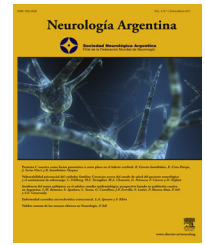




# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Editorial

### De la Cabalá y el mosaicismismo somático en el sistema nervioso central



### About kabbalah and somatic mosaicism in the central nervous system

La «enumeración» permite a Borges representar el universo en un punto que lleva el nombre de la primera letra del Abyad semítico. Esta letra simboliza la Totalidad para la Cabalá, encargada de la búsqueda de significados codificados en un universo de letras y signos en la Torá. Previo a la revolución tecnológica de la imprenta de tipos móviles, la persistencia del mensaje descansaba en la tarea de los copistas. Todo copista de la Torá debía ser en extremo exacto en su trabajo. Su oficio no toleraba el mínimo error porque en esta escritura cada palabra, cada letra y cada signo ortográfico era indispensable e irremplazable. «Porque se trata de un libro que posee un valor infinito, un texto divino que no permite la más mínima anomalía en su transmisión ya que, como aseguran las concepciones más extremas, constituye en su conjunto el único y sublime nombre de Dios. De allí que un error en una letra o en un signo sería trágico para el mundo»<sup>1</sup>. Por supuesto, que la tarea de los copistas ha registrado errores en la historia. Deformación profesional que le dicen, hablar de universos, códigos de letras, significados y copias sujetas a error resuenan en mí en genomas, codones y mutaciones. Hablando de revoluciones tecnológicas, los últimos años de la genómica también tienen su «imprenta de tipos móviles» representados en las tecnologías de secuenciación masiva. El uso de estas herramientas está permitiendo reconocer el rol de las mutaciones somáticas, «mosaicismo somático» en la jerga, en el desarrollo de distintos trastornos del sistema nervioso central. Sirva esta editorial para enumerar aspectos salientes en este campo de estudio, que muy probablemente muestre más novedades en el tiempo venidero.

Las mutaciones causantes de enfermedades pueden tener su origen durante las primeras divisiones mitóticas que generan el embrión, luego de la fertilización y la formación del cigoto. Estas mutaciones dan lugar a individuos, que desde un punto de vista genético, son denominados mosaicos ya que no todas las células que lo conforman tienen la misma

composición genética. Aquellas células o tejidos mutados constituyen el «mosaicismo somático» mencionado arriba. El rol de estas mutaciones es bien conocido en el cáncer, aunque trabajos recientes están empezando a mostrar su importancia en otros trastornos. Jamuar et al. demostraron la presencia de mutaciones somáticas en leucocitos de pacientes afectados por malformaciones del desarrollo cortical mediante la utilización de secuenciación masiva con alta cobertura. Este trabajo muestra que algunas de las malformaciones del desarrollo cortical pueden ser causadas por mutaciones en genes implicados en el neurodesarrollo, adquiridas en las primeras etapas de formación del sistema nervioso central, y que bien pueden ser detectadas mediante el estudio de tejidos, como el sanguíneo, más fácilmente accesibles que el cerebral<sup>2</sup>. Sin embargo, no todos los mosaicismos causantes de malformaciones del desarrollo cortical parecen estar presentes en el tejido sanguíneo. Este es el caso de las hemimegalencefalías, donde recientemente el uso de técnicas de secuenciación genómica permitió reconocer la presencia de «mosaicismo somático» en el tejido cerebral obtenido de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de epilepsias no respondedoras al tratamiento farmacológico. Entre los múltiples hallazgos obtenidos por el consorcio canadiense *Finding of Rare Disease Genes* (FORGE) pueden mencionarse los referentes a la individualización de mutaciones somáticas en los genes de la vía regulable por rapamicina (mTOR) AKT3, PIK3R2 y PIK3CA<sup>3</sup>. Vale mencionarse la potencialidad terapéutica que estos hallazgos pueden tener en el campo de las epilepsias no respondedoras. Rapamicina o sirolimus es un fármaco inmunosupresor de uso corriente en la trasplantología con acción en la vía de mTOR. El uso de este fármaco en el tratamiento de la epilepsia refractaria en la esclerosis tuberosa está comenzando a ser evaluado en ensayos clínicos<sup>4</sup>. La similitud histológica observable entre los túberes corticales y las displasias corticales focales ha

permitido sostener que procesos patológicos comunes podrían estar presentes en ambas lesiones epileptogénicas. Recientes trabajos dan sustento a esta hipótesis, mediante la demostración de mutaciones somáticas en mTOR, en tejido cerebral obtenido de displasias corticales resecaadas en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia<sup>5</sup>.

