

## Identificación de las bases genéticas de la discinesia paroxística

Tristán Clavijo, E.; Cuenca León, E.; Iglesias Escalera, G.; Macaya Ruiz, A.; Martínez Mir, A.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/ Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla. Dept. Bioquímica Médica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Avda. Sánchez Pizjuán, 4, Sevilla-41009 ECL, AMR. Grup de Recerca en Neurologia Infantil, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. GIE. Pediatría, Neurología Infantil, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid

### OBJETIVOS

La Discinesia Paroxística Cinesigénica (PKD) es un trastorno del movimiento, caracterizado por movimientos involuntarios episódicos y repentinos, desencadenados por movimientos bruscos. Los distintos tipos de discinesia paroxística muestran un elevado grado de solapamiento en su presentación clínica. Los estudios genéticos han demostrado, además, la existencia de heterogeneidad genética. En este estudio proponemos identificar los genes causantes de PKD en dos familias independientes.

### MATERIAL Y MÉTODOS

La familia 1 consta de 26 miembros, de los cuales 5 están diagnosticados con PKD y epilepsia parcial generalizada. En la familia 2, 5 de sus 19 miembros han sido diagnosticados con PKD. Ambas presentan un patrón de herencia autosómico dominante. Debido a la dificultad del diagnóstico y a la heterogeneidad genética de la enfermedad se abordó el estudio de genes y loci candidatos, previo a un screening a nivel genómico. Se realizaron análisis de cosegregación con los loci 16p12-q21 y 2q35, descritos por su implicación en PKD y PNKD (Discinesia Paroxística No Cinesigénica), y de los genes KCNA1, ATP1A2, CACNB4, CACNA1A y SLC2A1, responsables de distintos trastornos del movimiento. También llevó a cabo el estudio mutacional de KCNA1 y MR-1, este último causante de PNKD.

### RESULTADOS

Los resultados del estudio de cosegregación con los loci 16p12-q21 y 2q35 permitieron su exclusión en la familia 1, mientras que sugirieron cosegregación del locus 16p12-q21 y la enfermedad en la familia 2. Asimismo, el estudio mutacional descartó el gen MR-1 en ambas familias. El análisis de cosegregación con los genes ATP1A2, CACNB4, CACNA1A, SLC2A1 y KCNA1, permitió descartarlos como responsables de la enfermedad en la familia 2, y establecer cosegregación con el gen KCNA1 en la familia 1. El estudio mutacional de dicho gen reveló una mutación puntual de cambio de aminoácido, no descrita previamente, c.971G>C (p.Arg324Thr). Dicha mutación está ausente de una población de 100 individuos control.

### CONCLUSIÓN

La heterogeneidad clínica característica de PKD dificulta el diagnóstico y clasificación de los pacientes. Los estudios genéticos encaminados a la identificación del gen responsable de la enfermedad tienen el potencial de identificar los mecanismos moleculares subyacentes, así como de ofrecer una clasificación clínica más precisa. Los resultados obtenidos en las dos familias estudiadas ponen de manifiesto un nuevo fenotipo clínico asociado a mutación en el gen KCNA1, causante de ataxia episódica.