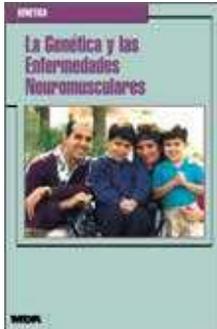


La Genética y las Enfermedades Neuromusculares

La Asociación de la Distrofia Muscular



INTRODUCCIÓN

Desde mediados de la década de los ochenta, la ciencia ha avanzado tremendamente en entender la genética, incluso los papeles que desempeñan los genes en ciertas enfermedades. La mayoría de los desórdenes neuromusculares en el programa de la Asociación de la Distrofia Muscular (MDA) son genéticos y el programa de investigación de la MDA a nivel mundial ha descubierto las causas genéticas y los patrones hereditarios de docenas de estas enfermedades.

Basándose en estos hallazgos recientes, los investigadores apoyados por la MDA están explorando un mundo de tratamientos potenciales.

"La Genética y las Enfermedades Neuromusculares" proporciona una revisión actualizada de la información genética relacionada con las enfermedades neuromusculares.

Este folleto describe lo que es una enfermedad genética y explica la forma en que las pruebas y la asesoría genética pueden ayudarle a las personas a entender la forma en que se heredan las enfermedades que pueden afectarlas o a sus hijos. Asimismo, proporciona ejemplos de los patrones principales de herencia, dando ejemplos de enfermedades neuromusculares específicas. Finalmente, considera un aspecto poco conocido de la genética, llamado herencia mitocondriaca.

Si tiene una enfermedad neuromuscular o quisiera saber más acerca de una enfermedad en particular en el programa de la MDA, pida el folleto que habla de esa enfermedad en su oficina local de la MDA. Si desea aprender acerca de los factores genéticos de su enfermedad neuromuscular en particular, requerirá consultar a un especialista. El director de su clínica de la MDA podrá enviarlo a un genetista o a un asesor genético para que le hagan pruebas y le proporcionen información.

¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA?

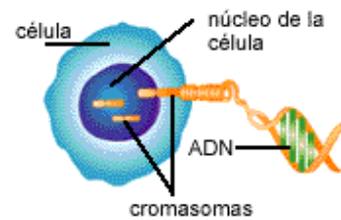
Una enfermedad genética es una situación causada por un cambio, llamado una *mutación*, en un *gen*. Una mutación que causa una enfermedad interfiere generalmente con la producción corporal de una proteína en particular.

¿Qué es un gen?

Los genes, compuestos de la sustancia química conocida como *ADN* (ácido desoxirribonucleico, DNA en inglés) son tiras de sustancias químicas que forman el "anteproyecto" de las recetas (llamadas frecuentemente códigos) para las miles de proteínas que nuestro cuerpo utiliza para formar las estructuras celulares y realizar las funciones de nuestras células.

El ADN se almacena en cordones llamados *chromosomas* ubicados generalmente en el núcleo de cada célula en el cuerpo.

Las copias finales de las recetas de las proteínas las porta en realidad el *ARN* (ácido ribonucleico, RNA en inglés), una sustancia química emparentada muy de cerca con el ADN. En su núcleo, la célula convierte el ADN en ARN. Cada receta de ARN sale entonces del núcleo de la célula y se convierte en el manual de instrucciones para la fabricación de una proteína fuera del núcleo.



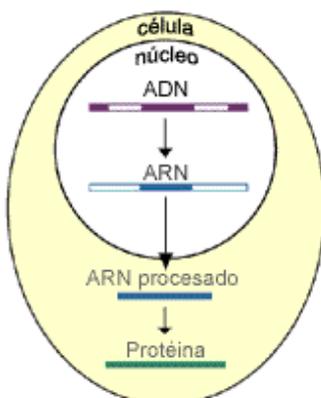
¿Cómo llevan las mutaciones en los genes a problemas en las proteínas?

Una mutación en el ADN para cualquier proteína puede convertirse en una mutación (error) en la receta del ARN y entonces, en un error en la proteína fabricada de acuerdo con esas instrucciones del ARN. Algunas mutaciones son peores que otras para la célula.

Algunas mutaciones conllevan a la producción de una proteína ligeramente anormal, mientras que otras, a una proteína muy anormal o a la ausencia completa de una proteína en particular.

¿Cómo afectan a las personas los problemas con las proteínas?

Los efectos de una mutación en el ADN de una persona depende de muchos factores, entre ellos, exactamente la forma en que la mutación afecta a la proteína final (si la proteína de hecho se ha fabricado, qué tan cercana es a la proteína normal) y qué tan crucial es esa proteína en el cuerpo.



Por ejemplo, algunas mutaciones en el gene de la proteína de la distrofina conllevan a una debilidad muscular relativamente ligera, mientras que otras conllevan a una debilidad muy severa, dependiendo de qué tanta distrofina se produce y qué tan parecida es a la distrofina normal. Las mutaciones que conllevan a la debilidad severa ultimadamente amenazan la vida, debido a que se requiere distrofina para la función de los músculos cardíacos y respiratorios.

¿Qué hacen las proteínas?

