER, H.; GILLESSEN-KAESBACH G.; KAISER, F.J.: "Hidden Mutations in CdLS- Limitations of Sanger Sequencing in Molecular Diagnostics. *Human Mutation*, doi: 10.1002/humu.22685. 2014.

41. BAQUERO-MONTOYA, C.; GIL-RODRÍGUEZ, M.C.; BRAUNHOLZ, D.; TERESA-RODRIGO M.E.; OBIEGLO, C.; GENER, B.; SCHWARZMAYR, T.; STROM, T.M.; GÓMEZ-PUERTAS, P.; PUISAC, B.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; MUSIO, A.; RAMOS, F.J.; KAISER, F.J.; PIÉ, J.: "Somatic mosaicism in a Cornelia de Lange syndrome patient with NIPBL mutation identified by different next generation sequencing approaches". *Clinical Genetics*, doi: 10.1111/cge.12333. 2014.

42. BAQUERO-MONTOYA, C.; GIL-RODRIGUEZ, M.C.; TERESA-RODRIGO, M.E.; HERNÁNDEZ-MARCOS, M.; BUENO-LOZANO, G.; BUENO-MARTÍNEZ, I.; REMESEIRO, S.; FERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, R.; BASSECOURT-SERRA, M.; RODRÍGUEZ DE ALBA, M.; QUERALT, E.; LOSADA, A.; PUISAC, B.; RAMOS, F.J.; PIE, J.: "Could a patient with SMC1A duplication be classified as a human cohesinopathy?" *Clinical Genetics*, 85:446-451. 2014.



43. HARAKALOVA, M.; VAN DEN BOOGAARD, M.; SINKE, R.; VAN LIESHOUT, S.; VAN TUIL, M.C.; DURAN, K.; RENKENS, I.; TERHAL, P.A.; DE KOVEL, C.; NIJMAN, I.J.; VAN HAELST M.; KNOERS, N.V.; VAN HAAFTEN, G.; KLOOSTERMAN, W.; HENNEKAM, R.C.; CUPPEN, E.; PLOOS VAN AMSTEL, H.K.: "X-exome sequencing identifies a HDAC8 variant in a large pedigree with X-linked intellectual disability, truncal obesity, gynaecomastia, hypogonadism and unusual face". *Journal of Medical Genetics*, 49:539-543. 2012.

44. SANDERS, S.J.; MURTHA, M.T.; GUPTA, A.R.; MURDOCH, J.D.; RAUBESON, M.J.; WILLSEY, A.J.; ERCAN-SENCICEK, A.G.; DILULLO, N.M.; PARIKSHAK, N.N.; STEIN, J.L.; WALKER, M.F.; OBER, G.T.; TERAN, N.A.; SONG, Y.; EL-FISHAWY, P.; MURTHA, R.C.; CHOI, M.; OVERTON, J.D.; BJORNSON, R.D.; CARRIERO, N.J.; MEYER, K.A.; BILGUVAR, K.; MANE, S.M.; SESTAN, N.; LIFTON, R.P.; GÜNEL, M.; ROEDER, K.; GESCHWIND, D.H.; DEVLIN, B.; STATE, M.W.: "De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism". *Nature*, 485:237-241. 2012.

