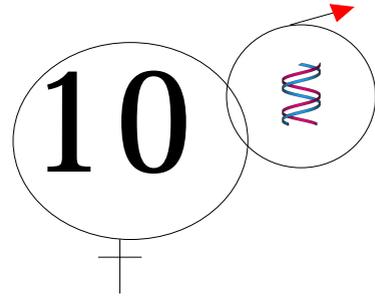


INTERFERENCIAS BIOLÓGICAS DE LA TRANSMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES



Araceli Lantigua Cruz

Los avances de la aplicación de la nueva tecnología para el estudio del ADN y las observaciones de las investigaciones relacionadas con el Proyecto Genoma Humano, han logrado esclarecer contradicciones y expresiones anormales que no tenían explicación o cuyas explicaciones confundían más que aclaraban el fenómeno.

Interrogantes como las siguientes: ¿Por qué en el síndrome frágil X hay hombres asintomáticos y portadores? ¿Por qué en síndromes neurológicos como el Praderr-Willi y el Angelman teniendo fenotipos diferentes tienen el mismo tipo de aberración cromosómica en 15q11-q13? ¿por qué una mujer fenotípicamente sana tiene hijos acondroplásicos en dos matrimonios diferentes? ¿Por qué en algunas enfermedades genéticas dominantes los síntomas aparecen mucho más temprano en los hijos que en sus padres?

A responder estas interrogantes a la luz de los nuevos conocimientos va dirigido este capítulo que aborda fenómenos biológicos que dificultan la identificación de herencias mendelianas y que en algunos textos aparecen con el nombre de patrones no clásicos de herencias mendelianas.

MUTACIONES DINÁMICAS

Este término se aplica a genes que presentan en alguna región de su estructura tripletes de bases repetidos en un número de veces tal, que define el alelo o gen denominado normal. La mutación consiste en el incremento del número de veces que se repite el triplete y su expresión está en correspondencia con este incremento. Se trata de un gen que crece y su crecimiento tiene un límite a partir del cual su expresión puede ser nula y causar un defecto del desarrollo.

El síndrome a partir del cual se introduce esta nueva categoría genética recibe el nombre de Síndrome Frágil X, es la segunda causa genética y primera causa hereditaria de retraso mental.

Al gen detectado a partir de este síndrome, se le ha denominado FRM1. La mutación del gen FMR1, que da origen a este síndrome consiste en el incremento de repeticiones del triplete CGG del extremo 5' de su primer exón, cuyo alelo normal tiene un promedio de 30 repeticiones.

Este incremento se produce por etapas. De ahí el término de "gen que crece". El primer crecimiento o premutación oscila entre 43 y hasta 200 repeticiones sin que tenga un efecto fenotípico muy específico. A partir de las 200 repeticiones se produce la mutación completa y se expresa el síndrome.

El riesgo de transformarse en una mutación completa depende del número de repeticiones de la premutación, de modo tal que cuando el portador de la premutación en una familia afectada, tiene un rango de menos de 90 repeticiones, la probabilidad de amplificarse hacia una mutación completa de un rango de repeticiones mayor de 200, es menor que cuando la premutación tiene un rango de más de 90 repeticiones.

El gen FMR1 se encuentra en la región q27.3 del cromosoma X y por lo tanto, se hereda ligado al X con características especiales pues el incremento del número de tripletes se produce durante las gametogénesis y los hombres aparentemente normales pueden ser hemigóticos para la premutación y transmitir el gen a todas sus hijas, quienes a su vez pueden darle nietos varones afectados por retraso mental sin existir antecedentes familiares del defecto.

Este tipo de mutación explica el fenómeno genético de anticipación o de observación de la aparición más temprana de síntomas en las nuevas generaciones, independientes del sexo del individuo que transmitió la mutación.

La anticipación es un fenómeno usual en enfermedades genéticas progresivas del sistema nervioso central y su presencia es un elemento clínico que obliga a la búsqueda molecular de mutaciones debidas a un incremento de secuencia de bases repetidas.