Las funciones de las proteínas incluyen enviar o recibir señales de o hacia otras células, degradando a las moléculas grandes, convirtiéndolas en moléculas más pequeñas, combinando

las moléculas más pequeñas para formar moléculas más grandes y producir energía para la actividad celular. Estas actividades resultan en funciones como la contracción muscular, la digestión y el metabolismo de los alimentos, la regulación de la presión arterial y de la temperatura, así como el ver, oír, pensar y sentir.

Las proteínas involucradas en las enfermedades genéticas que cubre la MDA se encuentran presentes normalmente en las células nerviosas o musculares. Las proteínas en las células nerviosas afectan la forma en que una célula nerviosa recibe las señales de otras células o transmite señales a las otras células, incluso las células musculares.

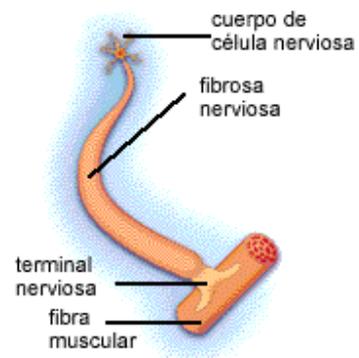
Las proteínas en las células musculares afectan las funciones de la célula muscular, tal como la contracción (la acción que mueve a los músculos), la forma en que una célula muscular recibe las señales de una célula nerviosa o los diferentes mecanismos mediante los cuales una célula muscular se protege de los esfuerzos de su propia carga de trabajo.

Al presentarse mutaciones de los genes de estas proteínas nerviosas y musculares, la pérdida de esas proteínas o anomalías en éstas, causan enfermedades neuromusculares genéticas.

¿QUE ES UNA PRUEBA GENÉTICA?

Una prueba genética significa generalmente el examen directo del ADN (a veces puede referirse al ARN o al producto proteínico del ADN y ARN) en un gene asociado a una enfermedad en particular. El examen se hace generalmente para entender mejor los síntomas (por ejemplo, para confirmar el diagnóstico de una distrofia muscular) o para predecir la ocurrencia de una enfermedad genética en la que aún no se presentan los síntomas.

Generalmente, se requiere sólo una muestra de sangre, pero ocasionalmente se usan otros tejidos para la prueba.



¿Hay riesgos asociados a una prueba genética?

Sí. En la actualidad se oye mucho acerca de pruebas genéticas, no sólo en la clínica de la MDA u otros entornos médicos, sino en el periódico y en la televisión, a medida que se descubre gene tras gene que está asociado a todo, desde el cáncer o las enfermedades cardíacas hasta enfermedades metabólicas poco comunes o la función muscular.

Las preocupaciones en cuanto a la privacidad son reales. Algunas personas están muy preocupadas que las pruebas genéticas pueden interferir con la privacidad, la elegibilidad para obtener seguros o aun empleos. Desafortunadamente, estos temores no se desechan fácilmente.

Las leyes contra la discriminación para obtener seguros o empleos que protegen a las personas que han tenido pruebas genéticas, no son claras y varían de estado a estado. Aun los derechos generales de la privacidad no pueden garantizarse.

Sin embargo, puede minimizar los riesgos yendo a ver a un asesor en asuntos genéticos calificado y hablar con éste acerca de sus preocupaciones respecto a la privacidad. En algunas situaciones, posiblemente decida que no se le practique una prueba genética.

Pueden ocurrir errores y los resultados pueden ser poco claros. Las pruebas genéticas, al igual que cualquier otra prueba, están sujetas a error. La exactitud en un laboratorio calificado es alta, pero nunca perfecta. Asimismo, los resultados de una prueba pueden a veces ser difíciles de interpretar.

Por ejemplo, las pruebas pueden revelar una mutación cuyo significado no es claro. Los profesionales posiblemente no conozcan los efectos de un cambio en un gene que no fue detectado previamente. No todos los cambios son nocivos.

Las pruebas prenatales pueden dar lugar a un examen difícil de creencias y valores. Muchas veces se llevan a cabo pruebas genéticas de predicción o presintomáticas en la matriz de la madre o en los embriones creados por fertilización en vitro (fuera del cuerpo de la madre). Esto se conoce como prueba genética prenatal.

Un resultado de una prueba que sugiere que es probable que el bebé desarrolle una enfermedad genética seria, hace que los padres se enfrenten a decisiones muy duras. La asesoría genética, posiblemente con ayuda de asesoría psicológica y espiritual para ambos padres, puede ser de ayuda.

Las pruebas pre-sintomáticas o de portador en niños son controvertidas. Muchas organizaciones profesionales desalientan y algunos centros médicos pueden prohibir las pruebas genéticas en menores de edad, a menos que haya una razón médica de peso para hacerlo (tal como un tratamiento médico que pueda iniciarse antes de que se presenten los síntomas).

Los profesionales cuidadosos han razonado que hacer pruebas en niños o adolescentes para detectar una mutación que puede causar una enfermedad que inicie en la edad adulta o que indique que la persona es portadora, puede ocasionar más daño que bien, y que se le deberá darle a las personas la oportunidad de tomar por sí mismos, la decisión respecto a si desean la prueba, una vez que lleguen a la edad adulta.

La prueba de adultos sintomáticos o que presenten un riesgo o sean portadores, puede tener consecuencias involuntarias. La prueba en adultos que pueden presentar síntomas de una enfermedad genética es tal vez el tipo menos controvertido de prueba genética. Sin embargo, puede tener también consecuencias involuntarias.