45. KAISER, F.J.; ANSARI, M.; BRAUNHOLZ, D.; GIL-RODRÍGUEZ, M.C.; DECROOS, C.; WILDE, J.J.; FINCHER, C.T.; KAUR, M.; BANDO, M.; AMOR, D.J.; ATWAL, P.S.; BAHLO, M.; BOWMAN, C.M.; BRADLEY, J.J.; BRUNNER, H.G.; CLARK, D.; DEL CAMPO, M.; DI DONATO, N.; DIAKUMIS, P.; DUBBS, H.; DYMENT, D.A.; ECKHOLD, J.; ERNST, S.; FERREIRA, J.C.; FRANCEY, L.J.; GEHLKEN, U.; GUILLÉN-NAVARRO, E.; GYFTODIMOU, Y.; HALL, B.D.; HENNEKAM, R.; HUDGINS, L.; HULLINGS, M.; HUNTER, J.M.; YNTEMA, H.; INNES, A.M.; KLINE, A.D.; KRUMINA, Z.; LEE, H.; LEPPIG, K.; LYNCH, S.A.; MALLOZZI, M.B.; MANNINI, L.; MCKEE, S.; MEHTA, S.G.; MICULE, I.; MOHAMMED, S.; MORAN, E.; MORTIER, G.R.; MOSER, J.A.; NOON, S.E.; NOZAKI, N.; NUNES, L.; PAPPAS, J.G.; PENNEY, L.S.; PÉREZ-AYTÉS, A.; PETERSEN, M.B.; PUISAC, B.; REVENCU, N.; ROEDER, E.; SAITTA, S.; SCHEUERLE, A.E.; SCHINDELER, K.L.; SIU, V.M.; STARK Z.; STROM, S.P.; THIESE, H.; VATER, I.; WILLEMS, P.; WILLIAMSON, K.; WILSON, L.C.; HAKONARSON, H.; QUINTERO-RIVERA, F.; WIERZBA, J.; MUSIO, A.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; RAMOS, F.J.; JACKSON, L.G.; SHIRAHIGE, K.; PIÉ, J.; CHRISTIANSON, D.W.; KRANTZ, I.D.; FITZPATRICK, D.R.; DEARDORFF, M.A.: "Loss of Function HDAC8 Mutations Cause a Phenotypic Spectrum of Cornelia de Lange Syndrome-like Features, Ocular Hypertelorism, Large Fontanelle and X-linked Inheritance" *Human Molecular Genetics*, 23:2888-2900. 2014.

46. CHETAILE, P.; PREUSS, C.; BURKHARD, S.; CÔTÉ, J.M.; HOUDE, C.; CASTILLOUX, J.; PICHÉ J.; GOSSET, N.; LECLERC, S.; WÜNNEMANN, F.; THIBEAULT, M.; GAGNON, C.; GALLI, A.; TUCK, E.; HICKSON, G.R.; AMINE, N.E.; BOUFAIED, I.; LEMYRE, E.; DE SANTA BARBARA, P.; FAURE, S.; JONZON, A.; CAMERON, M.; DIETZ, H.C.; GALLO-MCFARLANE, E.; BENSON, D.W.; MOREAU C.; LABUDA, D.; FORGE CANADA CONSORTIUM, ZHAN, S.H.; SHEN, Y.; JOMPHE, M.; JONES, S.J.; BAKKERS, J.; ANDELFINGER, G.: "Mutations in SGOL1 cause a novel cohesinopathy affecting heart and gut rhythm". *Nature Genetics*, 46:1245-1249. 2014.

47. KRANTZ, I.D.: "Cohesin embraces new phenotypes". *Nature Genetics*, 46:1157-1158. 2014.

48. BARBER, T.D.; MCMANUS, K.; YUEN, K.W.; REIS, M.; PARMIGIANI, G.; SHEN, D.; BARRETT, I.; NOUHI, Y.; SPENCER, F.; MARKOWITZ, S.; VELCULESCU, V.E.; KINZLER, K.W.; VOGELSTEIN, B.; LENGAUER, C.; HIETER, P.: "Chromatid cohesion defects may underlie chromosome instability in human colorectal cancers". *Proceedings of the National Academy of Science U SA*, 105:3443-3448.2008.

49. XU, H.; TOMASZEWSKI, J.M.; MCKAY, M.J.: "Can corruption of chromosome cohesion create a conduit to cancer?" *Nature Reviews Cancer*, 11(3):199-210.2011.

50. REMESEIRO, S.; CUADRADO, A.; CARRETERO, M.; MARTÍNEZ, P.; DROSOPOULOS, W.C.; CAÑAMERO, M.; SCHILDKRAUT, C.L.; BLASCO, M.A.; LOSADA, A.: "Cohesin-SA1 deficiency drives aneuploidy and tumorigenesis in mice due to impaired replication of telomeres". *EMBO Journal*, 31: 2076–2089. 2012.

51. DORSETT, D.; STRÖM, L.: "The ancient and evolving roles of cohesin in gene expression and DNA repair". *Current Biology*, 22:240-250. 2012.

52. CABURET, S.; ARBOLEDA, V.A.; LLANO, E.; OVERBEEK, P.A.; BARBERO, J.L.; OKA, K.; HARRISON, W.; VAIMAN, D.; BEN-NERIAH, Z.; GARCÍA-TUÑÓN, I.; FELLOUS, M.; PENDÁS, A.M.; VEITIA, R.A.; VILAIN, E.: "Mutant cohesin in premature ovarian failure". *The New England Journal of Medicine*, 370(10):943-949. 2014.

