

28 DE AGOSTO DE 2000

Se ha identificado al primer gen del Síndrome Bardet Biedl

Investigadores han identificado una mutación génica que causa el síndrome de Bardet Biedl (BBS), un extraño trastorno genético que puede llevar al retraso mental.

"El BBS es un trastorno relativamente raro, pero tiene una interesante gama de características, que incluyen la obesidad, el retraso mental, polidactilia [dedos adicionales], anomalías genitales y retinitis pigmentosa, que puede llevar a la ceguera", dijo Val C. Sheffield del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Iowa. "Un motivo por el que estudiamos al BBS es que puede llevarnos a una mayor comprensión de la obesidad y otros trastornos comunes".

"Será interesante ver si este gen está implicado en algunos trastornos más comunes, tales como diabetes."

— Val C. Sheffield

El descubrimiento realizado por Anne M. Slavotinek y Leslie G. Biesecker, que se encuentran en los Institutos Nacionales de Investigación del Genoma Humano, Sheffield y sus colegas en la Universidad de Iowa y en varias otras instituciones, es publicado en el número de septiembre de 2000, de la revista *Nature Genetics*.

Lo particularmente interesante sobre el BBS, dijo Sheffield, es que surge a partir de defectos en por lo menos seis loci genéticos diferentes (regiones de cromosomas). "Cuando empezamos a estudiar al BBS, nuestra hipótesis era que se trataba de un trastorno autosómico recesivo, en un sólo locus", dijo Sheffield. "Habíamos encontrado una población endogámica de beduinos en Israel con BBS y mapeamos el gen en un locus del cromosoma humano dieciséis. Luego, identificamos a una segunda población de beduinos con la enfermedad, y encontramos que el gen afectado no mapeaba en la misma región. Esto nos dio la primera pista de que había heterogeneidad genética en las personas con BBS".

Sheffield y sus colegas primero centraron la puntería en el gen de BBS recientemente descubierto, llamado *MKKS*, debido a que Biesecker y sus

colegas habían establecido que causaba el síndrome de McKusick Kaufman (MKS) en una extensa población amish. "La única característica fenotípica compartida por las personas con BBS y MKS es la de los dígitos adicionales", dijo Sheffield. También existían evidencias de que pudiera haber un locus BBS en el cromosoma veinte, donde reside el gen *MKKS*. "Así que examinamos el gen *MKKS* para encontrar mutaciones en las familias con BBS, cuya enfermedad no presentara ninguna evidencia de estar relacionada con cualquiera de los otros loci conocidos", dijo.

El examen reveló que cuatro de las 34 personas con BBS tenían mutaciones en el gen *MKKS*. Importantemente, dijo Sheffield, las mutaciones en *MKKS* eran del tipo que anula totalmente la función del gen, lo que llevó a los científicos a suponer que MKS podría deberse a una forma dañada del gen *MKKS*, mientras que BBS es causada por una anulación completa del gen.

Según Sheffield, el descubrimiento del gen *MKKS* no funcional, en un grupo de personas relativamente pequeño con BBS, hace pensar que el gen es, en efecto, una causa del trastorno. "Se acercaba mucho a lo que esperábamos", dijo. "Uno podría esperar que la mayoría de las enfermedades en esas familias sean causadas por defectos en uno de los otros cinco loci. Esperábamos que sólo cerca del diez por ciento de los defectos de las familias estuvieran relacionados con el gen *MKKS*".

Según Sheffield, el descubrimiento de la función del *MKKS* en el BBS probablemente ayude a descubrir otros secretos de la enfermedad. "Estamos interesados en usar esto como pista, con la esperanza de encontrar a los otros genes del BBS", dijo. Según Sheffield, es probable que la proteína producida por el gen *MKKS* sea un componente común de una vía metabólica que se altera para producir la gran gama de anomalías que se observan en pacientes con BBS.

A pesar de que el producto de la proteína del gen *MKKS* sigue siendo desconocido, dijo, el gen tiene una secuencia similar a otros genes que producen chaperonas, proteínas que ayudan en el plegamiento apropiado de las proteínas recién sintetizadas.

El descubrimiento de la función *MKKS* en el BBS también podría llevar a la comprensión de otras enfermedades más comunes, dijo Sheffield. "Estamos intrigados porque estas familias con BBS tienen una alta incidencia de diabetes", dijo. "Así que será interesante ver si este gen está implicado en algunos de estos trastornos más comunes. A pesar de que es improbable, pienso que el estudio de la proteína *MKKS*, y de la proteína con la que interactúa, puede conducirnos a vías o a estructuras complejas que pueden desempeñar una función en enfermedades más comunes, tales como diabetes".