Por ejemplo, los resultados de la prueba en una persona pueden sugerir que otra persona en la familia puede padecer o ser portador de la enfermedad, causando un dilema acerca de si informar a la familia al respecto o no hacerlo.

Los resultados, asimismo, pueden ocasionar ansiedad o depresión en la persona a quien se le practica la prueba, particularmente si no hay un tratamiento efectivo para la enfermedad o si afecta los planes de tener familia.

Los resultados de las pruebas que demuestran que una enfermedad provino del padre o la madre, pueden ocasionar tensión en las relaciones de los padres o sentidos de culpabilidad excesivos en el padre o la madre cuyo gene estuvo involucrado.

Nuevamente, se recomienda ampliamente la ayuda de un consejero en asuntos genéticos y otro tipo de consejeros o asesores.

¿Cuánto cuesta una prueba genética?

El costo varía entre \$100 y aproximadamente \$2000, dependiendo de la naturaleza de la prueba.

¿CÓMO SE HEREDAN LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS?

Mucho antes del advenimiento de las pruebas genéticas o aun antes de que se entendiera completamente al ADN o al ARN, los observadores perspicaces notaron que las características genéticas, incluso muchas enfermedades, se transmitían de una generación a la otra en patrones algo predecibles. Estos llegaron a conocerse como patrones hereditarios de *autosoma dominante*, *autosoma recesivo*, *recesivo ligado al cromosoma X* y *dominante ligado al cromosoma X*.

Para entender la herencia, tiene que saber algo acerca de los cromosomas humanos y cómo funcionan.

Los cromosomas vienen en pares en el núcleo de la célula. Los humanos tenemos 46 cromosomas en cada núcleo celular, que son en realidad 23 pares de cromosomas. Para 22 de estos pares, numerados cromosoma 1 a cromosoma 22, los cromosomas son iguales, es decir, que tienen genes para las mismas características. Un cromosoma proviene de la madre de la persona y el otro, del padre.

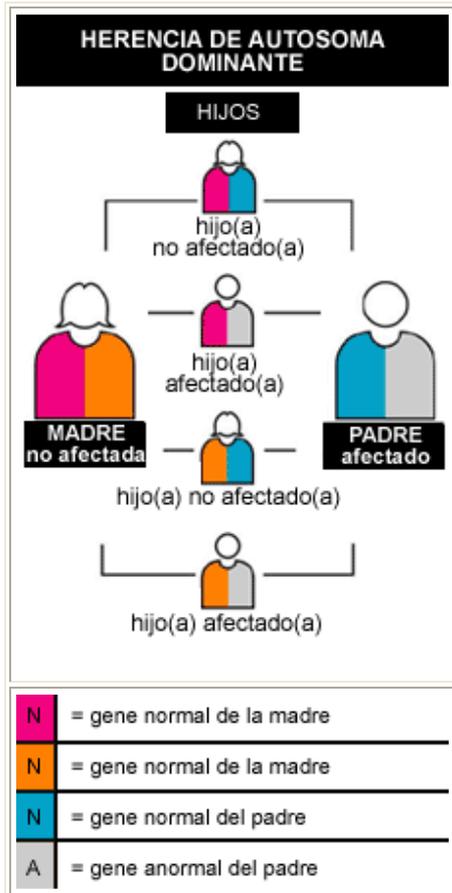
El 23º par es una excepción y determina el sexo. El 23º par de cromosomas difiere de conformidad a si la persona es hombre o mujer. El sexo masculino tiene un cromosoma X y uno Y y el género femenino, tiene dos cromosomas X para este 23º par de cromosomas. Cada persona de sexo femenino recibe un cromosoma X de su madre y un cromosoma X de su padre. Cada persona de sexo masculino, recibe un cromosoma X de su madre y un cromosoma Y de su padre.

Los cromosomas Y son únicos para las personas de sexo masculino y determinan la masculinidad. Si un hombre pasa a su descendencia un cromosoma X de este 23º par, será una niña; si dona un cromosoma Y, será un niño.

Las enfermedades de autosoma dominante requieren sólo una mutación para que aparezcan. Cuando un especialista usa el término *autosoma dominante*, se refiere a que la mutación genética se encuentra en un *autosoma*, que es uno de los cromosomas que no es una X o una Y. También se refiere a que la enfermedad

causada por la mutación puede ocurrir aun si sólo *uno* de estos dos autosomas pareados porta la mutación. Es una forma de decir que el gene con la mutación *domina* sobre el gene normal.

En las enfermedades de autosoma dominante, las probabilidades de tener un hijo o hija afectada es del 50 por ciento en cada concepción.



Una enfermedad de autosoma recesivo requiere dos mutaciones para que aparezca. Cuando los geneticistas usan el término *autosoma recesivo*, se refieren a que, nuevamente, la enfermedad se encuentra localizada en cromosomas que no son X o Y. Sin embargo, cuando la enfermedad es *recesiva*, se requieren *dos* genes con mutación para ocasionar una enfermedad visible en una persona.

