

Las diferencias genéticas pueden predecir qué pacientes responderán mejor al tratamiento con Interferón

La esclerosis múltiple tiene una prevalencia en España en torno a 60 pacientes por cada 100.000 habitantes. Su incidencia mundial predomina en zonas geográficas alejadas del trópico (si bien hay excepciones), y también es algo mayor entre los familiares de los pacientes.

Por los estudios en gemelos se ha encontrado que existe en gemelos monocigóticos un 25% de posibilidad de que el otro desarrolle la enfermedad si uno la tiene, frente a un 2-5% en los no monocigóticos. En cualquier caso, el riesgo en familiares de primer grado no llega a superar el 5%, siendo menor para los hermanos e hijos varones que cuando son de sexo femenino. En más de un 80% de pacientes no se conocen familiares de primer grado con esclerosis múltiple. Por tanto no se trata de una enfermedad que sea directamente heredada.

Pero la genética en el caso de la esclerosis múltiple, además de la implicación previamente mencionada, puede ser una pieza clave para predecir la respuesta que va a tener un paciente al tratamiento con interferon según estudios recientemente realizados. Hoy en día están aprobados tres interferones beta para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple remitente-recidivante.

Así, en un estudio realizado por un grupo de investigadores de California, cuyos resultados fueron presentados en Archives of Neurology, sobre una población de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante de una zona geográfica con población bastante homogénea del sur de Europa, se encontraron variaciones genéticas que diferenciaban a pacientes respondedores frente a no respondedores a tratamiento con interferón.

De este estudio formaron parte pacientes que habían presentado al menos dos brotes antes de comenzar el tratamiento con interferon beta, y se realizó un seguimiento durante dos años una vez hubieron iniciado el tratamiento. Se consideraron como respondedores aquellos que no tuvieron brotes ni aumento en la escala de discapacidad EDSS, mientras que los que tuvieron al menos 2 brotes durante el seguimiento, o incrementaron su puntuación en la EDSS en un punto o más se consideraron como no respondedores.

El estudio del genoma se realizó empleando una avanzada tecnología que utiliza los denominados "gene chip", que permite analizar múltiples variaciones genéticas, con objeto de estudiar tanto en el pool total como en genes individuales diferencias en el material genético de los respondedores frente al de los no respondedores.

Estas diferencias genéticas entre los pacientes con buena respuesta al tratamiento y aquellos que no responden, proporcionan información interesante acerca de como actúa el interferón. Dentro de los tipos más frecuentes de variaciones en el material genético, denominados SNPs (del inglés single nucleotide polymorphisms), se han encontrado que afectaban a genes implicados en la transducción de señales nerviosas, así como a otros implicados en el crecimiento y reparación del tejido nervioso. También otras variaciones se vieron sobre genes que regulan el funcionamiento del ataque inmunológico hacia el sistema nervioso.

Estos resultados, si son confirmados por estudios posteriores suponen un gran avance mediante el cual podemos valernos de la información genética para poder predecir si un paciente será un buen respondedor o no a las terapias para la Esclerosis Múltiple, permitiendo servir de guía para tomar decisiones de actuación.

ESTUDIOS GENÉTICOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De investigaciones previas se deduce que la Esclerosis Múltiple ocurre en individuos cuyos genes les hacen susceptibles para desarrollar la enfermedad, y que algunos genes contribuyen a la susceptibilidad para su desarrollo. Pero además de que el riesgo de presentar esta enfermedad esté favorecido por los genes que una persona hereda, debe haber necesariamente un factor ambiental que sea la pieza que permita iniciar este proceso autoinmune en las personas predispuestas.

Con el desarrollo de la ciencia se han ido desarrollando las herramientas que permiten localizar las alteraciones genéticas que hacen a una persona susceptible a determinadas enfermedades. Inicialmente estos avances permitieron detectar el fallo genético que llevaba a algunas enfermedades cuyo defecto se localizaba en un gen único. El caso de la Esclerosis Múltiple es más complicado por lo previamente expuesto (es preciso para su desarrollo una desafortunada combinación de numerosos genes).

Sin embargo, los avances en genética molecular, y la identificación de múltiples familias en las cuales varios miembros padecen la enfermedad permiten ir avanzando en la investigación acerca de los genes que confieren susceptibilidad para desarrollar Esclerosis Múltiple.

En un estudio que se publicó en Journal of Neuroimmunology, llevado a cabo por investigadores de más de 15 países de Europa, que se denominó Grupo colaborativo GAMES (Genetic Analysis of Multiple Sclerosis in Europeans) fueron identificados dos genes, uno que codificaba una proteína involucrada en la reparación de la mielina, y otro en regular la actividad de los linfocitos B (células sanguíneas productoras de anticuerpos, que pueden afectar al curso de la enfermedad)

Se han encontrado también nuevas variaciones genéticas que muestran una alta asociación con la esclerosis múltiple. Se localizan en los genes que controlan la función de proteínas mensajeras, llamadas citocinas, encargadas de regular la inmunidad celular. Dichas variaciones afectan a un receptor de la interleucina 7 y otro de la interleucina 2. Precisamente, en la actualidad se está probando la utilidad frente a la esclerosis múltiple de un anticuerpo monoclonal denominado daclizumab, cuya diana es el receptor de la interleucina 2.

Actualmente se están desarrollando también estudios que comparan genéticamente tanto poblaciones sanas frente a pacientes con esclerosis múltiple, como grupos étnicos con baja susceptibilidad para desarrollar esclerosis múltiple (como los afro-americanos) frente a otros con alta susceptibilidad (como los provenientes de Europa del Norte), buscando aspectos comunes y diferenciales que permitan localizar regiones cromosómicas que contengan genes implicados en la enfermedad.

Hay un gran número de familias de todo el mundo que han accedido a participar en estudios genéticos. Estos estudios se realizan extrayendo el ADN de las células blancas presentes en la sangre. En estos grupos se están tratando de localizar patrones genéticos que sean consistentemente heredados por personas con esclerosis múltiple. Cuando uno de estos marcadores es identificado, la atención se focaliza en dicha área, buscando en la proximidad de la misma otras alteraciones.

Por tanto, no cabe duda de que los estudios genéticos van cobrando un papel muy destacado y tienen varias implicaciones respecto a la esclerosis múltiple, ya que no solo proporcionan información clave sobre la causa de la enfermedad y por lo tanto acerca de como prevenirla, sino también los genes que presentan asociación con la enfermedad pueden servir como dianas para el desarrollo de nuevas terapias. Si se llega a identificar a las personas que tienen una fuerte predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad, podremos intervenir desde el principio

de la misma, o incluso antes de que llegue a aparecer.

Autor: Dr. Miguel Angel Gamero García - Neurólogo - Hospital Virgen Macarena. Sevilla