53. LLANO, E.; GOMEZ-H, L.; GARCÍA-TUÑÓN, I.; SÁNCHEZ-MARTÍN, M.; CABURET, S.; BARBERO, J.L.; SCHIMENTI, J.C.; VEITIA, R.A.; PENDÁS, A.M.: "STAG3 is a strong candidate gene for male infertility". *Human Molecular Genetics*, 23:3421-3431. 2014.

# DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES



## DISCURSO DE INGRESO

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. y Sras.  
Académicos y Académicas,  
Dignísimas Autoridades,  
Queridos compañeros y amigos, Señoras y Señores.

Es un honor para mi persona ocupar este estrado para contestar al discurso de ingreso en esta Corporación del Profesor D. Juan Pié Juste y doy sinceras gracias por haber sido el académico elegido, siendo consciente que los vínculos, tanto personales como profesionales, que me unen al nuevo académico sin duda han influido en mi designación.

Hace poco más de dos años, tuve también el honor de presentar al Profesor Pié en su primera intervención en este estrado desde el que nos ofreció una brillante presentación científica que entonces le hizo acreedor del título de Académico Correspondiente de esta Real Academia de Medicina.

El Profesor Pié nació en Barcelona y es hijo del ilustre Catedrático de Fisiología que fue de nuestra Facultad de Medicina y miembro querido de esta Real Academia, el Profesor D. Andrés Pié Jordá, y de la también Profesora M<sup>a</sup> Gertrudis Juste Rullo, Jefa de Servicio de Hormonología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

Juan cursó sus estudios de bachillerato en el Instituto Goya de Zaragoza, donde enseguida fue reconocido por sus profesores como alumno aventajado dadas las excelentes calificaciones que obtenía en las diferentes asignaturas. A los 10 años de edad, su Profesor de Biología le encomendó que preparara un tema para exponer a sus compañeros de clase, Juan eligió el tema y lo tituló “La evolución del hombre”, que tuvo tal éxito que el mismo Profesor le pidió repetirla en los cuatro grupos de alumnos de 2º de Bachillerato que entonces había en el Instituto. Juan ya mostraba entonces su potencial docente. Como él mismo reconoce, con aquella clase se despertó su vocación por la enseñanza, la cual, por otro lado, ya “traía puesta de casa”, dada la doble influencia de sus progenitores.

Tras finalizar brillantemente el Bachillerato, inició sus estudios universitarios en 1978, en la Facultad de Medicina de nuestra Universidad, acumulando nada menos que 18 matriculas de honor a lo largo de la licenciatura. Sus años

como estudiante de Medicina van reforzando su ya precoz vocación docente, a la vez que va también despertando su espíritu investigador, el cual le animó a solicitar un puesto de alumno interno pensionado en el Departamento de Fisiología de la Facultad. Allí colaboró en la impartición de clases prácticas de la asignatura, afianzando las bases de sus conocimientos actuales. Al término de su brillante Licenciatura de Medicina obtiene, por convocatoria competitiva, una beca predoctoral de la Diputación General de Aragón en la que fue la primera convocatoria oficial de dicha Institución.

Al poco tiempo gana, también en convocatoria competitiva, una plaza de Profesor Colaborador de la asignatura de Fisiología Humana en el Colegio Universitario de Huesca. Durante esos años, y en un país con dificultades económicas, el Profesor Pié se ve obligado a compaginar sus labores docentes e investigadoras con su formación como especialista de Estomatología en la Universidad de Barcelona.

Como el propio Profesor Pié dice, en aquellos años Huesca era “una auténtica escuela de docentes”, donde se forjaron muchas de las vocaciones de numerosos futuros Profesores tanto de nuestra Universidad como de otras universidades españolas. En Huesca imparte las asignaturas de Fisiología Humana y Bioquímica, con una carga docente de hasta cinco horas teóricas en un mismo día. Pero para el Profesor Pié estoy seguro de que, más que “carga”, aquello era un reto, un reto que afrontó con ilusión y esfuerzo personal y que, como hoy pueden corroborar todos sus alumnos, forjaron al gran profesor que hoy tenemos en nuestra Facultad.

Sus primeros pasos en investigación, al igual que había ocurrido con sus primeros pasos con deambulación independiente siendo un niño, los dio de la mano de su padre, quien le dirigió su trabajo de Tesis Doctoral “Efectos del ejercicio físico sobre los receptores de insulina de los eritrocitos” y que aquel curso académico fue merecedor del Premio Extraordinario de Doctorado de nuestra Facultad.