Desde el punto de vista molecular se describen dos grupos de síndromes debidos a mutaciones dinámicas:

1. Expansiones inestables por repeticiones muy largas, fuera de secuencias codificantes.

Enfermedad	Locus	Gen	Alelo N	Premutación	Mutación	Triplete	Defecto molecular
Frágil X	Xq 27.3	FMR1	6-54	50-200	>200-1000	5' CGG, exon 1	Hipermetilación CpG.
Distrofia miotónica	19q13	MD	5-35	42-1000	>1000	3'GTG último exon	Afectan el procesamiento del transcripto primario
Epilepsia juvenil mioclónica	21q22.3	JME	2-3	Intermedio	40-80	5'CGC	Afecta función de promotor
Frágil E	Xq28	FRAXE	6-25	50-200	>200-1000	5'CCG	Hipermetilación CpG.
Ataxia Friedreich	9q13-q21.1	FRDA	6-34	Intermedio	67-1700	Intron 1.	Perdida de GAA función del gen.

2. Expansiones CAG de repeticiones más cortas dentro de secuencias codificantes.

Enfermedad	Locus	Gen	Herencia	Alelo N	Mutación
Huntington	4p16.3	HD	AD	6-35	30->1000
Kennedy	Xq21	KD	LXR	9-35	38-62
Ataxia espinocerebelar 1	6p23	SCA1	AD	6-38	32-83
Ataxia espinocerebelar 2	12q24	SCA2	AD	14-31	32-77
Ataxia espinocerebelar 3	14q32	SCA3	AD	12-39	62-86
Machado-Joseph.					
Ataxia espinocerebelar 6	19p13	SCA6	AD	4-17	21-30
Ataxia espinocerebelar 7	3p12-21.1	SCA7	AD	7-35	36-200
Atrofia dentatorubral-palidoluisiana.	12p	DRPLA	AD	3-35	49-88

Características comunes a este último grupo

- Todas tienen una herencia autosómica dominante, excepto la enfermedad Kennedy que tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X.
- El alelo expandido es transcrito y traducido.
- El trinucleótido repetido codifica para un segmento de poliglutamina de la proteína específica de cada enfermedad.
- Hay un umbral crítico de repeticiones por debajo de la cual no es patogénico y por encima del cual causa la enfermedad.
- El tamaño de la amplificación de la mutación correlaciona con la edad de comienzo de los síntomas de cada enfermedad, aunque no se puede hacer una predicción en un paciente individual.
- La enfermedad Kennedy se debe a una mutación de un gen para el receptor de andrógeno.

La patogénesis de estas enfermedades parece estar relacionada con la longitud de poliglutaminas. Cuando el segmento excede el umbral normal de repeticiones, se producen agregados de proteínas que pueden matar a las células.

Las diferencias clínicas de cada enfermedad reflejan muerte de células diferentes y la muerte neuronal causada por los agregados de proteínas son un rasgo común a estas enfermedades por repeticiones CAG, así como para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson y las enfermedades por priones.

IMPRONTA GENÓMICA

Investigaciones sobre la expresión genética en diferentes especies de reproducción sexual, incluyendo al humano, han acumulado suficientes evidencias que rompen definitivamente con la creencia de que el genoma haploide, contenido en los gametos, no presenta diferencias que impidan la expresión mendeliana de una mutación. Una nueva categoría genética hace su aparición bajo la denominación de impronta genómica (genomic imprinting) y que se define como la huella, que deja en el genoma del nuevo individuo la contribución cromosómica haploide materna y paterna.

Este fenómeno biológico se identifica como epigenético o sea factores adicionales que no modifican la secuencia del ADN de genes específicos pero que si modifican su expresión.

La metilación del ADN es un importante mecanismo epigenético en el control de la represión de la transcripción de ciertos genes. Este patrón de metilación tiene diferencias en dependencia de que el gen en cuestión sea heredado por vía materna o paterna.

El mecanismo epigenético de impronta genómica, asegura que dentro de una célula, sólo uno de los dos alelos heredados a través de la gametogénesis materna y paterna, se exprese, aun cuando la secuencia de bases de ambos genes se encuentre intacta.

