

ALSO OF INTEREST

La causa de un raro trastorno genético se debe a fallas en un canal iónico

Se ha identificado el primer gen del ritmo circadiano humano

Researchers Discover Heritable Sleep Disorder

## Gen responsable de la epilepsia identificado en ratones

*30 de agosto de 2001*— Unos investigadores identifican un nuevo gen que está mutado en ratones que desarrollan ataques epilépticos espontáneos en respuesta a ruidos fuertes. La proteína cerebral afectada por la mutación es distinta a cualquier otra proteína conocida causante de epilepsia en ratones o en seres humanos.

En un artículo publicado en el número del 30 de agosto de 2001, de la revista *Neuron*, un equipo de investigación conducido por el Investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Louis J. Ptacek, de la Universidad de UTA, publicó el clonado y secuenciación del gen responsable de una forma audiogénica de reflejo epiléptico, en la cepa de ratón *Frings*. Aunque esta cepa de ratones ha sido utilizada en investigación por más de medio siglo, el defecto genético subyacente al desorden había permanecido desconocido.

“Los ratones *Frings* presentan una forma de epilepsia audiogénica refleja que es desencadenada por el sonido. Esta es una forma común de epilepsia en ratones y es similar a las epilepsias reflejas humanas, desencadenadas por estímulos tales como luces estroboscópicas”, dijo Ptacek. “Dado que las mismas drogas antiepilépticas que funcionan en otras formas de epilepsia también funcionan en esta forma, esperamos que éste sea un modelo generalizable y útil para la epilepsia”.

En trabajos anteriores, Ptacek y sus colegas redujeron la búsqueda para el defecto *Frings* a una región de ADN, o locus, en el cromosoma 13 de ratón. Si se los compara con otros modelos de epilepsia audiogénica en ratón, en los que se pensaba que las mutaciones residían en múltiples locus, los ratones *Frings* parecerían ser inusuales porque su mutación se encuentra en un solo locus.

Luego de reducir la búsqueda, Ptacek y sus colegas se dispusieron a mapear minuciosamente ese locus para identificar al gen causante específico. “Sólo era una cuestión de fuerza bruta, así que generamos una colonia de mil doscientos ratones a los que les estudiamos el genotipo hasta dar con el gen”, dijo Ptacek.

“Eventualmente, localizamos al gen en unos treinta y seis mil pares de bases y secuenciamos toda la región”. La secuenciación del ADN mostró que sólo había un gen dentro del locus, dijo Ptacek. Y dentro de ese gen, Ptacek y sus colegas encontraron una sola delección en un par de bases de ADN, lo que creaba una señal de detención que truncaba la proteína normal, haciéndola no funcional. El científico llamó al gen *mass1*, por sus siglas en inglés que significan “ataque epiléptico audiogénico susceptible a un único gen”.

“La historia dio un giro fascinante que complicó las cosas”, dijo Ptacek. “Al comparar otras cepas de ratón muy relacionadas con *Frings*, encontramos una cepa que tenía muchos de los mismos polimorfismos genéticos, pero no la delección. No obstante, otra cepa, llamada BUB/BnJ, tenía la misma delección pero no se sabía que sufriera de ataques audiogénicos. Así que pensamos que podríamos tener un problema serio para demostrar que esta delección causaba epilepsia”.

Los científicos encontraron que debido a la pérdida de la audición, estos ratones pierden la susceptibilidad a los ataques a medida que envejecen y, por ello, no responden al ruido que induce los ataques. Cuando los investigadores estudiaron ratones BUB/BnJ jóvenes, todos presentaron tales ataques. Este descubrimiento, dijo Ptacek, demostró claramente que la mutación en el gen *mass1* causaba la epilepsia audiogénica.

El análisis de la estructura de la proteína MASS1 reveló que ésta no se asemeja a ninguna otra proteína conocida, particularmente a los canales iónicos que se sabe funcionan incorrectamente en otras formas de epilepsia. Sin embargo, dijo Ptacek, la proteína tiene múltiples regiones que se asemejan a las de proteínas que unen calcio, sugiriendo una posible función en la regulación del flujo de calcio en las neuronas.

“Nos encontramos en los primeros estadios del estudio de la proteína y de su localización, y estos estudios han resultado ser muy dificultoso”.

sos”, dijo Ptacek. “Una complicación interesante es que el ARN mensajero, codificado por el gen *mass1*, se encuentra en tan baja cantidad en el ratón, que es imperceptible”.

Inicialmente, Ptacek y sus colegas no podían detectar al gen con la técnica usual de crear una biblioteca de ADN complementario del ARN mensajero de la célula, y buscar en esa biblioteca. La escasez de ARN mensajero (ARNm) podría deberse a una serie de factores, dijo Ptacek. “Puede ser que la célula sólo necesite pequeñas cantidades de la proteína MASS1 o que ésta sea altamente estable y no necesite ser producida en grandes cantidades”, dijo. Otra teoría es que el ARNm de MASS1 pueda degradarse rápidamente o que sólo pueda estar presente durante el desarrollo embrionario del cerebro, para realizar las conexiones nerviosas del cerebro de forma apropiada.

Actualmente, los científicos están desarrollando anticuerpos contra la proteína MASS1 para utilizarlos en la búsqueda de su localización e interacciones con otras proteínas. Los científicos también han identificado al gen humano homólogo de *mass1*, dijo Ptacek. Además, están colaborando con otros científicos que han identificado una familia cuya epilepsia pareciera ser causada por una mutación en el mismo locus que el gen humano *mass1*. Los investigadores esperan poder determinar si el MASS1 humano es la causa de esta epilepsia.

“Creemos que el estudio de esta proteína nos brinda una oportunidad interesante para comprender un mecanismo de la epilepsia totalmente distinto”, dijo. “La proteína podría ser, potencialmente, un novedoso blanco terapéutico, dado que todas las medicaciones anticonvulsivas actuales actúan contra los canales iónicos. Y aunque estas medicaciones funcionan muy bien en distintos tipos de epilepsias, todavía hay muchos pacientes cuya epilepsia no responde a ellas”.