El Profesor Pié siempre ha reconocido que fue su padre quien le había inculcado la forma de pensar y plantear las preguntas de investigación, así como la manera de enfocar y diseñar con rigor y sencillez los experimentos del laboratorio. Visto lo visto, yo me pregunto: ¿hay un ejemplo más claro de la interacción entre genes y ambiente en la forja de un investigador?.

A comienzos de los años 90, la Genética se cruza, yo diría mejor que “se interpone para no dejarle pasar”, en el camino del Profesor Pié que, al parecer, “captó” rápidamente el mensaje y decide, en términos de investigación, dedicarse en cuerpo y alma a ella. Sus inicios en el campo de la genética molecular tienen lugar en el departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, tutelado por el profesor

aragonés Fausto García Hegardt, quien, por cierto, fue discípulo del Premio Nobel de Medicina, el danés Henrik Dam.

El Profesor García Hegardt supo aglutinar entonces un grupo de jóvenes investigadores con talento, atrayendo becarios de Europa y de Estados Unidos, y manteniendo relaciones fructíferas con grupos de investigación de primera línea, algunos dirigidos por otros Premios Nóbel como los doctores Goldstein y Brown, conocidos universalmente por sus investigaciones sobre el colesterol. Fruto de todo ello fueron las numerosas publicaciones del grupo en revistas de alto impacto científico y donde las aportaciones del Profesor Pié le valieron su primer reconocimiento internacional.

Pero todo no era de color rosa. En medio de todo ese “éxtasis investigador”, el Profesor Pié debía seguir con los pies (me refiero a los de andar) en el suelo, atendiendo sus múltiples obligaciones docentes como profesor en Huesca. Pero las cosas, como ocurre siempre, se complicaron aún más. Por razones difíciles de explicar acabó siendo nombrado Vicedecano de la Facultad de Medicina de Huesca, puesto desde el que tuvo que trabajar intensamente para conseguir incorporar los estudios de Odontología a la ciudad y, aparte de otras labores propias del cargo como era, por ejemplo, poner en marcha una agenda de actividades culturales atractivas para los estudiantes.

En el año 2000 el Profesor Pié gana, en concurso de traslado, la plaza de Profesor Titular de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Tras tomar posesión, el Profesor Pié decide que ya puede, y además debe, “volar solo”. El primer paso fue formar y poner en marcha su propio grupo de investigación, que año tras año fue aumentando tanto en número de investigadores como en número de trabajos publicados, los cuales eran cada vez de mayor impacto.

Durante los años siguientes, el Profesor Pié inició su peregrinaje investigador en un campo hasta entonces poco reconocido: el de las llamadas “Enfermedades Raras”, que hoy día se han convertido en un tema de gran interés social y con enorme proyección investigadora. Además era de justicia que los afectados y sus familias fueran por fin tenidos en cuenta en el Sistema Nacional de Salud y consiguieran el reconocimiento socio-sanitario que merecían.

La primera de sus líneas de investigación en este campo la centró en dos enfermedades metabólicas: los déficits de 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) Liasa y de 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) Sintasa, dos importantes enzimas mitocondriales humanas.

En este campo, el Profesor Pié y sus colaboradores fueron los primeros en proponer un modelo en tres dimensiones del enzima HMG-CoA Liasa mitocondrial, sentando las bases para avanzar en el conocimiento de la estructura y función de dicha proteína. Siguiendo con este mismo enzima, y tras muchas horas de arduo trabajo, el Profesor Pié consiguió demostrar la capacidad

cetogénica del páncreas, hallazgo pionero cuya importancia fue rápidamente reconocida por la comunidad internacional, ya que sirvió para comprender la aparición de pancreatitis fulminantes en los pacientes afectados por el déficit de dicha enzima.

Respecto a la segunda enzima, la HMG-CoA Sintasa, el equipo liderado por el Profesor Pié diseñó un nuevo método de expresión y de ensayo enzimático, que fue reconocido aceptado por todos los laboratorios del mundo que trabajaban con esa enzima. Menciono como ejemplo, que uno de los primeros centros en utilizarlo fue la Universidad de Stanford en Estados Unidos.

