

RESUMEN:

Justificación e hipótesis. La secuenciación de exoma completo (SEC) ha mostrado su utilidad en el estudio de enfermedades de herencia mendeliana, pero todavía no se ha testado en las de herencia compleja. En este estudio planteamos la hipótesis de que esta técnica podría ser útil para aclarar la genética que subyace al trastorno bipolar (TBP). Para ello, se realizó la SEC de tres sujetos afectados de una misma familia con el objetivo de encontrar la variación genética origen del trastorno.

Material y métodos. El ADN se obtuvo de linfocitos sanguíneos. La SEC la realizó la compañía Otogenetics Inc., utilizando los kits SeqCap EZ Exome V2.0 y TruSeq, y la plataforma HiSeq2000 de Illumina. Las variantes encontradas se filtraron por criterios de frecuencia, puntuaciones de predicción y calidad y tipo de herencia. Finalmente se descartaron las presentes en la base de datos de exomas propia (sin sujetos afectados) y aquellas que codifican proteínas con función poco compatible con la enfermedad.

Resultados. Tras el procesamiento, quedaron como posibles causantes del TBP en esta familia una mutación de nucleótido único en el gen PER3, que codifica una proteína que forma parte del reloj molecular circadiano, y una delección en el gen USP29, relacionado con procesos de ubiquitinización.

Conclusiones. Los resultados del estudio muestran la utilidad de la secuenciación de exoma completo en el estudio de las enfermedades de herencia compleja, lo que abre una nueva vía de investigación para aclarar las bases genéticas de las enfermedades psiquiátricas. Igualmente, apoyan la hipótesis de que una parte de la heredabilidad del trastorno bipolar se puede explicar a través de mutaciones de escasa frecuencia y alta penetrancia. El TBP de herencia autosómica dominante presente en la familia de estudio está probablemente relacionado con la mutación del gen PERIOD3, lo que sustentaría las teorías que relacionan esta enfermedad con una alteración de los ritmos circadianos, aunque no puede descartarse que la responsable sea la mutación del gen USP29, o que sea necesaria la presencia de ambas mutaciones al tiempo.