Los hallazgos arriba mencionados en el campo de la genética de las malformaciones del desarrollo cortical, permiten plantear qué procesos similares, «mosaicismo somático», pudieran tener un rol en otras alteraciones del sistema nervioso como podrían ser el autismo, la epilepsia no lesional y la esquizofrenia. Por ejemplo, mutaciones somáticas que ocurran en un clon interneuronal del linaje gabaérgico podrían resultar en una desregulación de la excitabilidad neuronal que clínicamente manifestara como epilepsia. Mutaciones en clones que den lugar a poblaciones neuronales localizadas en áreas del lenguaje podrían resultar en un trastorno del espectro autista donde las alteraciones del lenguaje predominan<sup>6</sup>. Por otro lado, los trastornos neurodegenerativos podrían considerarse especulares al cáncer, donde en oposición a mutaciones somáticas que desregulen el crecimiento en más suceda lo propio favoreciendo la muerte acelerada de determinadas regiones o poblaciones neuronales. Tanto demencias de tipo Alzheimer de comienzo temprano como priónicas han sido atribuidas a mutaciones somáticas en PSEN1 y PRNP, respectivamente<sup>7,8</sup>. Son esperables más ejemplos en el próximo tiempo merced a los adelantos tecnológicos en el campo, en particular la secuenciación masiva de genomas celulares individuales<sup>9</sup>.

Termine aquí esta editorial, que por tratar de errores en la copia del código, pueda dar lugar a laberintos genómicos (y literarios), como los de los célebres copistas que «en la necesidad de completar mil y una secciones» se vieron obligados a «interpolaciones de todas clases. Ninguna tan perturbadora como la noche DCII, mágica entre las noches. En esa noche extraña, él oye de boca de la reina su propia historia. Oye el principio de la historia que abarca a todas las demás, y también —de monstruoso modo— a sí misma»<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barbarito C. Borges: El libro, los libros, los hombres, un hombre [online] [consultado 26 May 2015]. Disponible en: <http://www.letralia.com/ed.let/borges/ensayo/barbarito.htm>
2. Jamuar SS, Lam AT, Kircher M, D’Gama AM, Wang J, Barry BJ, et al. Somatic mutations in cerebral cortical malformations. *N Engl J Med*. 2014;371:733-43.
3. Riviere JB, Mirzaa GM, O’Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012;44:934-40.
4. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2013;74:679-87.
5. Lim JS, Kim WI, Kang HC, Kim SH, Park AH, Park EK, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med*. 2015;21:395-400.
6. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science*. 2013;341:1237758.
7. Beck JA, Poulter M, Campbell TA, Uphill JB, Adamson G, Geddes JF, et al. Somatic and germline mosaicism in sporadic early-onset Alzheimer’s disease. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1219-24.
8. Alzualde A, Moreno F, Martínez-Lage P, Ferrer I, Gorostidi A, Otaegui D, et al. Somatic mosaicism in a case of apparently sporadic Creutzfeldt-Jakob disease carrying a de novo D178N mutation in the PRNP gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:1283-91.
9. Leung ML, Wang Y, Waters J, Navin NE. SNES: Single nucleus exome sequencing. *Genome Biol*. 2015;16:55.
10. Borges JL. Cuando la ficción vive en la ficción. En: *Textos cautivos en Obras Completas IV*. Emece; 1939.

Marcelo Andrés Kauffman

Consultorio y Laboratorio de Neurogenética, Centro Universitario de Neurología y División Neurología, Hospital José María Ramos Mejía, Buenos Aires, República Argentina  
Facultad de Medicina, Instituto de Biología Celular y Neurociencias «Eduardo de Robertis», UBA-CONICET, Buenos Aires, República Argentina

Correo electrónico: [marcelokauffman@gmail.com](mailto:marcelokauffman@gmail.com)

1853-0028/© 2015 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.06.002>