Estos importantes avances, que sin duda lo fueron, no apaciguaron la gran curiosidad científica del Profesor Pié quien siguió trabajando intensamente en este apasionante campo de las enzimas celulares. Y la mayor recompensa llegó; eso sí, tras innumerables experimentos, muchos fallidos, y horas de paciente trabajo con sus colaboradores en el laboratorio, cuando en el año 2005, descubrió una nueva enzima: la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) Liasa citosólica. Esta enzima abría una nueva vía para la síntesis de cuerpos cetónicos en el citoplasma celular, compitiendo (deportivamente, ¡como debe ser!) por un mismo sustrato con su homóloga, la ya conocida HMG-CoA Reductasa citosólica, la cual lo utilizaba para la síntesis de colesterol. El hallazgo del Profesor Pié abría nuevas expectativas, hasta entonces desconocidas, para investigar nuevas dianas terapéuticas destinadas a reducir los niveles de colesterol plasmático en humanos. El trabajo sigue y no sería ninguna sorpresa que el Profesor Pié pronto nos comunique un nuevo avance en este apasionante campo.

El Profesor Pié comenzaba a recoger los frutos de sus largos y duros años de trabajo en el laboratorio. Todo iba razonablemente bien, sacando adelante publicaciones de impacto, e incluso dedicando algo más tiempo a su familia. Pero en el año 2005 “la cosas iban a cambiar”, y visto retrospectivamente (pienso que el nuevo Académico estará de acuerdo conmigo), creo que para bien. Hablo en estos términos porque quien les habla fue el principal y único responsable de “trastocar” los planes del Profesor Pié.

Tras haber estado meses cruzándonos sin conocernos (eso sí, saludándonos educadamente), por los pasillos del Departamento de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Medicina donde yo tenía un modesto laboratorio. He aquí que un día, no recuerdo exactamente por qué motivo, por fin, no sólo nos saludamos sino que el destino quiso que nos detuviésemos a hablar. Yo aproveché la ocasión y tras un buen rato de discurso unidireccional, conseguí que se interesara por el proyecto al que había estado dando vueltas varias semanas y para el que necesitaba un investigador básico con talento e ilusión. Y el Profesor Pié lo era (no fue muy difícil darme cuenta de ello) y, a pesar de la carga de trabajo que ya soportaba, sorprendentemente aceptó.



Se trataba de estudiar las bases moleculares del Síndrome de Cornelia de Lange, una enfermedad rara que producía una grave discapacidad física e intelectual en la que se acababa de descubrir el primer gen causal.

Y así comenzó una aventura investigadora “traslacional” (como ahora se dice) que inició la segunda línea de investigación del Profesor Pié en la que su trabajo en las bases moleculares, aplicado a los variados fenotipos de los pacientes afectados, consiguió los frutos que todos habíamos deseado al emprender el camino juntos. Los frutos se materializaron en la concesión continuada de proyectos de investigación competitivos, publicaciones de impacto, y en algo que quizás nos ha aportado mayor satisfacción personal, el impacto positivo que todo nuestro trabajo ha tenido sobre los pacientes y sus familias. El Profesor Pié lo ha dicho antes y yo quería repetirlo.

Los inicios fueron, como suele ser siempre, difíciles y a veces, ¡muchas veces!, frustrantes en el laboratorio, aunque no por ello el Profesor Pié se desanimó en ningún momento, animándonos a seguir a pesar de la frustración que pudiéramos sentir en esos momentos. En esa ilusión y el trabajo diario de él y su equipo de laboratorio se basaron los primeros éxitos científicos del grupo.

Tras innumerables experimentos, difíciles de entender para mí cuando me los explicaba, dados mis limitados conocimientos de la biología molecular básica, “profunda” como yo le decía, el Profesor Pié demostró la participación activa de la proteína NIPBL (producto del gen más importante del Síndrome Cornelia de Lange) en la reparación no homóloga del ADN nuclear, mecanismo fundamental para la correcta lectura del mismo y su traducción, primero a una cadena ordenada de aminoácidos, y posteriormente a una proteína funcional tridimensional. Fue la primera alegría en el camino, lo cual motivó, si cabe aún más, al Profesor Pié y por extensión a todo el grupo, a seguir con el proyecto.

Después llegaron nuevos descubrimientos y publicaciones que, como el nuevo Académico ha explicado, lo fueron consolidando como un investigador relevante y respetado a nivel internacional en la biología molecular del Síndrome Cornelia de Lange.