La palabra "recesivo" proviene de la idea de que, cuando existe sólo un gene con mutación, puede permanecer sin detectarse ("retirarse" al trasfondo) durante varias generaciones en una familia — hasta que alguien tenga un hijo o hija con otra persona que también tenga una mutación en el mismo gene autosómico. Entonces, los dos genes recesivos pueden juntarse en un niño o niña y producir los signos y síntomas de una enfermedad genética.

Puede pensarse que los genes recesivos son más "débiles" que los genes "dominantes", ya que se requiere dos de ellos para causar un problema.

Se dice que las personas con mutación de un gen para enfermedades en las que se requieren dos genes para producirla, son portadores de la enfermedad. Los portadores están protegidos

generalmente y no muestran síntomas de una enfermedad genética por la presencia de un gen normal correspondiente en el otro cromosoma de cada par de cromosomas.

A veces, las pruebas bioquímicas u otras pruebas eléctricas o ciertas situaciones (por ejemplo, ejercicio vigoroso o ayuno) revelarán anomalías celulares sutiles en portadores de varias enfermedades genéticas.

En el caso de las enfermedades de autosoma recesivo, la probabilidad de tener un hijo(a) afectado(a) en cada concepción es del 25 por ciento.

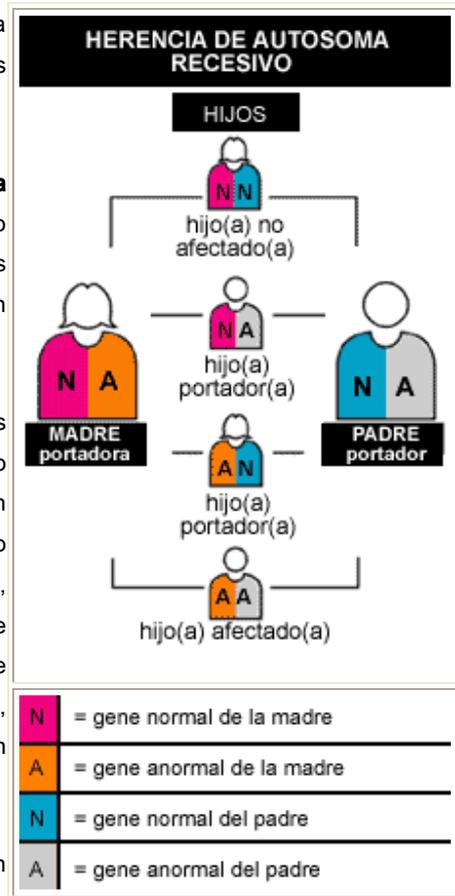
Las enfermedades ligadas al cromosoma X afectan en forma diferente a las personas de sexo masculino y sexo femenino. Otro patrón hereditario de importancia es el *patrón ligado a X*. Las enfermedades ligadas al cromosoma X vienen de mutaciones en los genes del cromosoma X.

Las enfermedades ligadas al cromosoma X afectan a las personas de sexo masculino más severamente que a las personas de sexo femenino. El motivo es que las personas de sexo femenino tienen dos cromosomas X, mientras que las personas de sexo masculino sólo tienen uno. Si hay una mutación en un gene de cromosoma X, la persona de sexo femenino tiene un segundo cromosoma X "de apoyo" que casi siempre lleva una versión normal del gene y puede compensar usualmente por el gene con la mutación. Por otra parte, la persona de sexo masculino no tiene dicho apoyo. Tiene un cromosoma Y que es el par de su único cromosoma X.

En realidad, las personas de sexo femenino a veces presentan síntomas de enfermedad en enfermedades X-ligadas, a pesar de la presencia de un cromosoma X de apoyo. En algunas enfermedades X-ligadas, las personas de sexo femenino muestran rutinariamente síntomas de la enfermedad, aunque raras veces son tan serias (o mortales) como en las personas de sexo masculino.

Algunos expertos prefieren el término *recesivo ligado a X* para el tipo de enfermedad ligada al cromosoma X en el que las personas de sexo femenino raras veces presentan síntomas, y *dominante ligado a X* para el tipo de enfermedad en la que las personas de sexo femenino muestran rutinariamente, cuando menos, algunos síntomas de la enfermedad.

Las personas de sexo femenino con síntomas leves o sin síntomas de la enfermedad, que tienen un gene con mutación en un cromosoma X y una versión normal del gene en el otro cromosoma X se llaman *portadoras* de una enfermedad X-ligada.



En las enfermedades recesivas ligadas a un cromosoma X, cuando la madre es portadora, las probabilidades de tener un hijo varón afectado son del 50 por ciento, por cada hijo varón que nazca. Si el padre tiene la mutación y puede tener hijos, los hijos varones no se verán afectados, porque reciben sólo un cromosoma Y de él. Las hijas mujeres reciben su cromosoma X y serán portadoras.

¿Pueden los diagramas hereditarios predecir cómo será mi familia?