El fenómeno epigenético de impronta genómica es un mecanismo que normalmente ocurre, que puede explicar la competencia de regiones de ADN que actúan como potencializadores o silenciadores de genes comprometidos en el proceso de la embriogénesis.

El gen XIST relacionado con la inactivación de uno de los dos cromosomas X de la mujer, es un ejemplo de un gen ligado al cromosoma X que desarrolla impronta genómica, ya que la expresión del alelo XIST heredado por el gameto materno se encuentra preferencialmente reprimido en los tejidos de origen trofoblásticos. En ejemplos de triploidias, en las que se encuentra una doble dosis del genoma haploide paterno, el tejido trofoblástico se encuentra muy desarrollado.

La evidencia de la impronta genómica se ha venido investigando en la expresión de ciertas mutaciones del humano que tienen una gran diversidad en su expresión.

Esto significa que existen enfermedades genéticas que pueden tener variaciones en su expresión en un rango tan variable que puede ir desde la no expresión hasta una severidad extrema de ésta, dependiendo de que la mutación bajo un control de impronta, haya sido heredada por la vía del padre o de la madre.

Ejemplos de evidencias de impronta genómica en el humano son los síndromes producidos por deleción de la región q11-q13 del cromosoma 15. Atendiendo a que esta aberración

ción cromosómica sea heredada por vía paterna o materna se expresarán los síndromes Prader Willi o Angelman respectivamente, cuyos fenotipos son bien diferentes entre sí.

Otros ejemplos se relacionan con el incremento en la severidad de la expresión fenotípica de la mutación, como se ha planteado en la Distrofia Miotónica, para explicar la forma neonatal que se observa en hijos de madres afectadas y que a su vez, han heredado la mutación por vía materna.

No es difícil comprender ahora, que podrían existir mutaciones de simples genes que se transmiten de acuerdo con las leyes de Mendel pero que al modificarse su expresión en dependencia del origen materno o paterno de la mutación y teniendo como única evidencia el examen clínico de la expresión de la mutación, sea extremadamente difícil encontrar los criterios que nos permitan seguir la segregación de la mutación en cuestión para identificar una herencia mendeliana de las estudiadas previamente.

DISOMÍAS UNIPARENTALES

El descubrimiento de las disomías uniparentales emerge como resultado de observaciones en el uso de la biotecnología en función de caracterizaciones moleculares de diversas mutaciones. No siempre una pareja cromosómica está formada por cromosomas transmitidos en los gametos masculino y femenino. En los años 1988 y 1989 se reportaron dos niños afectados por fibrosis quística que además presentaban una baja talla inusual. Los estudios moleculares detectaron que los cromosomas 7 donde se encuentra el gen de la fibrosis quística de ambos niños fueron heredados de un mismo padre. Después de estos hallazgos las disomías uniparentales son un fenómeno relativamente frecuente. No se sabe cuantas veces una pareja cromosómica es el resultado de una no disyunción en cualquiera de las dos meiosis de la ovogénesis o la espermatogénesis, pero existen numerosas evidencias de que un par cromosómico específico ha sido transmitido por el óvulo o el espermatozoide por una sola vía parental, dando lugar a una disomía uniparental materna o paterna.

La repercusión fenotípica de este fenómeno es objeto de estudio actual y se puede predecir que sus variaciones dependerán de los genes de los cromosomas involucrados y del tipo de disomía que puede ser isodisomías (defecto generado en la segunda meiosis) o heterodisomías (defecto generado en la primera meiosis).

El mecanismo más probable para la producción de disomias uniparentales, es la no disyunción con pérdida del cromosoma procedente del gameto monosómico normal que generaría una trisomía en el cigoto. Es probable que muchos cigotos trisómicos para un determinado cromosoma, elimine a uno de los cromosomas en exceso, a lo que se ha denominado rescate trisómico. El origen del cromosoma eliminado da lugar a cigotos

disómicos con los dos cromosomas procedentes uno de cada progenitor o cigotos con los dos cromosomas de un solo padre o disomias uniparentales.

