

15 DE MAYO DE 11

Investigadores encuentran relación entre mutaciones genéticas espontáneas y el autismo

Usando tecnología de secuenciación de alto rendimiento, unos investigadores han identificado varias mutaciones genéticas espontáneas y nocivas en niños con trastornos del espectro autista (TEA) que pueden causar el problema.

Se desconoce la base genética de la mayoría de los casos de autismo. Los trastornos del espectro autista consisten en un grupo diverso de enfermedades en las que el tipo y la severidad de los síntomas varían considerablemente. Las personas con TEA pueden presentar problemas en el lenguaje y en la capacidad social, o rutinas restringidas y movimientos repetitivos. Sin embargo, la heterogeneidad de la enfermedad hace que sea difícil identificar sus causas –y es probable que sean muchas–.

Los resultados, que fueron descritos en una publicación adelantada en Internet de Nature Genetics, el 15 de mayo de 2011, brindan nuevas pistas sobre las vías moleculares que subyacen a los TEA. Aunque los resultados aún son preliminares, también sugieren que tanto como un 20 por ciento de los casos de autismo esporádico pueden explicarse por mutaciones genéticas espontáneas, dice el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Evan E. Eichler, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington. “Este es un hallazgo potencialmente importante para muchas familias que sufren de esta enfermedad”.

Menos del dos por ciento del ADN de una persona codifica para proteínas, pero mutaciones en estas regiones pueden cambiar drásticamente la función de una proteína. En los últimos años, científicos han desarrollado una nueva tecnología que hace posible la secuenciación completa de todas las regiones que codifican para proteínas, o exones, del ADN de un individuo, lo que se conoce colectivamente como exoma. La secuenciación del exoma permite identificar mutaciones poco comunes que causan enfermedades a escala de todo el genoma. Esto contrasta de forma importante con los estudios tradicionales de asociación del genoma completo, que son más eficientes para identificar alteraciones comunes que son importantes en una enfermedad. Cuando mutaciones genéticas raras pueden causar la misma enfermedad individualmente, como es el caso en muchas condiciones complejas, los cambios en las secuencias relevantes pueden ser más difíciles de encontrar

mediante estudios de asociación del genoma completo.

"Se necesita conocer el tipo de autismo que tiene un niño, si se va a tener un tratamiento inteligente que atenúe algunos de los síntomas. Las distinciones genéticas pueden ser muy importantes en el futuro."

- **Evan E. Eichler**

Para buscar cambios en el ADN que podrían contribuir al autismo, Brian J. O'Roak, estudiante postdoctoral en los laboratorios de Evan Eichler y Jay Shendure, secuenció los exomas de 20 niños con TEA esporádicos (lo que significa que no tienen parientes con signos de autismo), y las comparó con las secuencias de los exomas de sus padres. Fueron invaluable las muestras genéticas de la Colección Simons Simplex, que es un depósito permanente creado por la Fundación de Investigación del Autismo Simons, iniciativa que se dedica a las familias sin antecedentes de autismo. "Lo bueno de esta colección es que su fenotipo ha sido profundamente estudiado, por lo que familias enteras han sido bien caracterizadas, lo que nos ha permitido examinar específicamente el autismo esporádico", dijo Eichler.

El equipo identificó 21 mutaciones espontáneas –lo que significa que no fueron heredadas de ningún padre– en el ADN de los niños. Once de estas mutaciones correspondían a cambios que alteran la proteína codificada por el gen afectado. En cuatro de los 20 niños, los investigadores encontraron mutaciones que eran severas, algunas de las cuales habían sido vinculadas con el autismo, la discapacidad intelectual y la epilepsia.

Por ejemplo, un niño tenía una mutación en el gen *GRIN2B*, que es clave para la señalización neuronal. Ya se habían observado mutaciones en el gen en personas con discapacidad intelectual y epilepsia, lo que sugiere que las mutaciones en el mismo gen pueden manifestarse de muchas formas.

Otra persona tenía un nucleótido adicional en *FOXP1*, gen que junto a sus parientes cercanos ha sido relacionado con defectos en el lenguaje. En el mismo niño se encontró una mutación genética adicional hereditaria que ocurría en la misma vía, lo que dio lugar a un doble riesgo genético, dijo Eichler. "Probablemente no sea coincidencia que, si estudiamos a esta familia en concreto, este niño tenga el retraso del habla más severo de todos los otros niños que hemos visto", añade.

Estos nuevos hallazgos apoyan el modelo de "golpes múltiples" del autismo, que sugiere que el tener más de una mutación puede causar o empeorar los síntomas del autismo y de otros trastornos cerebrales. Las diferentes

combinaciones de mutaciones pueden contribuir a la heterogeneidad de los TEA. “Creo que la idea de que muchos genes se combinen en lo que se llama el modelo oligogénico del autismo es interesante, pero también representa un panorama sobrecogedor”, dice Eichler.

En trabajos anteriores, Eichler y otros grupos han investigado a fondo variantes del número de copias (VNC) –grandes pedazos de ADN que se duplican o eliminan– en miles de familias, y encontraron mutaciones hereditarias esporádicas que ocurren más frecuentemente en personas con TEA que en controles sanos. El desafío de estudiar las VNC es que por lo general incluyen varios genes, por lo que es difícil separar las funciones de cada uno en el autismo. Por otro lado, “la secuenciación del exoma es muy específica, por lo que pienso que la combinación de los dos es realmente muy poderosa”, dice Eichler.

Es interesante que los tipos de mutaciones genéticas parezcan ser más severos y destructivos cuando se los compara con personas sin autismo. En noviembre, su grupo publicó en *Genome Research* que los VNC espontáneos eran más frecuentes en niños con autismo que en sus hermanos no afectados.

Los nuevos resultados también son consistentes con otros estudios que sugieren que los TEA son más probables en niños nacidos de padres y madres de edad avanzada, y en particular de padres mayores. “Lo que parece estar claro [en el nuevo estudio] es que la edad avanzada de los padres está asociada a una mayor tasa de mutación esporádica”, dice Eichler.

El equipo está trabajando en el próximo paso, que consiste en analizar la exomas de cientos de familias afectadas por TEA. “Creo que en el largo plazo vamos a necesitar miles”, dice Eichler, “pero estoy entusiasmado con la posibilidad de poder combinar los mapas de morbilidad del autismo que conseguimos a partir del trabajo con VNC con la clase de precisión que obtenemos con la secuenciación del exoma”.

El conocer las diversas causas del autismo es el primer paso hacia el desarrollo de tratamientos. “Se necesita conocer el tipo de autismo que tiene un niño, si se va a tener un tratamiento inteligente que atenúe algunos de los síntomas”, dice Eichler. “Las distinciones genéticas pueden ser muy importantes en el futuro”.