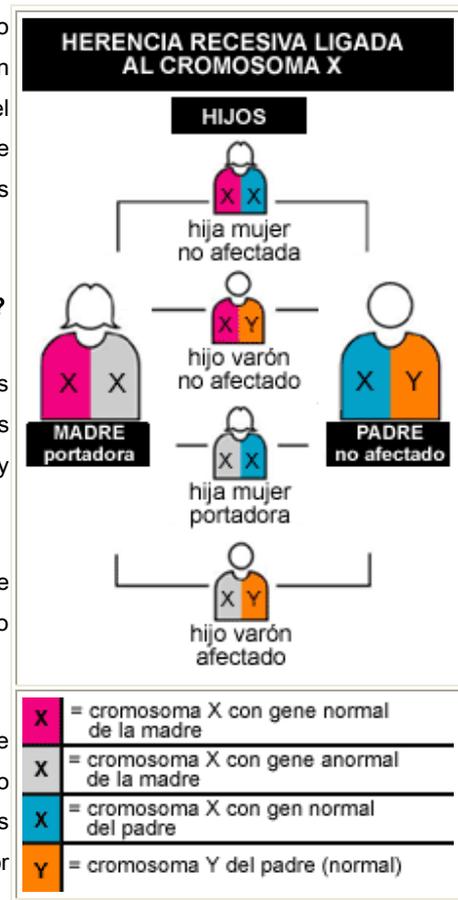
No. Muchos de nosotros hemos visto diagramas hereditarios durante nuestros años escolares o posiblemente en consultorios médicos. Desafortunadamente, estos diagramas muy frecuentemente conllevan a malas interpretaciones.

Los diagramas son cálculos matemáticos de las *probabilidades* de que un gene u otro en un par de genes sea transmitido a un hijo o hija durante cualquier concepción.

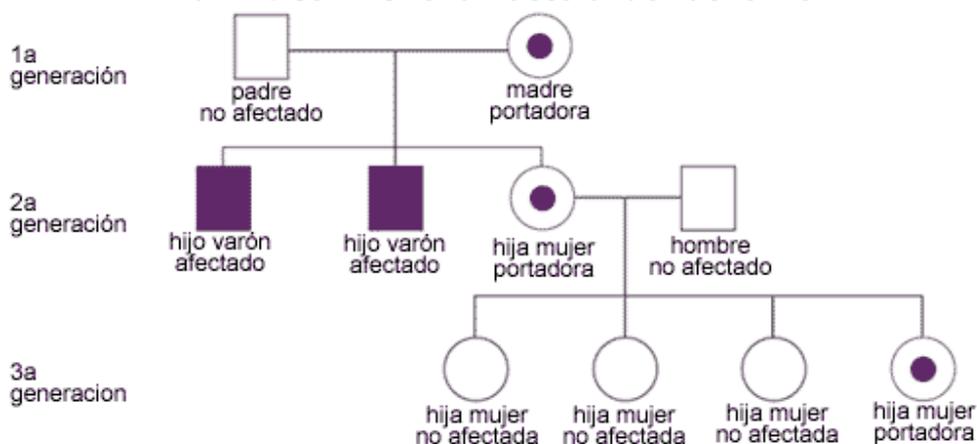
Este es el mismo tipo de cálculos que se haría si se le pidiera que calculara las probabilidades de que una moneda caiga en cara o cruz. Cada vez que se echa la moneda al aire, las probabilidades de que la moneda caiga en una posición o la otra es del 50 por ciento.

En realidad, si echara una moneda al aire seis veces, podría tener cualquier número de combinaciones: todas las veces podría caer en cara o cinco podrían ser cara y una cruz, o cuatro podrían ser cruz y dos, cara.

Cada vez que tira la moneda al aire, hay un nuevo grupo de posibilidades: 50 por ciento de que caiga en cara y 50 por ciento de que caiga en cruz. La segunda vez que tira la moneda al aire no está influenciada por la primera, ni la tercera por las primeras dos, ni la sexta por las cinco anteriores.



Lo que pudiera ocurrir con una familia con Distrofia Muscular de Duchenne



La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad ligada al cromosoma X en la que las personas de sexo femenino raras veces presentan síntomas, pero sí pueden ser portadoras. En esta familia, la madre es portadora. Los padres tienen dos hijos varones con DMD, cada uno de los que recibió un cromosoma X con una mutación de DMD de la madre. Asimismo, tienen una hija que recibió un cromosoma X con una mutación de DMD. Ella, al igual que la madre, es portadora. La hija se casó con un hombre que no tiene la mutación de DMD y tuvieron cuatro hijas. Tres de ellas no recibieron la mutación de DMD de la madre, pero una sí la recibió. Ella es también portadora.

Así ocurre con la concepción de los hijos. Si la probabilidad de transmitir un cierto gen es del 50 por ciento en cada concepción, sigue siendo del 50 por ciento, no obstante cuántos hijos se tengan.

No se deje engañar por un diagrama ordenado que muestra que uno de dos hijos(as) recibe cada gen, de manera que una familia con cuatro hijos(as) tiene dos hijos(as) con y dos hijos(as) sin el gen en cuestión.

Al igual que en el caso de tirar al aire la moneda, en el que seis tiradas al aire de la moneda dieron como resultado hasta seis caras, podría tener seis hijos(as) que hereden el gene.

¿QUÉ OCURRE EN UNA FAMILIA VERDADERA?

En la vida real es imposible predecir qué genes se transmitirán a qué hijos(as) en cada concepción. Este tipo de predicción sería igual que tratar de predecir el resultado de cualquier vez que se tire la moneda al aire. Aunque en total las probabilidades son del 50 por ciento de caras y del 50 por ciento de cruces, puede tener seis caras una tras otra.

