

Expansión genética explica variabilidad clínica de la distrofia miotónica

Se derrumba un dogma de la biología: la estabilidad de los genes

En el último año han aparecido una serie de publicaciones que constituyen aportes muy importantes en el campo de las neurociencias y que explican características clínicas muy singulares de algunas enfermedades hereditarias. Hacemos alusión específica al fenómeno de la **expansión** de los genes.

En ciertos procesos hereditarios, autosómicos o ligados al cromosoma X, se ha observado, por parte de los clínicos, que la enfermedad se acentúa en su severidad con el paso de las generaciones. De esa manera, la aparición clínica se hace cada vez más y más temprano, lo mismo que la intensidad. Este último fenómeno se conoce con el nombre de **anticipación** y es inherente e íntimamente ligado al de la expansión.

La severidad de la enfermedad se acentúa con el paso de las generaciones.

La mayoría de los biólogos, aferrados a la tradición, negaban *a priori* la posibilidad de que un gen pudiese variar de tamaño y hacerse progresivamente más grande. Los clínicos tenían razón y los recientes descubrimientos así lo reconocen.

Las enfermedades que presentan expansión se asocian con genes inestables o frágiles, que en el aflicto asintomático aparecen en un estado premutacional que evoluciona, por expansión o ampliación, a formas totalmente mutadas asociadas con la enfermedad manifiesta. Esa secuencia explica la enorme variabilidad fenotípica de enfermedades como el síndrome del cromosoma X frágil y la distrofia miotónica.

El síndrome X frágil es la forma hereditaria de retardo mental más común. Está ligado, por supuesto, al cromosoma X pero el modo de transmisión es peculiar, no es ni dominante ni recesivo. Alrededor de la mitad de las mujeres heterocigotas presentan el trastorno de alguna manera y casi 30% exhiben retardo mental. Entre las mujeres,

la mitad de las portadoras obligatorias no expresan el cromosoma X frágil y, en contraste con otros trastornos ligados al cromosoma X, las madres de todos los niños afectados se consideran portadoras obligatorias, no existiendo de esa manera nuevas mutaciones. Cerca de 20% de los hombres que heredan el gen son portadores no afectados u "hombres transmisores normales".

El síndrome del cromosoma X frágil se expresa no solamente por retardo mental, sino también por manifestaciones estructurales, por ejemplo la configuración facial y el autismo.

Observaciones recientes han revelado que el síndrome del cromosoma X frágil se debe a una mutación manifestada por un aumento en el tamaño de la porción específica de ADN que se asocia con un patrón anormal de metilación. El gen responsable se conoce como *EMR-1* (por "familiar mental retardation-1"), ha sido clonado y en él se ha encontrado que la secuencia o trinucleótido CGG aparece de manera repetitiva, siendo el número de repeticiones directamente proporcional al aumento en el tamaño de la región inestable del ADN. Así las madres de los niños con el síndrome no presenten retardo mental, sí pueden tener la expansión premutacional.

Esta observación ha permitido un nuevo y más preciso método de diagnóstico del síndrome de cromosoma X frágil en portadores y en casos.

La segunda entidad en la cual se informó la presencia de expansión genética fue la atrofia muscular espinal y bulbar o enfermedad de Kennedy. Este trastorno está ligado al cromosoma X y es una forma de enfermedad de la neurona motora de comienzo en el adulto y que se asocia con signos de insensibilidad androgénica. El gen responsable es el gen receptor de los andrógenos.

Mutaciones de ese gen contienen un aumento en el tamaño de la repetición CAG. La enfermedad se caracteriza por debilidad y atrofia muscular progresivas; los hombres aflictos pueden presentar ginecomastia y disminución en la fertilidad. Aunque la expansión genética en la atrofia muscular espinal y bulbar está bien demostrada, no se ha observado aparentemente el fenómeno de anticipación.

Un verdadero aluvión de publicaciones ha hecho aparición en los comienzos de 1992 acerca del fenómeno de expansión genética en

la distrofia miotónica (DM). Efectivamente, en *Nature*, *Celley Science* se publicaron en rápida secuencia seis artículos de ocho grupos de investigadores de Europa y los Estados Unidos que dan a conocer observaciones coincidentes sobre el fenómeno. Los diferentes autores encuentran que la tripleta o trinucleótido CTG se expande o crece gradualmente con el paso de las generaciones de una manera proporcional, por así decir, con las manifestaciones clínicas de la enfermedad y con la severidad del proceso.

