

Madrid, viernes, 31 de octubre de 2025

El CSIC diseña unas moléculas sintéticas que reparan en el laboratorio una alteración frecuente en el autismo

- Revierten el error en la lectura de un pequeño fragmento del gen CPEB4 observado en personas con autismo de causa genética desconocida
- Aunque de momento es solo una prueba de concepto llevada a cabo en un modelo celular, este estudio del CBM constituye un primer paso hacia su posible uso terapéutico.



Se estima que el autismo idiopático afecta a una de cada cien personas. / iStockphoto

Investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM) perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y a la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), han identificado moléculas capaces de corregir un error en la lectura del gen CPEB4 en cultivos celulares. Este gen, que produce una proteína que regula a otros genes del cerebro, está implicado en muchos casos de autismo idiopático (sin causa genética conocida). El hallazgo, ya patentado por el CSIC y la UAM, abre nuevas perspectivas para futuras investigaciones con potencial terapéutico.

Estas moléculas son oligonucleótidos antisentido, unas pequeñas secuencias sintéticas de ARN que actúan como “parches” para corregir errores en el procesamiento del material genético. En este caso están diseñados para unirse al ARN mensajero del gen CPEB4 y asegurar que se produzcan las proteínas correctas. El trabajo ha sido liderado por Lourdes Ruiz Desviat y José Javier Lucas, en colaboración con investigadores de la University of Southern Denmark y se ha publicado en la revista *NAR Molecular Medicine*.

Los trastornos del espectro autista (TEA) son alteraciones del desarrollo del cerebro que afectan, aproximadamente, a una de cada 100 personas. Se caracterizan por presentar dificultades en la interacción social y un interés restringido a ciertas actividades. Aunque en un pequeño porcentaje de casos se detecta una mutación genética concreta, en la mayoría de los casos (autismo idiopático) no se conoce una causa genética o ambiental clara.

Producción alterada de proteínas

Estas moléculas descubiertas y patentadas por los investigadores son pequeñas secuencias sintéticas de ARN (oligonucleótidos antisentido) que actúan como 'parches' para corregir errores en el procesamiento del material genético. En este caso, están diseñadas para unirse al ARN mensajero del gen CPEB4 y asegurar que se produzcan las proteínas correctas. El ARN mensajero es la “instrucción” que permite la fabricación de proteínas. Si el ARN del gen CPEB4 no se procesa correctamente, se omite un pequeño fragmento llamado microexón, lo que interfiere en la producción de proteínas esenciales para el cerebro. Esta alteración se observa en personas con la forma más común de autismo, el idiopático, cuya causa genética es desconocida.

Un estudio anterior del CBM publicado en la revista *Nature* demostró que en el autismo idiopático hay un defecto en el procesamiento del ARN del gen CPEB4. Como resultado, una pequeña porción del ARN del gen CPEB4, un "microexón" de 24 nucleótidos, no se incluye correctamente en el cerebro de los pacientes con autismo idiopático. También vieron que la [falta del microexón de CPEB4 lleva a una expresión deficitaria de muchos de los genes de riesgo de autismo](#).

Reto terapéutico

Encontrar maneras de revertir el incorrecto procesamiento del ARN de CPEB4 era un reto terapéutico, cuyo objetivo era conseguir que el microexón se incluyera en su justa medida. “Hicimos un barrido de las secuencias genómicas que flanquean el microexón de CPEB4 y diseñamos oligonucleótidos antisentido candidatos a modificar la inclusión de estos 24 nucleótidos”, explica Ainhoa Martínez, primera firmante del nuevo artículo.

“Al principio encontramos oligonucleótidos antisentido que producían el efecto contrario al deseado y que, aunque no tendrían utilidad terapéutica, nos permitieron conocer un poco mejor los mecanismos biológicos que regulan la inclusión de los microexones”. Algo que aún no se conoce por completo.

El efecto deseado lo consiguieron con oligonucleótidos antisentido que bloquean parcialmente el tramo del ARN de CPEB4 siguiente al microexón. “Es una manera de ralentizar el procesamiento del ARN, de manera que da más opciones a las neuronas para que acaben incluyendo el microexón”, añade Lourdes Ruiz Desviat. “Estas moléculas sí tienen el potencial terapéutico deseado y ya han dado lugar a una [patente](#)”. Además, la aplicación futura de estas moléculas podría no estar restringida al autismo, ya que una alteración equivalente del microexón de CPEB4 fue observada también en [esquizofrenia](#), por los mismos investigadores del CBM.

Aunque este hallazgo representa un primer paso hacia una posible terapia, los investigadores advierten que aún queda mucho por hacer. “Esto es solo la prueba de concepto en un modelo celular. Por primera vez tenemos unas moléculas capaces de corregir la alteración molecular observada en el cerebro de individuos con autismo idiopático, pero falta mucho para que esto pueda ser una terapia. Ahora debemos hacer estudios preclínicos en modelos animales para demostrar que somos capaces de hacer llegar esas moléculas al cerebro y que allí hagan el mismo efecto”, concluye José Javier Lucas.

Martínez-Pizarro A, Picó S, Álvarez M, Pose-Utrilla J, Holm LL, Doktor TK, Andresen BS, Lucas JJ, Desviat LR. **Oligonucleotides targeting the 3' splice site downstream of a microexon as an innovative therapy for autism.** *NAR Mol Med.* Advance article. <https://doi.org/10.1093/narmme/ugaf035>

CBM / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es