Este folleto le ofrece algunos ejemplos de lo que pudiera ocurrir en situaciones de la vida real.

El tipo de diagrama que se ve en [diagrama 1](#), [diagrama 2](#), y [diagrama 3](#) se llama árbol genealógico o linaje. Los genetistas y los asesores en asuntos de genética pueden elaborar un árbol genealógico al darles la historia de su familia o bien, puede ver estos árboles genealógicos en libros o en páginas electrónicas.

¿Cómo puede ser genética una enfermedad si nadie más en la familia la tiene?

Esta es una pregunta que plantean frecuentemente las personas que han recibido un diagnóstico de una enfermedad genética o que tienen un hijo(a) con ese diagnóstico. "Pero, doctor", dicen frecuentemente, "no hay nada como esto en nuestra familia. Entonces, ¿cómo puede ser genético?" Es una fuente muy entendible de confusión.

Frecuentemente, una enfermedad genética (o hereditaria) ocurre en una familia en la que se sabe que nadie más la haya tenido.

El mecanismo de *herencia recesiva* es una forma para que esto ocurra. En las enfermedades recesivas, se requieren dos genes con mutación para que se presenten los síntomas de la enfermedad. Una sola mutación genética puede haber estado presente y haber sido transmitida en una familia por generaciones, pero recién ahora, un(a) hijo(a) puede haber heredado una segunda mutación del otro lado de la familia y haber desarrollado la enfermedad.

Un mecanismo semejante ocurre con las enfermedades *ligadas al cromosoma X*. La familia posiblemente haya sido portadora de una mutación en el cromosoma X en el sexo femenino por generaciones, pero hasta que alguien tenga un hijo varón con esta mutación, la enfermedad genética sigue siendo sólo una enfermedad potencial, pero no real. (Las mujeres raras veces presentan síntomas significativos en enfermedades ligadas al cromosoma X).

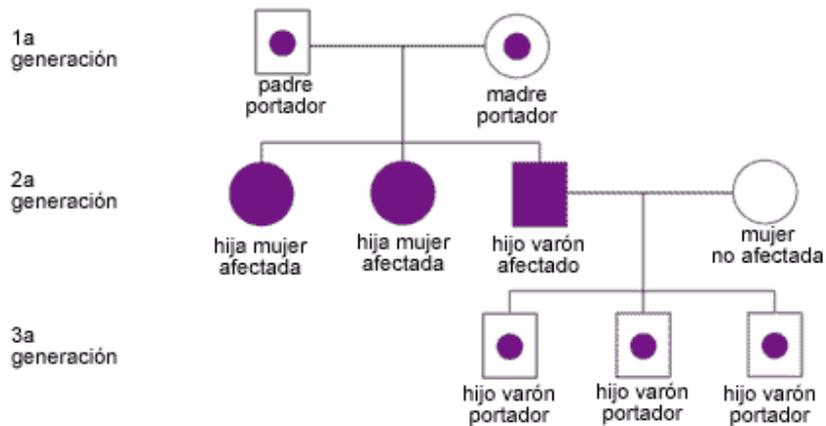
Otra forma en que un hijo(a) puede desarrollar una enfermedad dominante o X-ligada que nunca antes se ha visto en la familia es la siguiente: Uno o más de los espermatozoides del padre o uno o más de los óvulos de la madre desarrolla una mutación. Dicha mutación nunca se detectaría por medio de los exámenes médicos estándar o aun por medio de análisis del ADN, que muestrean generalmente las células de la sangre. Sin embargo, si este espermatozoide u óvulo en particular se usa para concebir a un(a) hijo(a), éste (ésta) nacerá con la mutación. Esta posibilidad no es nada remota.

Hasta hace poco, cuando los padres que no tenían una enfermedad genética y que resultaban "no portadores" en los análisis, tenían un hijo con una enfermedad genética, se les reaseguraba que la mutación era algo que sólo ocurrió una vez en un solo espermatozoide u óvulo y que sería casi imposible que volviera a ocurrir.

Desafortunadamente, especialmente en el caso de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), esto no comprobó ser cierto. Sabemos ahora que a veces más de un óvulo puede verse afectado por una mutación que no está en las células de la sangre de la madre y que no se detecta en los análisis estándar para la detección de portadores. Estas madres pueden dar a luz más de un(a) hijo(a) con DMD, debido a que pueden fecundarse óvulos subsiguientes con la mutación de DMD.

En cierto sentido, estas madres son en realidad portadoras — pero portadoras solamente en algunas de sus células. Se puede considerarlas como portadoras "parciales". Otro término es *portadoras mosaico*. Es muy difícil estimar el riesgo preciso de transmitir la enfermedad en estos casos.