Lo siguiente fue la caracterización de las variantes fisiológicas de “corte y empalme” (en inglés “splicing”, que quizás suena un poco mejor) del gen NIPBL, recordemos, el gen más importante del Síndrome Cornelia de Lange. Fueron meses de trabajo intenso que se vieron también recompensados por la publicación de los resultados en una revista internacional de alto impacto. Estas variantes abrían la puerta a potenciales nuevas proteínas, que ahora se están investigando por varios grupos internacionales, en relación a la variabilidad de los fenotipos causados por dicho gen.

Fue también de gran relevancia la contribución del Profesor Pié en un trabajo multicéntrico internacional en el que se identificó un nuevo gen relacionado

con el Síndrome Cornelia de Lange, el SMC3. Este gen fue entonces el tercero que se descubrió relacionado con el Síndrome. Fue un trabajo de muy alto impacto internacional que, tanto al Profesor Pié como a todos los miembros del grupo, nos animó de nuevo a continuar investigando nuevos mecanismos moleculares causantes del Síndrome de Cornelia de Lange en el cual los clínicos observábamos una creciente variabilidad clínica en los pacientes afectados. Era curioso lo que estaba ocurriendo: al principio éramos los clínicos los que aparentemente sabíamos más del Síndrome, pero ya entonces las tornas se habían invertido (y así siguen): ahora los clínicos (la Dra. Inés Bueno, hoy aquí presente, miembro de nuestro grupo y mi compañera en la Consulta de Genética del Hospital Clínico, lo puede corroborar) sabíamos cada vez menos del Síndrome porque cada vez veíamos fenotipos menos típicos, a veces difíciles de reconocer, en los que el investigador básico, es decir el Profesor Pié, había identificado una mutación hasta entonces desconocida. Ahora es él quien sabe más que nosotros.

Otro de los hitos importantes en la carrera investigadora del Profesor Pié fue nuestra participación en uno de los trabajos multicéntricos en el que se definieron las relaciones genotipo-fenotipo de los pacientes con Síndrome de Cornelia de Lange con mutación en un nuevo gen denominado HDAC8, el cuarto relacionado con el Síndrome. Recuerdo bien aquellas semanas en las que el Profesor Pié y su equipo de laboratorio permanecían hasta altas horas de la noche enviando por correo electrónico a los colegas internacionales que participaban en el trabajo, los últimos datos moleculares de los pacientes, cuyas muestras les habíamos enviado hacía pocos días desde la consulta, recién salidos del secuenciador. Fueron, créanme, días intensos y apasionantes, que al final también dieron su fruto.

Como el tiempo del que dispongo se está acabando, y haciendo uso de la expresión anglosajona “save the best for last” (guardar lo mejor para el final) quiero destacar el último logro del Profesor Pié, que si tenemos en cuenta que en él ha coordinado a los mejores grupos internacionales en Síndrome Cornelia de Lange, es probablemente del que se puede sentir más orgulloso. El Profesor Pié ha sido el investigador principal responsable de un trabajo multicéntrico internacional, en el que han participado más de 50 investigadores, incluyendo, como he dicho, a los líderes mundiales en este Síndrome, en el que por primera vez se definen las correlaciones genotipo-fenotipo de pacientes con Síndrome Cornelia de Lange y con mutación en el gen SMC3. Ha sido más de un año de trabajo intenso y continuado, con el que nuestro grupo ha conseguido su reconocimiento definitivo como grupo de referencia internacional.

A ello se suma nuestro reconocimiento a nivel local, lo que nos ha permitido, bajo el liderazgo del Profesor Pié, estar entre los mejores grupos de

investigación consolidados de Aragón en el área biomédica. Paralelamente, el grupo se ha incorporado recientemente al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, referencia de nuestra Comunidad Autónoma en el campo de la investigación biomédica y al que pertenecen los mejores grupos de investigación de nuestro entorno.

No debo terminar sin mencionar que en estos últimos años, el prestigio del Profesor Pié se ha visto reconocido, aparte de con las numerosas publicaciones científicas, algunas de las cuales he destacado anteriormente, con cada vez más requerimientos como ponente invitado a Conferencias monográficas, Congresos y Reuniones Nacionales e Internacionales, así como invitaciones para escribir monografías o capítulos de libros relacionados con el Síndrome Cornelia de Lange o las Cohesinas. Este mes, sin ir más lejos ya ha impartido cuatro conferencias y la próxima semana lo hará en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” en Madrid.