Cada día aparecen nuevas evidencias de disomias uniparentales de los 23 pares de cromosomas humanos, al menos ya se ha demostrado la presencia de disomias uniparentales para 15 de ellos.

Los síndromes Angelman (happy puppet), Beckwith-Wiedemann (EMG) y Prader-Willi son los ejemplos más estudiados.

MOSAICISMOS GERMINALES

Se trata de mutaciones que aparecen en las células germinales de los progenitores, que a su vez originan gametos afectados con un rango de probabilidades que depende del número de generaciones celulares germinales con la mutación.

Sospecha de este tipo de mutación es la recurrencia de un defecto específico que parece como si fuera una nueva mutación, con carácter dominante y que sin historia familiar anterior se repite en dos o más hijos, aparentando cuando ocurre en la misma pareja, una herencia autosómica recesiva.

El ejemplo más ilustrativo es el de la Acondroplasia, baja talla desproporcionada cuya mutación se caracteriza por un cambio de bases en el gen receptor para el factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3). Un simple cambio de una base nitrogenada por otra (G380R o G380A) en el dominio transmembrana de la proteína, se expresa por la displasia ósea que caracteriza a esta mutación.

Se han descrito casos de individuos clínicamente no afectados por esta displasia ósea que han tenido recurrencia de la mutación en la descendencia, en los que se ha demostrado molecularmente mosaicismo de la mutación en tejido gonadal.

Mosaicismos somáticos. Se trata de mutaciones que ocurren a nivel de clones celulares somáticos durante el desarrollo prenatal, ocasionando asimetrías corporales con anomalías de los tejidos involucrados (mosaicismo poscigóticos) o pueden ser posnatales generando en células somáticas tumoraciones.

HERENCIA MITOCONDRIAL

Existen otras mutaciones de simples genes que se diferencian de las anteriores porque el gen afectado o mutado está en el ADN mitocondrial.

Las mitocondrias tienen reproducción intracelular independiente (por fisión) y aunque se encuentran afectados tanto hembras como varones, los hombres afectados no trans-

miten la enfermedad pues el espermatozoide no contribuye con mitocondrias en la fecundación.

Las mitocondrias sólo se transmiten a través del óvulo cuyo citoplasma es mucho más grande (Figura 10.1).

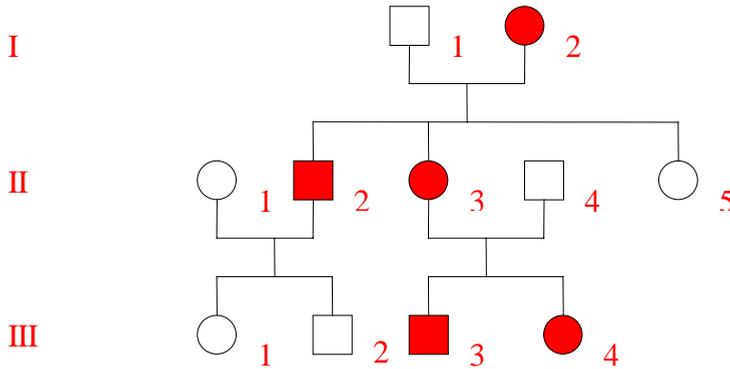


Figura 10.1. Ejemplo de herencia mitocondrial.

Es difícil hacer un análisis predictivo de la probabilidad que una mujer afectada tenga hijos sanos o enfermos pues esto depende del número de mitocondrias normales y anormales de cada óvulo.

El ADN mitocondrial (ADNmt) se encuentra empaquetado en un cromosoma circular que tiene 16 kb de longitud. Cada mitocondria tiene varias copias de este cromosoma y cientos por células. El ADNmt ha sido completamente secuenciado y se conoce que codifica para dos tipos de ARN ribosomal, para 22 ARN de transferencia y para 13 polipeptidos que son subunidades de enzimas que participan en la cadena respiratoria ya que las otras unidades de estas enzimas son codificadas por el ADN nuclear.

