

Grupo de síntomas revela relación genética con un subtipo de autismo

Jessica Wright

Julio de 2014

sfari.org

CHD8, el gen que regula la estructura del ADN, es hasta ahora la cosa más cercana a un 'gen del autismo', sugiere un estudio publicado el 8 de julio de 2014 en el Journal [Cell](#), según reporte del [Simons Foundation Autism Research Initiative \(SFARI\)](#).

Todas las personas con mutaciones en este gen tienen el mismo conjunto de síntomas, que incluyen una cabeza grande, estreñimiento y rasgos faciales característicos; casi todos tienen autismo.

El autismo es notoriamente heterogéneo, quizás involucra mutaciones en cientos de genes. Generalmente, los investigadores empiezan estudiando personas con síntomas similares y trabajando hacia atrás para identificar las causas de esos síntomas. Pero ese enfoque no ha sido particularmente productivo.

"Hemos tratado por tanto tiempo de identificar subtipos de autismo basados en el comportamiento solamente y nos ha ido terrible en eso", dijo el investigador líder Raphael Bernier, profesor asociado de psiquiatría en la [Universidad de Washington](#), en Seattle.

El enfoque opuesto –que es empezar con personas que tengan mutaciones en el mismo gen y caracterizar sus síntomas- podría probar ser más útil para simplificar la complejidad del autismo.

Por ejemplo, identificar subtipos de autismo podría ayudar a los investigadores a desarrollar drogas ligadas a esa causa en particular, dice Evan Eichler, profesor de ciencias genómicas en la Universidad de Washington, quien encabezó el lado genético del estudio. "Yo pienso que lo más importante es que todos los [tipos de] autismos son creados de la misma forma", dice.

La primera relación que hicieron los investigadores del CHD8 con el autismo fue en 2012. Encontraron mutaciones en el gen en nueve personas con autismo pero no lo hallaron en ninguno de sus familiares que no tenían el síndrome. Entre el grupo de los jóvenes con autismo, más del doble de las personas tenían mutaciones espontáneas o de *novo* en el gen CHD8, al igual que en cualquier otro gen.

En el nuevo estudio los investigadores secuenciaron el CHD8 en 3 mil 730 niños con autismo o retraso en el desarrollo, y encontraron ocho mutaciones más en el gen. Ellos no vieron mutaciones en el gen en cerca de 9 mil controles.

Un equipo independiente liderado por Joseph Buxbaum en el [Icahn School of Medicine en Mount Sinai](#) en New York ha identificado otras siete mutaciones del CHD8 en individuos con autismo. Ese equipo todavía no ha publicado la data.

Genética de la vieja escuela

Con solo unas dos docenas de personas identificadas hasta ahora, las mutaciones en el CHD8 aparentan ser raras. Aún así, la relación del gen con el autismo es clara.

“La importancia de la mutación es bastante alta”, dijo Edwin Cook, profesor de psiquiatría de la Universidad de Illinois en Chicago, quien no ha estado involucrado en el estudio.

Para caracterizar los síntomas de las personas con mutaciones del CHD8, Barnier y sus colegas invitaron a ocho individuos con la mutación y sus familias para pasar dos días en la Universidad de Washington. Los investigadores combinaron sus observaciones de estas personas con reportes clínicos detallados sobre otros siete individuos a los que no les fue posible ir a la universidad.

De estos quince individuos, trece tienen un diagnóstico bien establecido de autismo. Las dos personas restantes son una mujer de 40 años que tiene un diagnóstico de discapacidad intelectual y ha sido institucionalizada desde que era niña; y un niño diagnosticado con discapacidad intelectual y déficit de atención con hiperactividad.

“Estos podrían ser casos de autismo que han sido pasados por alto”, dice Bernier, a quien no le fue posible diagnosticar a los participantes porque vivían fuera del país. Los adultos, en particular, podrían tener autismo y no estar diagnosticados porque había menos conciencia sobre este desorden cuando ellos eran niños, añade. Según Bernier, lo seguro es que si una persona tiene esta mutación va a haber un problema significativo, y en la mayoría de los casos va a ser autismo.

Otras personas son más circunspectas con respecto a la relación genética.

El alto porcentaje de autismo en personas con una mutación en el CHD8 es impactante. No obstante, Cook señala que nueve de las personas identificadas por los investigadores con mutaciones salieron de una base de datos de personas que se sabe que tienen autismo.

En cuanto a los síntomas, los participantes también compartían un gran parecido. La primera niña con la mutación en el estudio tiene rasgos faciales inusuales y el síntoma inequívoco de autismo, la falta de contacto visual –el tipo al que Bernier se refiere como “diagnóstico en el lobby”-. Los padres de la niña se quejaron de sus severos problemas gástricos y de que ella no dormía durante días.

Unos días después, Bernier conoció el segundo niño con la mutación. Este niño también tenía signos claros de autismo, severo estreñimiento y no podía dormir. Sus rasgos faciales se veían muy similares a los de la niña. “Podría ser su hermano”, indica Bernier.

Mientras más personas con la mutación venían, el equipo de Bernier se dio cuenta de que la mayoría de ellos tenía unos ojos anchos, orejas largas y una amplia frente y nariz. De los quince, doce tenían cabezas agrandadas, doce tenían problemas gastrointestinales (nueve tenían específicamente constipación) y diez tenían problemas para dormir.

Muchos desórdenes cerebrales, en los que solo un gen está alterado, relacionados con el autismo se caracterizan por discapacidad intelectual, pero casi la mitad de los individuos con mutación en el CHD8 tiene cocientes intelectuales en el rango normal.

“El subgrupo tiene un fenotipo [rasgo o características observables en un organismo] claro”, dice Thomas Frazier, director del [Center for Autism en Cleveland Clinic Children](#), quien no estuvo involucrado en el estudio. Los clínicos podrían ser capaces de identificar personas con este subtipo de autismo basándose en estos rasgos, afirma.

Para estudiar las mutaciones más detalladamente los investigadores bloquearon la expresión del gen en embriones de pez cebra. El pez terminó con ojos grandes y le tomó muchas más horas que a los peces de control mover una bolita fluorescente por su tracto digestivo. El pez mutante también tiene aproximadamente la mitad de la cantidad de neuronas que tienen los peces de control cubriendo sus intestinos.

Estas observaciones están en línea con la alta prevalencia de problemas digestivos entre las personas con una mutación en el CHD8. “Esto me dice inmediato que no es una cosa rara que pasó en 15 personas”, dice Frazier. “Esto es un fenómeno biológico real y deberíamos prestarle atención”.

Los investigadores están buscando a más personas con mutaciones en el gen CHD8. Eichler y su equipo tienen acceso a secuenciaciones de 15 mil personas de todo el mundo que tienen autismo o alguna otra discapacidad del desarrollo. Ellos tienen información clínica de estas personas y permiso para contactarlos a ellos y sus familias –una ventaja rara en estudios genéticos a gran escala-.

“El demonio está en los detalles y ahí es donde deberíamos estar –en las trincheras y realmente trabajando con las familias-”, dice Eichler.