

HAY HALLAZGOS DISCORDANTES, PERO LOS ÚLTIMOS ANÁLISIS HAN LOCALIZADO VARIOS 'LOCUS' IMPLICADOS

## El estudio genético de la narcolepsia comienza a ver luz en la complejidad

Genes y narcolepsia componen una pareja real pero difícil de explicar. Rosa Peraita lleva décadas estudiando la enfermedad y, aunque admite que hay hallazgos discordantes, es optimista. Un estudio genómico europeo en el que participan centros españoles y el análisis de una familia con once miembros afectados prometen un paso científico al frente.

José A. Plaza - Lunes, 17 de Mayo de 2010

La genética de la narcolepsia es una gran desconocida. La enfermedad, que se presenta en un 95 por ciento de casos en forma esporádica, tiene en el 5 por ciento de casos familiares un gran vacío de conocimiento.

Cuando en 1986 el japonés Yutaka Honda descubrió la relación entre la enfermedad y el sistema HLA, el estudio de la narcolepsia dio un vuelco. A cuentagotas, han ido apareciendo novedades sobre su raíz genética y, en este proceso, el español Luis de Lecea escribió desde La Jolla, en California, su nombre con mayúsculas. A finales de los años 90 descubrió que el sistema hipocretinérgico está implicado en la patología. El modelo animal, como siempre, ayuda: la Universidad de Stanford cuenta desde hace décadas con una colonia de perros narcolépticos, en los que, entre otros hallazgos, se descubrió, meses después del hito de Lecea, una mutación en el gen precursor de la hipocretina. Posteriormente esta misma mutación se halló en un niño de nueve años, pero "hoy día este paralelismo animal-humano se ve más como una casualidad", afirma Rosa Peraita. Aún hay más sombras que luces.

Peraita lleva más de 30 años investigando la narcolepsia. Como coordinadora de la Unidad del Sueño en el Hospital Gregorio Marañón, en Madrid, el pasado viernes ofreció una conferencia sobre la genética de la narcolepsia en el Instituto de Investigaciones Biomédicas. Según ha explicado a Diario Médico, el 99 por ciento de los casos esporádicos tienen HLA positivo, algo que no sucede en los casos familiares: "Además de la genética hay factores ambientales que aún no conocemos". Estrés y enfermedades infecciosas podrían precipitar la enfermedad.

Se ha llegado a pensar que la narcolepsia esporádica y la familiar son diferentes en términos genéticos, aunque el fenotipo y sintomatología sean iguales. Peraita destaca dos trabajos, publicados en los últimos meses, que han arrojado luz en este sentido.

El primero, realizado por Emmanuel Mignot, de la Universidad de Stanford, se publicó en *Nature Genetics* (DOI:10.1038/ng.372) y señala el *locus* alfa del receptor de células T, el mayor receptor del complejo HLA, como implicado en la enfermedad. El segundo, llevado a cabo por Mehdi Tafti, del Centro de Genómica Integral de la Universidad de Lausana, en Suiza, apuntaba en *Journal of Clinical Investigation* (*J Clin Invest* 2010; 120(3): 713-719) hacia la proteína Trib2 como disparadora de la narcolepsia y corroboraba su origen autoinmune.

Los datos van llegando. El Hospital Gregorio Marañón participa en la actualidad, junto al Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid, el Clínico de Barcelona y La Fe de Valencia, en un estudio europeo de asociación genómica global (GWAS) para desentrañar la genómica de la narcolepsia. Los datos aún no pueden revelarse porque se acaban de enviar para su publicación en *Nature Genetics*.

## UNA FAMILIA QUE PROMETE

Peraita ha encontrado una familia española, cuya genética está siendo estudiada en Suiza por Mehdi Tafti, con once miembros afectados de narcolepsia-cataplejía. Asegura que "será una familia muy informativa, única en el mundo, que permitirá grandes estudios de ligamiento". Cuenta con una rama de gemelos dizigóticos afectados, HLA negativos e hipocretin-deficientes, al igual que algunos de sus hijos, aunque los primos son HLA positivos. Son pocos los casos de familias estudiadas, y nunca tan amplias. En 2001 se publicó el caso de una familia francesa con cuatro miembros afectados, en la que se observó una alteración en el cromosoma 21 que no se ha replicado en ningún otro estudio. En esa misma época también se publicó el caso de ocho familias japonesas

con dos miembros afectados, en los que se vio una mutación en cromosoma 4. "Todo es bastante discordante", admite Peraita.

## EL VÍNCULO CON LA OBESIDAD Y LA DM2

Una de las vías de estudio más interesantes trabaja sobre un posible vínculo entre la narcolepsia-cataplejía y la obesidad y la DM2. El japonés Honda ya observó una mayor prevalencia de ambas patologías hace años, y Peraita ha confirmado estos datos en la serie de pacientes estudiados en el Gregorio Marañón. En los últimos años parece demostrada la relación con la obesidad, aunque el vínculo con la DM2 "aún requiere de confirmación". La investigadora explica que la conexión entre estas enfermedades "tiene sentido, porque las hipocretinas son fundamentales no sólo para estar despierto, sino para controlar el apetito y la saciedad". Por ello, cree que estudiar los aspectos metabólicos de la narcolepsia aumentará el conocimiento sobre una enfermedad que está infradiagnosticada y que, en ocasiones, se confunde con la esquizofrenia y la epilepsia.