Las mitocondrias son distribuidas al azar en las divisiones celulares. Generalmente el ADNmt es idéntico en la mayoría de las personas y a este hecho se le denomina homeoplasma, sin embargo cuando aparece una mutación en este ADN se producen dos tipos de ADNmt, el no mutado y el mutado recibiendo el nombre de heteroplasma. La homeoplasma puede estar presente para el ADNmt no afectado y para el ADNmt mutado, en estos casos todos sus hijos tienen riesgo de padecer la enfermedad. Cuando se trata de heteroplasma existe la probabilidad de que al distribuirse las mitocondrias al óvulo este reciba todas las mitocondrias con el ADN mutado o todas las mitocondrias con el ADN no mutado, por lo cual el individuo puede estar o no afectado. También el óvulo

puede recibir ambos ADN y presentar heteroplasmia. En resumen una mujer afectada por una mutación mitocondrial puede tener hijos no afectados.

Hay heterogenidad en la mutaciones del ADNmt reportadas. Esto unido al porcentaje de mitocondrias con el ADNmt mutado explica la gran expresividad de las enfermedades con este tipo de herencia.

Se han reportado 60 mutaciones mitocondriales. Un ejemplo de este tipo de mutación se observa en "la Anemia Inducida por Cloranfenicol", la Atrofia Optica de Leber, el síndrome Diabetes-Sordera, la sordera inducida por aminoglucósidos, la encefalopatía MELAS, la epilepsia mioclónica MERRF, la cardiomiopatía hipertrófica con miopatía.

OTRAS CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES Y DE SU EXPRESIÓN

Herencia digénica

La expresión de un defecto se debe a la coincidencia de genotipo doble heterocigótico para mutaciones que en simple dosis y aisladas no expresan el defecto en cuestión. Un ejemplo se ilustra en casos dobles heterocigóticos para una forma de Retinosis Pigmentaria (RP), donde la persona solamente está afectada por esta tipo de RP, si es heterocigótica además para una mutación del gen "proteína 1 del segmento externo" (RON1) que se encuentra en el cromosoma 11 y ésta coexiste con la mutación del gen que codifica la proteína periferina y que se encuentra en el cromosoma 6.

Pérdida de heterocigocidad

Es un fenómeno característico de la expresión de genes supresores tumorales. Ocuere en diversos tipos de cáncer, donde existe una primera mutación que determina la presencia de un genotipo heterocigótico y una segunda mutación sobre el gen tipo salvaje o no mutado, determinando un genotipo homocigótico recesivo o hemicigótico, si esta segunda mutación determina la pérdida del cromosoma no afectado por la mutación perdiéndose el genotipo heterocigótico y desarrollándose el tumor. Se conoce como "hipótesis de los dos golpes de Knudson". En el retinoblastoma hereditario la primera mutación es germinal, es decir el individuo es heterocigótico para la primera mutación. La segunda mutación tiene un efecto más temprano y en múltiples células, lo que explica que este tipo de tumor maligno se desarrolle, en estos casos, en el primer año de la vida , en ambos ojos y de forma múltiple. Otro ejemplo en el que se observa este fenómeno es en

la neurofibromatosis 1 (NF1). Los neurofibromas que caracterizan a esta enfermedad genética, son el efecto de pérdida de heterocigocidad del gen que expresa la proteína neurofibromina que tiene también función de regulación del ciclo celular resultando ser un gen supresor tumoral.

RESUMEN

Las mutaciones dinámicas, anormalidades del fenómeno epigenético de impronta genómica, las disomías uniparentales, los mosaicismos gonadales y somáticos, y la herencia mitocondrial son fenómenos que dificultan seguir la segregación de una mutación de acuerdo con los criterios clásicos para la identificación de una herencia mendeliana. Pensar en ellos facilita la interpretación de la anticipación, la severidad de la enfermedad selectiva al origen materno o paterno del gen mutado, incomprensiones de la segregación de mutaciones en herencias autosómicas recesivas en las que el individuo homocigótico ha recibido la doble dosis génica de solo uno de los padres heterocigótico para esa mutación. Trasmisión de una aparente mutación de novo en un hijo afectado a un hermano de éste y la trasmisión de las enfermedades a partir de una mujer a hijos de ambos sexos.