Lo que pudiera ocurrir con una familia con Atrofia Muscular Espinal

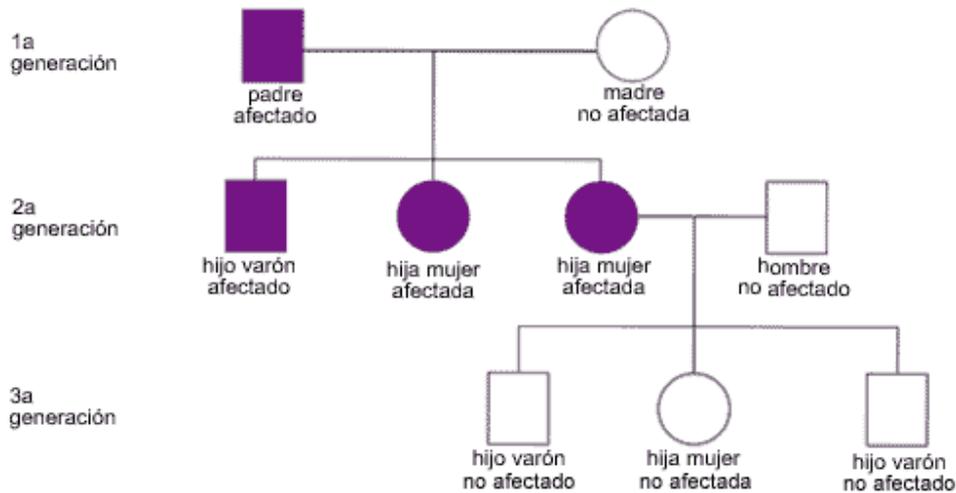


La atrofia muscular espinal (SMA) es una enfermedad de autosoma recesivo que reside en el cromosoma 5. En esta familia, tanto el padre como la madre son portadores de una mutación del cromosoma 5. No presentan síntomas de la enfermedad, ya que se requiere dos de estas mutaciones en una enfermedad recesiva para ocasionar los síntomas. Tuvieron dos hijas mujeres y un hijo varón, que heredaron de la madre y del padre un cromosoma 5 con una mutación que causa SMA. Todos tienen la enfermedad. Un hijo afectado se casó con una mujer no afectada. Todos sus hijos son portadores no afectados de SMA, habiendo heredado un cromosoma 5 con una mutación de su padre y uno sin esta mutación, de su madre. Todos los hijos de este hombre tuvieron que heredar la mutación del cromosoma 5 debido a que tuvieron que tener un cromosoma 5 de su padre y sus dos cromosomas 5 tienen esta mutación. No pudieron haber heredado este tipo de mutación de su madre, porque ella no es portadora.

Es muy probable que este tipo de situación ocurra en otras enfermedades neuromusculares genéticas, aunque la mayoría no ha sido tan bien estudiada como la DMD. Por ejemplo, más de un espermatozoide u óvulo podría transmitir una mutación dominante a más de un(a) hijo(a) de estos padres o madres. O, en una enfermedad recesiva como por ejemplo la atrofia muscular espinal, un(a) hijo(a) podría heredar una mutación del padre o madre que es un portador total y luego, adquirir una segunda mutación genética del otro padre (o madre) que es un portador mosaico. Las pruebas estándar para la detección de portadores no detectarían ningún problema en este último padre (o madre).

En términos prácticos, el mensaje más importante de la investigación reciente es que una prueba genética que sólo toma en cuenta las células de la sangre y que muestra que el padre o la madre no es portador o portadora, respectivamente, no es completamente confiable respecto al riesgo de tener otro(a) hijo(a) afectado(a). La mutación puede estar presente en células que no fueron objeto de la prueba y si éstas incluyen los espermatozoides o los óvulos, existe el riesgo que pudiera nacer más de un(a) hijo(a) afectado(a).

Lo que pudiera ocurrir con una familia con Distrofia Muscular Miotónica



La distrofia muscular miotónica (MMD) es una enfermedad de autosoma dominante que lleva el cromosoma 19. En esta familia, el padre tiene la mutación en uno de sus cromosomas 19. Su cuadro ha sido coloreado, porque él presenta los síntomas de la MMD, tal como se esperaría en una enfermedad dominante. Ya que tiene un cromosoma 19 con la mutación de MMD y otro que no la tiene, puede transmitir cualquiera de los dos a sus hijos. Se casó con una mujer no afectada. Desafortunadamente, todos sus tres hijos — un hijo varón y dos hijas mujeres — heredaron de su padre un cromosoma 19 con una mutación de MMD. Tan sólo una mutación fue suficiente para causar la enfermedad en los tres. Una de las hijas afectadas se casó con un hombre no afectado. Por suerte, ninguno de los dos hijos varones ni la hija mujer heredaron un cromosoma 19 con una mutación de MMD de su madre afectada. Los dos cromosomas 19 del padre son normales.

Un geneticista o un asesor de asuntos genéticos puede ayudarle a tomar una decisión informada en cuanto a tener hijos si ha tenido ya un(a) hijo(a) con una enfermedad genética. La recurrencia del riesgo es diferente en diferentes enfermedades.

¿EXISTEN GENES FUERA DEL NÚCLEO DE LA CÉLULA?

Sí. De hecho, hay otro grupo pequeño de genes que poseemos todos dentro de nuestras células, pero fuera del núcleo celular. El núcleo celular es donde residen la mayor parte de nuestros genes de los 23 pares de cromosomas.

Los genes adicionales, que conforman menos del 1 por ciento del ADN de una célula, son los *genes mitocondriacos* y estos existen en cromosomas circulares dentro de las *mitocondrias*, las "fábricas de energía" de las células.