La DM es una enfermedad neuromuscular de transmisión autosómica dominante que tiene una incidencia mundial estimada de 1 en 8.000, siendo la forma más común de enfermedad neuromuscular hereditaria en el adulto. El cuadro clínico es excepcionalmente variable. Se considera que es una entidad muscular con miotonía y con pérdida y debilidad muscular progresivas, pero es, en verdad, una enfermedad multisistémica que presenta anomalías de muchos órganos. Los pacientes con frecuencia sufren de trastornos de la conducción cardíaca, compromiso del músculo liso, hipersomnia, cataratas, intolerancia a la glucosa y, los hombres, presentan calvicie prematura y atrofia testicular. La variabilidad clínica se observa cuando se comparan distintos pedigríes, pero también dentro de las mismas familias. Así, pueden encontrarse formas muy leves y difíciles de diagnosticar, manifestadas solamente por cataratas, o formas más avanzadas y clásicas con miotonía y debilidad muscular, hasta llegar a las formas más severas que pueden acompañarse de hipoplasia muscular generalizada, de retardo mental y de alta mortalidad neonatal. Como se dijo antes, estas formas cada vez más severas aparecen cada vez más temprano y así en un adulto anciano la enfermedad puede reflejarse solamente en cataratas.

Este conglomerado de fenómenos, esa variabilidad clínica, se explica hoy a la luz de la expansión genética que hace un gen, por así decir, cada vez más anormal de generación en generación.

El gen de la DM ha sido localizado en años recientes a nivel de la banda 19q13.3 estando flanqueado por reconocidos marcadores. Utilizando técnicas de clonación posicional y la reacción en cadena de la polimerasa para un mejor análisis de los fragmentos de restricción polimórfica, se ha determinado que el gen de la DM es un gen expandido. En los casos leves el incremento es proporcionalmente leve y así sucesivamente.

El descubrimiento de la expansión genética corrobora que la anticipación clínica no es solamente una observación limitada a los genes, sino que tiene, además, implicaciones bioquímicas y funcionales muy probables, con repercusión terapéutica. El mRNA transcrito del gen anormal se expresa en los tejidos afectados por la distrofia miotónica y codifica un polipéptido que es miembro de la familia de las proteínas cinasas. Más aún, parece que hace parte del grupo dependiente del AMP cíclico (cAMP). Este tipo de cinasas modula la actividad de las células excitables por fosforilación de los canales iónicos, ejerce control del glicógeno y de los lípidos, a través de cascadas enzimáticas de fosforilación, y modifica la expresión de los

genes. Anormalidades en la función y regulación de tal molécula permitirían una explicación de los diferentes efectos fenotípicos que exhiben los pacientes con DM. Llama la atención que esta posibilidad había sido prevista hace ya 20 años.

La expansión genética se une a otras anomalías tradicionales como mutaciones y deleciones, y se espera que pueda ser un fenómeno general, responsable de un gran número de enfermedades como la diabetes o la enfermedad de Huntington. Deben mencionarse que se ha observado recientemente en células malignas.

Es de anotar que las implicaciones éticas y sociales de esta modalidad diagnóstica no se harán esperar.

Indudablemente, la biología molecular es un escenario vigoroso, vibrante y en constante evolución y agitación. Como tantas veces hemos dicho en estas páginas, cada semana aparecen nuevos descubrimientos que no solamente esclarecen oscuros fenómenos patológicos sino que crean nuevos y revolucionarios conceptos de la biología.

Referencias:

- Nature*
 352: 77-79 (julio 4), 1991
 355: 545-546 (febrero 6), 1992
 547-548 (febrero 6), 1992
 548-551 (febrero 6), 1992
 767 (febrero 27), 1992
 356: 15 (marzo 5), 1992
- Nature Genetics*
 1: 7-9 (abril), 1992
- Cell*
 67: 1047-1058 (diciembre 20), 1991
 68: 799-808 (febrero 21), 1992
- Science*
 255: 1253-1255 (marzo 6), 1992
 1256-1258 (marzo 6), 1992
 1425-1427 (marzo 13), 1992
- New England Journal of Medicine*
 325: 1673-1681 (diciembre 12), 1991
 1736-1738 (diciembre 12), 1991
- Scientific American*
 266: 34 (mayo), 1992