

Identifican posibles dianas terapéuticas para controlar la epilepsia

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes. Los científicos han sabido durante mucho tiempo que la genética desempeña un importante papel en el riesgo de padecer epilepsia, pero identificar todos los factores genéticos específicos ha sido complicado. Ahora, el estudio más grande y diverso realizado hasta la fecha sobre los factores genéticos de la epilepsia ha identificado nuevos posibles objetivos para su tratamiento, tanto comunes, como específicos a distintos subtipos de la enfermedad.

Los hallazgos se han publicado en Nature Neuroscience y señalan factores relacionados con la comunicación y actividad de las neuronas, lo que sugiere posibles blancos para nuevas terapias. En el futuro, los resultados también podrían ayudar a los médicos a personalizar los tratamientos según el genoma de cada paciente. Estudios anteriores se habían centrado en uno o unos pocos genes a la vez. Además, la epilepsia tiene varios subtipos, y aunque se ha vinculado un grupo llamado encefalopatías del desarrollo a varios genes, otras formas de la enfermedad no están tan bien comprendidas.

Este nuevo estudio realizado por el grupo Epi25 Collaborative, compuesto por más de 200 investigadores de todo el mundo, busca desentrañar la base genética de la epilepsia, se basa en investigaciones previas del grupo y ahora incluye datos de más de 54.000 personas, casi el doble de lo que se había analizado en estudios anteriores.

Los investigadores, liderados por Benjamin Neale del Instituto Broad del MIT y Harvard, y Samuel Berkovic de la Universidad de Melbourne, utilizaron una técnica llamada secuenciación del exoma completo para examinar todos los genes en la región codificadora de proteínas del genoma. “Para un trastorno tan complejo y heterogéneo como la epilepsia, queríamos examinar una muestra lo más amplia posible en términos de variación genética”, ha explicado Siwei Chen, el autor principal del estudio.

Mejorar el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia

Desde 2014, Epi25 ha recopilado información de pacientes con diferentes tipos de epilepsia, que incluyen tanto formas graves

conocidas como encefalopatías epilépticas del desarrollo, como formas más comunes y leves como la epilepsia generalizada genética y la epilepsia focal no adquirida (NAFE). Para identificar los genes que más contribuyen a estos subtipos, los autores buscaron en los exomas de los participantes variantes genéticas extremadamente raras, o URVs (por sus siglas en inglés), mutaciones que ocurren en menos de una persona por cada 10.000.

Si estas variantes son más comunes en personas con epilepsia que en personas sin la enfermedad, o en un tipo de epilepsia en comparación con otro, es más probable que estén relacionadas con el desarrollo de la enfermedad. Dado que estas variantes son tan raras y los científicos querían abarcar múltiples tipos de epilepsia, los investigadores analizaron ADN de personas de diversas partes del mundo y de distintas ascendencias genéticas para obtener señales significativas. El estudio incluyó a 21.000 pacientes con epilepsia y a 33.000 personas que actuaron como grupo de control.

Los exomas revelaron asociaciones entre el riesgo de enfermedad y varios genes involucrados en la transmisión de señales entre neuronas, especialmente genes relacionados con los complejos de proteínas de canales iónicos, como los receptores del neurotransmisor GABA-A. Aunque esta tendencia se observó en todos los subtipos, las variantes específicas que contribuían a las mutaciones en los canales iónicos variaban en cada subtipo.

“Estos conocimientos genéticos proporcionan puntos de partida para desentrañar la biología de las epilepsias, lo que debería ayudar a impulsar avances adaptados a subtipos en su diagnóstico y tratamiento”.

Para afinar su enfoque en rutas celulares específicas, los investigadores agruparon los datos de genes con funciones similares o que codifican partes del mismo complejo proteico. Por ejemplo, en los pacientes con NAFE se encontró una fuerte señal en el gen *DEPDC5*, que codifica una parte del complejo proteico *GATOR1*, fundamental para la función cerebral. Al combinar estos datos con los de otros dos genes que codifican el resto del complejo *GATOR1*, la señal se intensificó, lo que indica que este complejo podría estar muy implicado en un mecanismo clave para el desarrollo de NAFE.

A largo plazo, estos hallazgos podrían permitir a los médicos adaptar las estrategias de tratamiento en función del genotipo del paciente, o clasificar a los pacientes según los efectos biológicos de variantes específicas. Además, los investigadores sugieren que los resultados podrían mejorar las pruebas

genéticas para la epilepsia y brindar una comprensión más clara de cómo la variación genética contribuye a la enfermedad.

“Estos conocimientos genéticos proporcionan puntos de partida basados en datos para desentrañar la biología de las epilepsias», afirmó Neale, «lo que a su vez debería ayudar a impulsar futuros avances adaptados a subtipos en el diagnóstico y el tratamiento”. Los datos resumidos del estudio están disponibles en el navegador interactivo Epi25 WES, alojado por el Instituto Broad, lo que permite a los clínicos acceder fácilmente a las variantes observadas en sus pacientes y facilita los esfuerzos clínicos y de investigación en estudios posteriores.

Con información de 800Noticias