¿Qué hacen los genes dentro de las mitocondrias?

Hay aproximadamente 37 genes, involucrados en su mayoría en la producción de energía, dentro de las mitocondrias. Los científicos creen que las mitocondrias fueron otrora unos organismos independientes semejantes a las bacterias actuales y que cuando se convirtieron en parte de las células de los humanos y animales, mantuvieron sus propios genes. Estos genes, acomodados en cromosomas circulares, portan las recetas de 13 proteínas necesarias para las funciones mitocondriacas. Asimismo, proporcionan la codificación para 24 moléculas especializadas del ARN que se requieren para ayudar en la producción de proteínas mitocondriacas.

Por motivos que se volverán claros, es importante saber que las mitocondrias usan también las proteínas fabricadas por los genes en el núcleo de la célula. Estas proteínas son "importadas" a las mitocondrias.

¿Pueden las mutaciones que causan enfermedades ocurrir en los genes mitocondriacos?

Sí. Las mutaciones que causan enfermedades pueden ocurrir en los genes mitocondriacos. Las enfermedades, tal como se predeciría, se asocian frecuentemente a un déficit de energía en las células con altos requisitos de energía, tal como las células nerviosas y musculares. Todas estas enfermedades se denominan *enfermedades mitocondriacas*. Las enfermedades que afectan los músculos se conocen como *miopatías mitocondriacas*.

¿Cómo se heredan las mutaciones de la mitocondria?

La herencia del ADN de la mitocondria ocurre sólo a través de la madre y, por consiguiente, es completamente diferente de la herencia del ADN nuclear (del núcleo de la célula). En este caso no se aplican las reglas de la herencia de enfermedades recesivas, dominantes y ligadas al cromosoma X.

Durante la concepción, un embrión recibe sus mitocondrias del óvulo de la madre, no del espermatozoide del padre.

Las mutaciones pueden existir en algunas de las mitocondrias en las células de una persona, sin nunca ocasionar muchos problemas, en caso que los ocasione. (De hecho, una teoría del envejecimiento dice que éste es causado por una acumulación de mutaciones en el ADN de las mitocondrias). Las mitocondrias normales son generalmente suficientes para producir la energía necesaria para el cuerpo. Pero, una vez que una persona tiene cierto porcentaje de mitocondrias con mutaciones (posiblemente un 30 por ciento, más o menos), el déficit de energía se vuelve crucial y puede resultar una enfermedad mitocondriaca.

Las madres pueden transmitir las mutaciones de las mitocondrias a sus hijos(as), pero los padres no, de manera que la herencia del ADN mitocondriaco sigue un patrón llamado *herencia materna*. La severidad de la enfermedad del (de la) hijo(a) depende de qué tantas mitocondrias normales y anormales recibe el (la) hijo(a) de la madre.

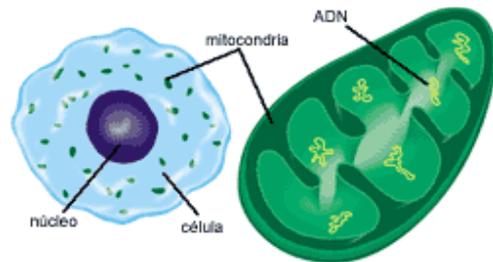
Las mutaciones del ADN mitocondriaco pueden ocurrir también durante el desarrollo del embrión. No todas las mutaciones de las mitocondrias son heredadas. Algunas ocurren cuando un embrión está desarrollándose en el útero. Los investigadores han hallado que las mutaciones embrionarias de las mitocondrias ocurren

generalmente después de que los espermatozoides u óvulos se han formado en el embrión afectado, o sea, de conformidad con lo observado, estas mutaciones no son transmitidas a la generación siguiente.

¿Afecta el ADN del núcleo de la célula a las mitocondrias?

Sí. El ADN del núcleo afecta también la función de las mitocondrias, de manera que algunas enfermedades mitocondriacas son heredadas de acuerdo con las mismas reglas que otras enfermedades genéticas.

La mayoría de las proteínas mitocondriacas no se fabrican en las mitocondrias, sino que provienen de los genes en el núcleo de la célula. Estas proteínas nucleares se importan posteriormente a las mitocondrias, donde ayudan también con la producción de energía.



Las mutaciones pueden ocurrir también en estos genes nucleares que afectan a las mitocondrias. Esta es otra forma de obtener una "enfermedad mitocondriaca" — pero una que no es causada por el ADN mitocondriaco que ha tenido una mutación.

El ADN nuclear que afecta la función de las mitocondrias es heredado, de acuerdo con los patrones de autosoma y X-ligados.

Para la planificación familiar, es importante saber exactamente qué tipo de mutación del ADN existe en una familia con una enfermedad mitocondriaca — ya sea una mutación del ADN de las mitocondrias o una mutación nuclear del ADN. Como puede ver, estas tienen patrones hereditarios e implicaciones muy diferentes para la familia.

Dónde encontrar apoyo y obtener más información:

Visita el sitio Web de UPA! cura Duchenne: www.dmdla.org

Nuestro Foro de Comunicación: <http://groups.google.com/group/DMDLA>
upacuraduchenne@googlegroups.com

O escríbenos a: upa@dmdla.org