

Una nueva estrategia de medicina genómica mejora el diagnóstico de las leucodistrofias



CIBER | lunes, 10 de enero de 2022

Las leucodistrofias son un grupo heterogéneo de enfermedades raras de origen genético que afectan a la mielina, la sustancia blanca del cerebro. Hasta el momento, se han identificado más de 100 genes causantes de estas patologías. Con las aproximaciones actuales, se obtiene el diagnóstico molecular solo en la mitad de los pacientes. Una nueva estrategia de medicina genómica ha mejorado la tasa diagnóstica, ha permitido descubrir nuevos genes causantes de estas enfermedades y ha ampliado los cuadros clínicos descritos.

El estudio, en el que han participado departamentos de neurología pediátricos y de adultos de diversos hospitales terciarios españoles, ha sido liderado por Aurora Pujol, médico genetista y profesora ICREA en el Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

La estrategia utilizada combina el análisis de exomas y genomas mediante un algoritmo computacional que utiliza los datos clínicos de los pacientes para generar redes de interactomas (las interacciones moleculares entre las proteínas) y priorizar variantes. También realiza estudios funcionales en células derivadas de los pacientes para confirmar variantes de significado incierto. Además, intervienen los neurólogos

en todo el proceso, desde la descripción exhaustiva del caso a la selección de variantes.

“El trabajo en equipo multidisciplinar es necesario para llegar al éxito en la mayoría de los casos y somos afortunados de contar con los excelentes servicios de secuenciación del Centro Nacional de Análisis Genómicos (CNAG)”, comenta la Dra. Pujol.

Los autores de este trabajo, publicado en la revista *Neurology*, han realizado un análisis de 126 pacientes con leucodistrofias de diferentes edades que no habían sido diagnosticados con los estudios clínicos y moleculares actuales, incluyendo paneles de genes NGS o exomas clínicos, y han alcanzado una tasa diagnóstica del 72%. Además, han identificado nuevos fenotipos, 9 nuevos genes causantes de leucodistrofias y varios genes mutados que contribuyen al cuadro clínico en 5 familias.

Este estudio confirma la gran heterogeneidad genética de las leucodistrofias, con 57 genes identificados en los 91 casos diagnosticados. Además, muchos de estos genes no están asociados con el concepto clásico de las leucodistrofias, por lo que no estaban incluidos en los paneles NGS que se utilizan actualmente para su diagnóstico.

“Con nuestro análisis, hemos conseguido llegar al diagnóstico en seis meses de media, un gran avance en comparación con la odisea diagnóstica previa de estos casos, que se alargaba una media de 10 años. Mas allá de permitir el consejo genético de estas familias, el diagnóstico molecular ha mejorado el manejo clínico del 32% de los pacientes. En algunos casos, hemos podido incluso empezar a testar opciones terapéuticas” destaca Pujol.

“Además –continúa–, hemos ampliado el conocimiento científico sobre funciones básicas del cerebro al poder identificar la causa genética de nuevos síndromes no descritos hasta la fecha. Por todo ello, proponemos un cambio de paradigma diagnóstico para aplicar el exoma completo (WES), o mejor la secuenciación del genoma (WGS) como test de elección con mejor relación coste/eficiencia en la mayoría de los casos de leucodistrofia”.

Este estudio ha sido financiado por el programa URD-Cat, el CIBERER, La Marató de TV3, el Instituto de Salud Carlos III, Fundación Hesperia y el CNAG. Además, cuenta con la colaboración de la Asociación Española contra la Leucodistrofias (ALE-ELA España). Han participado los investigadores del CIBERER Luis Pérez Jurado y Rafael Artuch, así como los miembros de grupos clínicos vinculados al CIBERER Mireia del Toro, Alfons Macaya y Luis González Gutiérrez-Solana, además de Adolfo López de Munain (Hospital de Donostia y CIBERNED) y Sergio Aguilera (Complejo Hospitalario de Navarra), entre otros.

Sobre las leucodistrofias

Las leucodistrofias son un grupo de trastornos genéticos raros que afectan el sistema nervioso central, con daño en la sustancia blanca (o mielina) del cerebro. Se conocen más de 100 tipos de leucodistrofias, con una prevalencia de 1 de cada 7.000 nacimientos. En algunos tipos, los afectados presentan cuadros clínicos en el nacimiento, mientras que otros pueden no causar síntomas hasta que el niño comienza a caminar, y otros afectan principalmente a los adultos. Son enfermedades progresivas y frecuentemente letales o severamente incapacitantes.