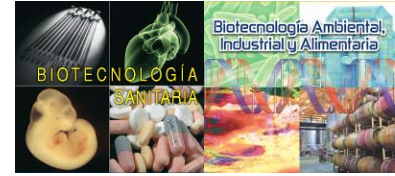


## Charla

# Bases Genéticas de la enfermedad de Hirschsprung: identificación y caracterización de loci de susceptibilidad

Raquel M<sup>a</sup> Fernández; Salud Borrego<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Genética, Reproducción y Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla<sup>2</sup>Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla

**Palabras clave:** Enfermedad de Hirschsprung, Locus de susceptibilidad, proto-oncogén RET

## RESUMEN

La enfermedad de Hirschsprung (HSCR) es un trastorno congénito de expresión y penetrancia variables, con una incidencia de 1/5000 y una mayor frecuencia en varones (ratio 4:1). Se caracteriza por la ausencia de los ganglios intramurales de los plexos entéricos en una porción variable del intestino grueso, como consecuencia de un fallo de las células de la cresta neural para migrar, proliferar y/o diferenciarse durante el desarrollo embrionario del sistema nervioso entérico (SNE) (1). El principal gen asociado a HSCR es el proto-oncogén RET, que codifica para un receptor de membrana con actividad tirosín kinasa. Actualmente se acepta que en la mayoría de los casos, HSCR sigue un modelo de herencia compleja en el que deben confluir diversos eventos genéticos para que se produzca el fenotipo, y sólo el 50% de casos familiares y el 10-35% de esporádicos se relacionan con mutaciones germinales en secuencia codificante de RET (1). Alrededor del 7% son debidos a mutaciones en otros genes que participan en rutas de señalización implicadas en migración, proliferación y diferenciación neural durante la formación del SNE (1). El mecanismo molecular causante de la enfermedad en la mayoría de los pacientes HSCR no está completamente esclarecido, lo que apoya la existencia de otros genes implicados en la patogénesis de la enfermedad. El análisis molecular de pacientes HSCR ha permitido identificar otros diferentes genes/loci relacionados con la aparición de este fenotipo. Actualmente se conocen al menos 23 genes en los que se han encontrado mutaciones asociadas a HSCR. Estudios basados en GWLA o en GWAS en familias HSCR han logrado identificar otros loci de susceptibilidad para la enfermedad en diversas regiones cromosómicas, así como nuevos pathways y Gene Ontologies (GOs) candidatos para HSCR, especialmente por su participación en procesos relacionados con el desarrollo del SNE (2). Sin embargo, estos loci sólo explicarían una parte de la complejidad genética de HSCR, de ahí la necesidad de nuevos abordajes para la identificación de genes asociados a HSCR, como la secuenciación de alto rendimiento (Next Generation Sequencing, NGS), (3-5). La aplicación de estas técnicas permitirá acelerar el laborioso proceso de búsqueda tanto de mutaciones en genes ya asociados a HSCR, como el descubrimiento de nuevos genes mediante la secuenciación de exoma completo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Amiel, J. *et al.* (2008) Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J. Med. Genet.*, 45, 1-14
2. Fernández, R.M., *et al.* (2012) Four new loci associations discovered by pathway-based and network analyses of the genome-wide variability profile of Hirschsprung's disease. *Orphanet J. Rare. Dis.*, 7, 103-110.
3. Metzker ML. (2010) Sequencing technologies - the next generation. *Nat. Rev. Genet.*, 11, 31-46.
4. Kircher, M. and Kelso, J. (2010) High-throughput DNA sequencing--concepts and limitations. *Bioessays*, 32, 524-536.
5. Jiang Q, *et al.* (2012) Rapid and efficient human mutation detection using a bench-top next-generation DNA sequencer. *Hum. Mutat.*, 33, 281-289.