

14 DE OCTUBRE DE 2005

## Inversión cromosómica revela la primera pista sobre el síndrome de Tourette

Unos investigadores han identificado la primera mutación genética asociada con el síndrome de Tourette -lo que abre una nueva forma de comprender el complejo trastorno que causa tics musculares y vocales-.

Hasta ahora, los científicos desconocían las causas del síndrome de Tourette (ST), que afecta a 1 de cada 100 personas, porque la enfermedad parece ser causada por mutaciones sutiles en muchos genes.

---

"Los resultados señalan por primera vez una vía que parece contribuir a la patogénesis del síndrome de Tourette."

— **Richard P. Lifton**

---

Los investigadores publicaron sus resultados en el número del 14 de octubre de 2005, de la revista *Science*. Matthew W. State, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, fue el autor senior del artículo. Su investigación fue subvencionada por un premio institucional del Instituto Médico Howard Hughes a Yale que fue utilizado para financiar investigación inicial realizada por científicos prometedores de Yale.

Entre otros coautores de Yale se encuentran el investigador del HHMI, Richard P. Lifton y neurobiólogos Nenad Sestan y Angeliki Louvi, del Centro de Estudios Infantiles de Yale. Los científicos de Yale trabajaron en colaboración con investigadores de la Universidad de California en San Diego, la Facultad de Medicina de Harvard, la Universidad de Missouri en Kansas City, la Universidad de Alabama en Birmingham, la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins y el Centro Médico del Hospital de Niños de Cincinnati.

Según State, las teorías iniciales que sugerían que una sola mutación genética causaba el ST han resultado ser incorrectas. "Se ha estado desarrollando una hipótesis sobre el síndrome de Tourette que indica que se trata de un trastorno mucho más complejo", dijo State. "Pienso que hay consenso general en este momento de que probablemente múltiples genes, que probablemente estén

interactuando, y probablemente distintos conjuntos de genes en distintas personas sea lo que contribuye al ST”. La noción de genes múltiples surge del fenotipo complejo del síndrome, que se asocia a menudo al trastorno obsesivo compulsivo, al trastorno de déficit de atención con hiperactividad o a la depresión, dijo State.

Para buscar un gen relacionado con el ST, State y sus colegas adaptaron una metodología utilizada por Lifton para buscar genes que causan enfermedades cardiovasculares, renales y óseas. “Usamos la estrategia de Rick dado que buscamos a pacientes inusuales que tienen una anomalía genética identificable que pudimos rastrear hasta el ST”, dijo State.

Los investigadores descubrieron uno de esos casos en un muchacho que era el único miembro de su familia con el ST y que tenía una inversión genética en el cromosoma 13. Tales inversiones ocurren cuando una sección del cromosoma se rompe y se invierte antes de reinsertarse a sí misma nuevamente dentro del cromosoma. La utilización de anomalías cromosómicas como mapa para la identificación de genes de la enfermedad ha rendido sus frutos en la investigación de la leucemia.

State y sus colegas centraron su búsqueda cerca de los puntos de ruptura de la inversión. Identificaron un gen, llamado *SLITRK1* (por sus siglas que en inglés significan miembro 1 de la familia tipo Slit y Trk), que se expresa activamente en el cerebro y que ha sido asociado con el crecimiento y la interconexión de neuronas.

Los investigadores no detectaron una anomalía específica en la secuencia de ADN de *SLITRK1* en el niño, así que examinaron a otras 174 personas con el ST, comparando su gen *SLITRK1* con el de individuos sin el ST. Encontraron una mutación *SLITRK1* característica en los miembros afectados de una familia que estaba ausente en los miembros no afectados. No se encontró la mutación en otros 3.600 cromosomas de personas sin el ST que analizaron.

En dos personas con el ST, los investigadores encontraron otra secuencia variable dentro de *SLITRK1*, en una región del gen que no era parte del molde directo para la proteína SLITRK1. “Ésta fue la evidencia genética más fuerte del artículo de investigación”, dijo State. “Encontramos dos ejemplos de exactamente el mismo cambio extraño en una región que está involucrada en la regulación y que no codifica. Y se encontraba en dos individuos con el ST que no estaban relacionados entre sí”. Además, los investigadores no encontraron la alteración, a la que llamaron variante 321, en 4.200 cromosomas de individuos sin el ST.

La variante 321 estaba situada en una región del genoma que se predecía estaba involucrada en la regulación de la actividad de *SLITRK1* al interactuar con moléculas llamadas micro ARNs. En estudios adicionales, los investigadores encontraron que un micro ARN específico que regula a *SLITRK1* se une al sitio genético de la variante 321. También encontraron que *SLITRK1* y el micro ARN regulador están expresados en regiones del cerebro que se cree que están involucradas en el ST. Finalmente, cuando

estudiaron la función de *SLITRK1* en cultivos de neuronas, encontraron que las que tenían el gen normal presentaban ramificaciones de unión más largas, llamadas dendritas, que las que tenían la mutación.

Según Lifton, “la metodología de Matt de buscar datos genéticos atípicos que contribuyen a la patogénesis de Tourette representa una nueva metodología que posiblemente proporcione un camino hacia las vías que subyacen a esta enfermedad”.

Lifton indicó que la metodología de State es un poco distinta de su estrategia de analizar anomalías genéticas raras que tienden a darse en las familias. Estos tipos de estudios genéticos se complican en el síndrome de Tourette, en parte porque las personas con el ST tienden a casarse entre sí, hizo notar Lifton.

“La idea de buscar pistas a partir de anomalías cromosómicas es muy poderosa y ha rendido frutos en este caso”, dijo Lifton. “Los resultados señalan por primera vez una vía que parece contribuir a la patogénesis del ST y permite la realización de más estudios no sólo desde una perspectiva genética, sino también desde una perspectiva patofisiológica”.

State enfatizó que aunque la vía que él y sus colegas han identificado podría resultar ser importante para la comprensión del ST, “otros laboratorios todavía deben demostrar si las aberraciones en esta vía tienen consecuencias patológicas en el ST. Entonces realmente celebraremos con champán, porque esto nos dará la oportunidad de comenzar a comprender una vía que -a pesar de que puede ser responsable de sólo un porcentaje pequeño del ST- da pistas muy concretas sobre los mecanismos de la enfermedad”.