

27 DE SEPTIEMBRE DE 2006

Herencia de una tendencia a la infección cerebral

¿Podrían algunas enfermedades infecciosas estar presentes en ciertas familias porque uno hereda la susceptibilidad a ellas? Aunque los investigadores generalmente están de acuerdo en que el maquillaje genético de un individuo contribuye de maneras sutiles a la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, nuevos resultados de investigadores en Francia apoyan la idea controversial de que un error en un solo gen es suficiente para alterar de forma dramática la susceptibilidad de un individuo a ciertas infecciones.

El becario de investigación internacional del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Jean-Laurent Casanova y Emmanuelle Jouanguy, de la Facultad de Medicina Necker en París, junto a otros colegas, han identificado un único gen que predispone a individuos a la encefalitis por *Herpes simplex*, enfermedad infecciosa que tiende a ser extremadamente selectiva sobre de sus víctimas. En un artículo publicado en el número del 29 de septiembre de 2006 de la revista *Science*, describen a dos pacientes jóvenes que tienen mutaciones en este gen y que son susceptibles a la enfermedad a pesar de que son, fuera de esto, inmunológicamente normales. El artículo fue publicado de forma avanzada en Internet.

"La comprensión de la base genética de la falla del sistema inmune debería permitir idear nuevas formas de hacer que funcione correctamente."

— Jean-Laurent Casanova

Tanto como 8 de cada 10 adultos son infectados por el virus del *H. simplex*. Para la mayoría, el peor síntoma es un resfriado, pero en algunos individuos, el virus causa una inflamación del cerebro que puede llevar al retraso mental, la epilepsia o la muerte. Hasta este momento, los científicos no han podido identificar ningún factor de riesgo específico para la enfermedad.

Hace cinco años, Casanova comenzó a sospechar que los individuos eran susceptibles a la enfermedad cerebral inflamatoria estaban de hecho predispuestos genéticamente a la misma. Había poca evidencia publicada de que la encefalitis por *H. simplex* se daba en familias, lo que sugería que si un

elemento genético estaba en funcionamiento, probablemente fuera recesivo: un individuo debería tener dos copias del gen afectado para presentar la predisposición.

La evidencia que recogió durante un estudio epidemiológico en Francia apoyó esa idea. El estudio, conducido con el neurólogo pediátrico Marc Tardieu, del Hospital Kremlin-Bicêtre de París, y del epidemiólogo genético Laurent Abel, de la Facultad de Medicina Necker, reveló que una proporción significativa de pacientes con encefalitis por *H. simplex* tenía padres que eran parientes sanguíneos -con frecuencia primos hermanos o primos segundos- y que, por lo tanto, tenían un riesgo mayor al normal de heredar dos copias de un gen defectuoso.

Luego, en el año 2005, Casanova identificó a un muchacho de 15 años que desarrolló daño cerebral debido a una infección por *H. simplex*. Casanova encontró que las células sanguíneas del muchacho no pudieron producir una molécula de señalización inmune importante, interferón de tipo I, cuando se las expuso al virus en un frasco de laboratorio.

Aproximadamente al mismo tiempo, Bruce Beutler, del Instituto de Investigación Scripps en La Jolla, en California, creó un ratón mutante que no respondía a ciertas moléculas que normalmente activan a las células para producir el interferón de tipo I. El ratón resultó ser vulnerable a una amplia gama de infecciones, pero su susceptibilidad al *H. simplex* no había sido analizada. Sin embargo, dijo Casanova, la anomalía inmunológica se correspondía perfectamente a la encontrada en nuestro paciente.

El ratón de Beutler tenía una mutación en un gen llamado *unc93b*. El equipo francés secuenció la contraparte humana, *unc93b1*, y encontró que su paciente llevaba dos copias mutadas de este gen. A principios de 2006, encontraron un segundo paciente, no relacionado con el primero, que también había heredado dos copias mutadas del gen -a pesar de que la mutación en su caso era diferente-. La paciente había sobrevivido dos episodios de la enfermedad, que la habían dejado paralizada parcialmente y con un leve retraso mental.

La relación entre la producción de interferón y la enfermedad sugiere una nueva estrategia para tratamiento, dijo Casanova. Es como dar insulina a un paciente diabético, dijo. Simplemente se substituye el compuesto que falta.

Pronto, los niños que entren en la unidad de cuidado intensivo con encefalitis por *H. simplex* podrían ser tratados con el antiviral estándar, aciclovir, y con interferón de tipo I, para substituir el interferón del que carecen si tienen la mutación, dijo Casanova. Eso no ha sucedido todavía, aunque pacientes susceptibles a la tuberculosis (TB), debido a una deficiencia hereditaria en otra vía del interferón, ya hayan sido tratados con éxito utilizando el interferón que carecen. De acuerdo a los resultados obtenidos en los pacientes con TB, Casanova espera que el tratamiento combinado pueda acelerar dramáticamente la recuperación de la encefalitis por *H. simplex*, y de ese modo también limite el posible daño cerebral.

Casanova cree que probablemente haya otros genes que predispongan a las personas a las enfermedades infecciosas, y que algunos de ellos se podrían heredar de una forma dominante. Es decir, un individuo debe heredar sólo una copia de la mutación para presentar la predisposición. En su opinión, los científicos necesitarán considerar cada vez más a las enfermedades infecciosas comunes teniendo en cuenta a tales inmunodeficiencias primarias.

La comprensión de la base genética de la falla del sistema inmune debería permitir idear nuevas formas de hacer que funcione correctamente, dijo.

Desde mediados de los años cincuenta que la mayoría de los investigadores de enfermedades infecciosas creen que los componentes genéticos de las enfermedades infecciosas son complejos. Se piensa que distintas variantes genéticas que interactúan, de formas sutiles, entre sí y con el ambiente incrementan una predisposición o una resistencia total.

Sin embargo, Michael Levin, profesor de pediatría y de salud infantil internacional en Imperial College, en Londres, no cree que las dos teorías sean mutuamente excluyentes. Nuestra gran sospecha es que mutaciones raras y altamente deletéreas pueden coexistir con polimorfismos comunes en muchas enfermedades infecciosas, dijo.

Los becarios de investigación internacionales del HHMI son científicos de la más alta calidad cuya investigación es financiada por el HHMI en sus países de origen. El programa los relaciona entre sí y con otros investigadores del HHMI para crear una red internacional de científicos excepcionales. Desde 1991, el Instituto ha concedido más de 100 millones de dólares en subsidios a científicos de todo el mundo.