

Estudios moleculares en el autismo

Fabio Salamanca-Gómez

El autismo se presenta habitualmente durante los tres primeros años de edad, se caracteriza por compromiso de la interacción social con falla de contacto visual, expresión facial y gesticular, fallas en la comunicación oral, con dificultades para iniciar o mantener una conversación, intereses restringidos a un tópico o actividad y comportamientos repetitivos con rutinas o rituales sin propósito. El desorden tiene graves consecuencias para los pacientes y sus familiares.

Se estima que se presenta con una frecuencia de 1 a 2 en 1,000 recién nacidos y es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción de 3 a 1. Cerca de la cuarta o quinta parte de los casos puede asociarse con alguna patología médica, siendo las asociaciones más comunes con el síndrome del cromosoma X frágil y con la esclerosis tuberosa.

El componente genético de la entidad se ha demostrado por estudios familiares en los cuales se ha encontrado una prevalencia de 4 a 10 por ciento entre los pacientes, y por estudios en gemelos, en los cuales la concordancia entre gemelos monocigotos es cercana al 60 por ciento.

Algunos agentes ambientales son factores de riesgo para que se presente esta patología cuando existe exposición materna durante el embarazo. Tal ocurre, por ejemplo, con el virus de la rubéola, el etanol y el ácido valproico.

Pero solo hasta hace pocos años se ha establecido una relación de extraordinaria importancia con un agente teratogénico: la talidomida.¹ Cerca del cinco por ciento de las víctimas de talidomida también tienen autismo. Como la presencia de los defectos al nacimiento depende de la edad gestacional

en la que el agente teratogénico induce el daño, en el caso de la talidomida, las alteraciones en el pulgar se producen en el día 22 después de la concepción, las malformaciones en brazos y piernas entre los días 25 y 35 y las alteraciones en los pabellones auriculares entre los días 20 y 33.

Lo que llamó poderosamente la atención de Rodier y cols.² fue que las víctimas de talidomida que presentaban autismo tenían anomalías de los pabellones auriculares pero no de sus extremidades, lo que indicaba que el daño había sido inducido muy temprano durante el embarazo, entre los días 20 y 24, cuando todavía muchas mujeres desconocen que están embarazadas.

Intrigados por este hecho y por el conocimiento de que las neuronas motoras de los nervios craneales se desarrollan a esta misma edad gestacional, Rodier y cols.² se dieron a la tarea de investigar los núcleos de la protuberancia en las personas con autismo e hicieron hallazgos sorprendentes: el tallo cerebral tiene un espesor menor en estos pacientes, el núcleo facial es de menor tamaño y no tienen el núcleo de la oliva superior.

Lo extraordinario del hallazgo radica en que los ratones transgénicos "Knockout" que han perdido el gen *Hoxa 1*, que juega un papel preponderante en el desarrollo del tallo cerebral, presentan hallazgos muy similares a los encontrados en pacientes autistas.

Los investigadores estudiaron el gen *Hoxa 1*, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 7(p15-p14.2), en pacientes autistas y encontraron que una variante alélica de este gen se encuentra en el 40 por ciento de los autistas y sólo en el 20 por ciento de quienes no tienen autismo.

* Académico titular.

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020.

Muy recientes estudios de ligamento han encontrado evidencia de la presencia de genes de susceptibilidad para el autismo en el brazo largo del cromosoma 7: Barret y cols.³ en 7q11; Philippe y cols.⁴ en 7q11-q22; Ashley-Koch y cols.⁵ en 7q11-q31.2; el Consorcio Internacional⁶ en 7q21.3-q31.3 y Risch y cols.⁷ en 7q22-q31.3.

A pesar de que rearrreglos estructurales del cromosoma 15 se han encontrado en niños autistas, especialmente con retardo mental y convulsiones, el reciente estudio de Maestrini y cols.⁸ no encontró evidencia de ligamiento en este cromosoma.

Los estudios moleculares contribuirán a dilucidar la etiología de este grave y limitante trastorno y harán posible el desarrollo de adecuadas medidas terapéuticas.

Referencias

1. **Stromland K, Nordin v, Miller M, Akerstrom B, Gillberg T.** Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Develop Med Child Neurol* 1994;36:351-356.
2. **Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J.** Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comparat Neurol* 1996;370:247-261.
3. **Barret S, Beck JC, bernier R, Bisson E, Braun TA, Casavant TL, et al.** An autosomal genomic screen for autism. *Am J Med Genet.* 1999;88:609-615.
4. **Philippe A, Martínez M, Guillond-Bataille M, Gillberg C, Rastam M, Sponheim E, et al.** Genome-wide scan for autism susceptibility genes. *Hum Mol Genet* 1999;8:805-812.
5. **Ashley-Koch A, Wolpert CM, Menold MM, Zaeem L, Basu S, Donnelly SL, et al.** Genetic studies for autistic disorder and chromosome 7. *Genomics* 1999;61:227-236.
6. **International Molecular Genetic Study for Autism Consortium.** A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998;7:571-578.
7. **Risch N, spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al.** A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999;65:493-507.
8. **Maestrini E, Lai C, Marlow A, Matthews N, Wallace S, Bailey, et al.** Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta 3(GABRB3) gene polymorphism are not associated with autism in the IMGSA families. *Am J Med Genet* 1999;88:492-496.