

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la EM apuntan cada vez con más fuerza a que además de un factor ambiental existe una base genética que conlleva a una mayor predisposición para padecerla en determinados individuos. En estudios previos realizados en familias se ha encontrado un ligero aumento del riesgo de padecerla para familiares respecto a la población general, que es mayor cuanto más cercano sea el parentesco al afectado.

Además se ha visto que no existe un patrón de herencia simple autosómico, ligado al cromosoma X, o de herencia mitocondrial, sino que éste debe ser complejo, afectando a varios genes independientes (herencia poligénica). Cuando se han estudiado la concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos se ha encontrado que ésta es en torno al 25-30%, frente a una concordancia del 3% en el caso de los gemelos dicigóticos.

También han ayudado a fortalecer la existencia de una patogenia genética en la enfermedad la demostración en diversos estudios de que los hijos adoptados por pacientes no tienen una mayor predisposición a padecer EM que la población general. Por otro lado se ha encontrado que cuando ambos padres presentan EM la frecuencia de desarrollo de la enfermedad en los hijos es también mayor que cuando solo uno de los padres es el afectado, lo que lleva a deducir que el riesgo de padecerla es heredado de ambos progenitores.

Gracias a las sofisticadas nuevas técnicas utilizadas en genética molecular se está consiguiendo avanzar en el complejo conocimiento de las anomalías implicadas en el desarrollo de esta enfermedad, lo cual es un paso previo fundamental para avanzar en el desarrollo de futuras terapias de la misma. Fundamentalmente se están empleando dos tipos de estrategias para tratar de identificar los distintos genes involucrados en su patogenia, éstas son los estudios de ligamiento mediante el análisis completo del genoma, y los estudios de asociación de genes candidatos con la EM.

Recientemente, en la revista *Journal of Neuroimmunology* se han publicado los primeros resultados del proyecto internacional GAMES (*Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in Europeans*), dirigido por el Prof. Alastair Compston, de la Universidad de Cambridge, y en el cual participan Alemania, Australia, Bélgica, España, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, países nórdicos, Polonia, Portugal, Turquía, y también de modo particular Cerdeña (región que ofrece unas peculiaridades especiales). En España el estudio ha sido coordinado por el los Dres. Villoslada y Comabella, y en el hemos participado diversos neurólogos y genetistas de varios hospitales.

El proyecto GAMES tiene como objetivo el estudio de factores genéticos relacionados con la esclerosis múltiple, e intenta estudiar el genoma completo de miles de pacientes de origen europeo mediante una combinación de estrategias (asociación, transmisión de desequilibrio de ligamiento o análisis de ligamiento). Se ha conseguido estudiar a 5000 pacientes y se han analizado cerca de 6000 microsatélites del genoma (lo cual supone un esfuerzo notablemente superior a los estudios realizados hasta el momento para otras enfermedades genéticas), de este modo se ha rastreado a gran escala y de forma exhaustiva por todo el genoma qué zonas tienen vinculación con la EM.

En la parte desarrollada por el grupo español se han estudiado 400 pacientes y 600 controles sanos, y se han conseguido identificar 191 marcadores asociados a EM, localizados en 35 regiones de 20 cromosomas. De estas 35 regiones, ya habían sido previamente vinculadas con la enfermedad 14 de ellas. Como dato destacado los estudios preliminares confirman que existen aproximadamente diez regiones del genoma que están asociadas con la esclerosis múltiple; se trata de una fase de screening, ahora será necesario estudiar con detalle estas regiones para identificar los genes responsables de la predisposición a padecer la enfermedad.

A raíz de la publicación de estos resultados se va a hacer un esfuerzo internacional dirigido por un grupo americano y europeo para estudiar la evolución del genoma humano de generación en generación y conocer cómo se distribuye la enfermedad en las diferentes poblaciones. Esto implicará estudiar miles de pacientes y cientos de miles de marcadores en el genoma dentro del proyecto internacional HapMap “mapa del haplotipo” (que permitirá hacer mucho más efectiva y comprensiva la búsqueda de regiones del genoma con genes que afectan a las enfermedades empleando mucho menor tiempo y trabajo).

Miguel Angel Gamero García

NeurólogoUnidad de Esclerosis Múltiple

Hospital Universitario Virgen Macarena