

Hallan la causa genética de la malformación cerebral más frecuente en recién nacidos

Tras casi una década de trabajo y una búsqueda casi detectivesca de casos por todo el mundo, un consorcio internacional de médicos y científicos ha identificado una causa genética de la malformación del sistema nervioso más común en recién nacidos, el mielomeningocele.

Esta dolencia es la forma más grave de espina bífida, un conjunto de defectos congénitos en el sistema nervioso que requiere cirugía y que causan discapacidad de por vida, indica un trabajo de El País de España.

En 1980, el pediatra Richard Smithers y la obstetra Elizabeth Hibbard, que trabajó durante años en maternidades para personas de bajos ingresos donde eran frecuentes las malformaciones congénitas, descubrieron que una vitamina podía reducir drásticamente los casos de defectos del tubo neural, la estructura fetal de la que surge el cerebro y el sistema nervioso central.

Era el ácido fólico, un compuesto recomendado desde entonces para todas las embarazadas. A pesar del histórico hallazgo de estos dos británicos, la falta de suplementos vitamínicos o la escasa adherencia de las madres hace que sigan naciendo miles de bebés con espina bífida en todo el mundo, sobre todo en países en desarrollo, pero también en países ricos. Esto se debe en parte porque no todos los casos responden a los suplementos de ácido fólico.

“Cuando a una familia le dicen que va a tener un bebé con espina bífida, la causa exacta no se sabe”, explica Carmen Gil, presidenta de la federación española de pacientes con espina bífida.

Los afectados sufren de por vida infecciones recurrentes, insuficiencia renal, falta de visión por la hidrocefalia y secuelas cognitivas irreversibles. “Las familias comentan con mucha pena que han cuidado la alimentación y todo el embarazo, y que a pesar de todo el bebé tiene este problema. Y hablamos de la malformación más grave conocida que es compatible con la vida.

Este estudio puede ayudar a que la gente sepa más sobre esta

dolencia e incluso que con el tiempo a lo mejor se pueda avanzar en la prevención”, añade. Las principales reivindicaciones de este colectivo es que se les reconozca el derecho a la jubilación anticipada y la gratuidad de los medicamentos que necesitan.

Se piensa que en el **70 por ciento de los casos se debe a causas genéticas y que probablemente también hay factores medioambientales que influyen.** En 2015 se creó un consorcio internacional para secuenciar el genoma de 715 “tríos” afectados por el mielomeningocele, los dos progenitores y el hijo afectado.

El estudio ha recopilado y **analizado muestras genéticas de pacientes en Estados Unidos, Canadá, México, Brasil, Egipto, Nigeria, Italia, Pakistán y Georgia.** En muchos de los casos se sabía si las madres habían tomado ácido fólico durante el embarazo. **El trabajo ha identificado una mutación genética en seis pacientes que multiplica por 23 el riesgo de malformaciones.** Algunos de ellos heredaron de sus padres la mutación y otros la desarrollaron de forma espontánea durante la gestación.

Segunda fase de estudio

En una **segunda fase de estudio, los científicos han analizado otra base de datos genéticos** con datos de más de mil 522 personas que tienen la **mutación identificada,** denominada **deleción 22q11.2.** Esta variante genética provoca **problemas de corazón y otros órganos.** El análisis de esta base de datos identificó nueve pacientes con esta mutación, uno de ellos en Madrid.

El estudio, publicado recientemente en Science, referente de la mejor ciencia mundial, calcula que **las personas portadoras tienen hasta 15 veces más riesgo de sufrir malformaciones del sistema nervioso.** Este síndrome genético ocurre en uno de cada 992 embarazos y uno de cada 2.148 nacimientos, resalta el trabajo, firmado por 63 autores de 10 países, incluido Sixto García-Miñaur, especialista en genética clínica del Hospital La Paz de Madrid, recientemente jubilado.

La deleción detectada, también conocida como **síndrome de DiGeorge,** afecta a **decenas de genes.** Los investigadores realizaron una nueva tanda de experimentos en ratones para investigar el efecto en el sistema nervioso de la desactivación de diferentes genes involucrados.

Sus resultados **apuntan a que la causa probable de las terribles malformaciones está en el gen CRKL**, involucrado en muchos procesos de comunicación entre células y fundamental en el correcto desarrollo del embrión. Los investigadores han mostrado en ratones que el ácido fólico disminuye la gravedad de las lesiones congénitas, pero no las elimina por completo. Hay casos que son resistentes a este aporte, lo que se asemeja a lo que sucede en humanos.

Donna M. McDonald-McGinn, genetista médica del Hospital Infantil de Filadelfia (Estados Unidos) y coautora del estudio, explica su relevancia y potencial terapéutico. **“Este estudio abre una ventana sin igual para comprender muchos defectos congénitos comunes, diferencias en el desarrollo y enfermedades psiquiátricas, ya que es el síndrome de microdelección más frecuente”**, explica.

“Además, la delección del cromosoma 22q11.2 es la causa más común de anomalías palatales sindrómicas y esquizofrenia, y la segunda causa más común de cardiopatías congénitas y retraso en el desarrollo después del síndrome de Down. Proporcionar una visión sobre la etiología de características asociadas menos frecuentes, como la mielomeningocele es igualmente importante, ya que una vez que podemos identificar genes de desarrollo esenciales como CRKL podemos comenzar a considerar terapias dirigidas, así como posibles modificadores ambientales, como el ácido fólico y los defectos del tubo neural”, añade.

Encarna Guillén, presidenta de la Asociación Española de Genética Humana y pediatra del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, resalta la importancia de este estudio. **“Hasta ahora sabíamos que las causas de esta dolencia eran tanto genéticas como ambientales. Poder desentrañar el peso de cada uno de esos factores es un camino que hay que explorar**.”

De hecho, la delección detectada, que es **la falta de parte del cromosoma 22, es una de las más frecuentes que se conocen**. Es muy interesante que demuestren que el ácido fólico puede contrarrestar los efectos de la delección, lo que hace incluso más importante aún que las futuras madres sigan las recomendaciones de tomar la dosis adecuada de ácido fólico, incluso abre la posibilidad de revisar los criterios para incluir a las madres que tengan esta delección para hacer aún más hincapié en que tomen este suplemento”, resalta.

Lluís Montoliu, biólogo molecular del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), valora el nuevo estudio. **“Sin duda, los resultados son interesantes en investigación básica**

y apuntan a que la deleción de esta región del cromosoma 22 está de alguna manera implicada en la aparición de mielomeningocele”.

Pero el experto en enfermedades raras y edición genética recuerda también que esta nueva mutación no determina que alguien vaya a sufrir esta enfermedad. Hay muchas personas que la tienen y no desarrollan la dolencia y otras que no la tienen y aun así sufren espina bífida, lo que vuelve a poner de relieve que esta es una enfermedad con muchos factores genéticos y ambientales que aún quedan por identificar.

Con información de El País