

PROFESORA MARCELLA ZOLLINO

Responsable del Servicio de Citogenética e Citogenética Molecular de la Universidad Católica Sagrado Corazón de Roma.

1) Profesora Zollino, desde cuándo usted forma parte del Comité Científico de la Asociación Internacional RING14 y por qué decidió adherir a este Comité?

Formo parte del Comité Científico de la Asociación Internacional RING14 desde el momento de su constitución en el 2002.

2) ¿Cuál es su especialidad y qué tipo de actividad despliega?

Soy un médico especialista en Genética Médica, que tiene como específico campo de interés científico el tema del retraso psicomotor, con particular atención a las condiciones causadas por anomalías cromosómicas. En este ámbito, he desarrollado competencias clínicas y de laboratorio relacionadas con la utilización e interpretación de las técnicas de citogenética molecular, entre ellas : la hibridación in situ fluorescente (FISH) ad array - CGH (Array-Based Comparative Genomic Hybridization).

3) Los síndromes del cromosoma 14 tienen una base genética y por eso los primeros estudios efectuados en este campo partieron del ámbito genético. ¿Qué se ha hecho en estos años de historia de RING14, de dónde partió el estudio, cuáles metodologías, cuáles resultados?

Cuando comenzamos a estudiar los síndrome Ring 14, así como los síndromes causados por la delección linear del cromosoma 14, los conocimientos científicos relativos a estas condiciones eran muy escasos y las casísticas limitadas a pocos individuos. El estudio se ha valido de un análisis genético y de una rigurosa valoración clínica, articulada sobre las competencias de varios especialistas que componen el Comité Científico de la Asociación. Las técnicas de pesquisa genética han incluido:

- un examen cromosómico convencional conducido en un elevado número de células con el fin de establecer la presencia y el grado de mosaicismo.
- el análisis FISH con sondas múltiples, integradas y luego sustitutas de análisis de a-CGH, las cuales tenían el objetivo de establecer la entidad de la delección en caso de ring y en caso de delecciones lineares.

- el análisis de segregación de microsatélites polimórficos, para indagar sobre el origen parenteral de la reorganización (que podía surgir en el cromosoma paterno o en el cromosoma materno) y por lo tanto sobre la posible contribución de un desbalance del *imprinting* genómico, en cuanto el cromosoma 14 contiene genes sujetos al *imprinting* (es decir a una expresión diferenciada en el cromosoma derivado del padre y en el cromosoma derivado de la madre)

Los resultados obtenidos hasta ahora, han sido objeto de una publicación científica en una revista internacional (American Journal of Medical Genetics); tales resultados se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Los signos clínicos que distingue el síndrome Ring 14 son el retraso psicomotor, epilepsia, a menudo poco sensible al tratamiento, facie peculiar en los casos donde el ring ha perdido parte del material genético en su contexto, y anomalías retinianas.
- todos los niños con Ring 14 son mosaicos en células sanguíneas, con una línea caracterizada por monosomía completa para el cromosoma 14;
- el problema del retraso psicomotor y de epilepsia es independiente de la existencia o no de pérdida de material cromosómico en el contexto del ring. En efecto, en un porcentaje significativo de casos el ring es “completo”, es decir, no ha perdido material genético informativo, mas la epilepsia es comoquiera presente;
- el mecanismo patogénico que causa epilepsia (la epilepsia es el signo clínico más importante, que condiciona el pronóstico del retardo psicomotor) no parece ser el de la pérdida de genes, sino más bien el de una disfunción transcripcional de genes, aunque preservados en el ring, desencadenada por la configuración del cromosoma en forma de anillo
- de un análisis de correlación genotipo – fenotipo con delección linear del cromosoma 14, los signos “epilepsia” e “anomalías de la retina” fueron mapeados por nosotros en la región proximal del cromosoma, y el gen FOXP1 fue descrito como el más fuerte candidato para la epilepsia.

4) Cómo prosigue la investigación genética? Hay nuevos estudios y metodologías?

La nueva investigación, ya iniciada en nuestro Instituto de Genética Médica de la Universidad Católica de Roma, se está articulando en los siguientes aspectos.

- Anàlisis cromosòmico, y de array-CGH, en fibroblastos cutàneos de un grupo de niños con Ring 14;
- Anàlisis de expresiones, a nivel de mRNA, del gene *FOXP1*, sea en cèlulas linfoblastoides que en fibroblastos cutàneos.
- Cuantificaciòn della proteina FOXP1 en las mismas cèlulas.;
- Anàlisis de expresiones de todos los genes, a nivel de mRNA, con particular referencia a los genes localizados en el cromosoma 14.

Estas nuevas indagaciones tienen el objetivo de verificar cuales vías metabòlicas pueden ser alteradas por la disfunciòn trascricional de genes que se expresan en el sistema nervioso central , y si algunas de estas vías son susceptibles de ser reguladas farmacològicamente.

5) Por què resulta importante financiar la investigación sobre enfermedades raras y cuàles son los retos que se espera RING14 en el futuro?

Financiar la investigación resulta indispensable, así como lo ha sido la ayuda monetaria recibida en el pasado para la obtenciòn de los resultados actuales, científicamente innovativos y para la planificaciòn de la nueva investigación en curso.