No quisiera olvidar algo que ya destacó en mi primera presentación del Profesor Pié hace dos años y que, como docente universitario, me ilusiona repetir de nuevo. Se trata de hacer especial mención a su faceta docente, sepan que el Profesor Pié es uno de los Profesores mejor valorados y queridos de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad. No es que lo diga yo, lo dicen, año tras año, sus alumnos.

He dejado deliberadamente para el final unas palabras sobre el aspecto más personal del Profesor Pié: su familia, que hoy nos acompaña. Ya mencioné al principio de mi intervención a sus progenitores, el Profesor Pié, ya tristemente fallecido, y la Profesora Juste, ambos modelos fundamentales, tanto en lo personal como en lo profesional, en la vida de nuestro nuevo académico. Su bella esposa, Marta, mujer de gran fortaleza y apoyo constante para su esposo, quien ha sabido sobrellevar las largas horas de espera, necesarias para terminar ese experimento o esa importante publicación, y quien se ocupaba de sus dos hijos: Ana, de 12 años y Andrés, de 8 años, ambos pendientes hoy de su padre, la expresión de sus caras refleja la satisfacción de ver hoy aquí a su padre como protagonista. Sé positivamente que su familia han sido el motor espiritual que ha llevado al Profesor Pié a lograr las metas profesionales que se propuso, eso sí a costa del sacrificio de privarse y privarles de un tiempo, siempre excesivo, al que un esposo y padre nunca hubiera querido renunciar, pero que el deber y la responsabilidad le obligaron a tomar prestado. Estoy seguro de que lo devolverá, y que, a pesar de todo, todos se sienten orgullosos de él.

El Profesor Pié nos ha hablado hoy del Síndrome de Cornelia de Lange, una enfermedad rara discapacitante, tanto física como intelectualmente. Desde que en 1933 la Dra. Cornelia de Lange describió los primeros dos pacientes con ese fenotipo craneofacial tan característico, asociado a retraso de crecimiento, microcefalia, exceso de vello corporal (hirsutismo) y malformaciones graves

distales en las extremidades superiores, y hasta no hace más de 10 años, los avances en el conocimiento en las causas del síndrome fueron prácticamente nulos. Como muy bien ha explicado el Profesor Pié, fue en el año 2004, cuando se identificó el primer gen responsable, denominado NIPBL, homólogo de un gen que en la mosca de la fruta formaba algunos de sus segmentos corporales y parte de las alas.

Desde entonces, como se diría vulgarmente, los acontecimientos se precipitaron y ahora son ya 5 genes en los que se han identificado mutaciones en pacientes afectados. Ha sido gracias a los avances en el campo de la genética molecular cuando los clínicos hemos podido comprender la variabilidad de fenotipos que ahora se reconocen, así como las diferentes formas de herencia que se han visto en familias afectadas. La aplicación práctica inmediata de estos nuevos conocimientos ha sido la de poder realizar un adecuado asesoramiento genético familiar y, a más largo plazo la identificación de potenciales dianas terapéuticas que algún día nos permitan prevenir o al menos paliar los efectos devastadores a los que puede dar lugar esta patología. El Profesor Pié nos lo ha explicado con maestría y nos ha ofrecido una visión general de los mecanismos moleculares relacionados con este síndrome y las funciones del llamado anillo de cohesinas, cuyas proteínas actúan en el correcto procesamiento de la cromatina. Ahora se habla de las “cohesinopatías” al referirnos a un conjunto de síndromes genéticos que comparten fenotipo y que se relacionan genotípicamente. La irrupción del cáncer en el mundo de las cohesinas en el año 2008 supuso la apertura de un nuevo frente en el que actualmente también se está investigando. No cabe duda que, como muy acertadamente refleja el título del discurso del Profesor Pié, seguimos “en tránsito” en este campo. Queda mucho por hacer y el Profesor Pié y su grupo seguro que tiene mucho que decir.

Termino ya, ahora sí, refiriéndome a algo que personalmente considero importante y que el nuevo académico seguro comparte conmigo: El trabajo inmenso, el esfuerzo y tesón constante y la ilusión por descubrir nuevos avances... Todo eso está muy bien y nos sentimos satisfechos por ello, pero el Profesor Pié siempre ha dicho que lo que de verdad merece la pena es el impacto que todo su trabajo ha tenido en los pacientes, y especialmente en sus familias. Sus vidas han cambiado en los últimos diez años, y han cambiado, igual que la suya, la nuestra, para bien.

Muchas gracias por su atención

He dicho.

