

Hechos sobre la genética y las enfermedades neuromusculares

MDA[®]

Estimados amigos:

La mayor parte de las enfermedades neuromusculares en el programa de la Asociación de la Distrofia Muscular 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.



“Hechos sobre 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 genéticas 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, se aboca a la herencia mitocondrial, un aspecto de la genética cuya importancia está considerándose de manera creciente.

Si usted 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.

Asimismo, puede averiguar más acerca de los servicios y otros programas de la MDA, mantenerse actualizado respecto a nuevas investigaciones y obtener información acerca de asuntos relacionados con aspectos médicos o de discapacidad, leyendo otras publicaciones de la MDA, visitando la página electrónica mda.org en el Internet, o llamado al (800) 572-1717.

¿Qué es una enfermedad genética?

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

¿Qué es un gene?

Los genes, compuestos de la sustancia química conocida como ADN (ácido desoxirribonucleico) son cadenas 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 hebras denominadas cromosomas ubicadas generalmente en el núcleo de cada célula en el cuerpo.

¿Cómo conllevan los genes a las proteínas?

Las copias finales de las recetas de las proteínas las porta en realidad el ARN (ácido ribonucleico), 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 conllevan 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 luego en un error en la

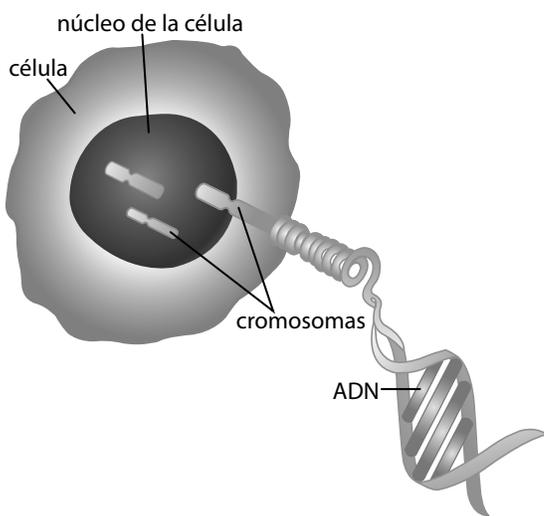
proteína fabricada de acuerdo con esas instrucciones del ARN. Algunas mutaciones son peores que otras para la célula. Algunas mutaciones conllevan a la producción de una proteína ligeramente anormal, mientras que otras resultan en una proteína muy anormal o la ausencia completa de una proteína en particular.

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

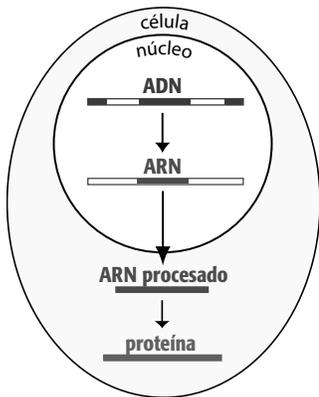
Los efectos de una mutación en el ADN de una persona dependen de muchos factores, entre ellos la forma exacta en que la mutación afecta a la proteína final (si la proteína de hecho se ha fabricado, y de ser así, qué tan cercana es a la proteína normal), y qué tan crucial es esa proteína en el cuerpo.

Por ejemplo, algunas mutaciones en el gene de la proteína de la distrofina conllevan a una debilidad muscular relativamente ligera, mientras que otras provocan 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.

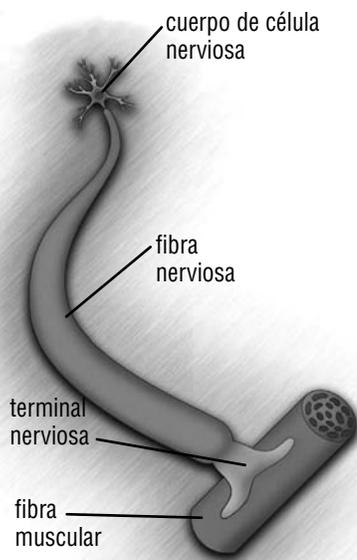
Todo esto puede parecer un exceso de explicaciones, pero es la base para que usted y los profesionales a quienes consulte, puedan tomar decisiones respecto a una enfermedad genética que podría estar en su familia.



Los genes están compuestos de ADN, que se almacena en los cromosomas en cada núcleo celular.



Una célula convierte a cada gene (secuencia de ADN) en ARN en el núcleo. Una copia totalmente procesada del ARN del gene sale fuera del núcleo, donde se fabrica una proteína de esta "receta" de ARN.



Las proteínas en las células nerviosas afectan la forma en que la célula recibe y transmite las señales, incluso aquellas que le envía a las fibras musculares. Las proteínas de las fibras musculares afectan las contracciones musculares y protegen a las fibras de daños relacionados con las contracciones.

¿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, además de 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.

¿Qué pasa con las proteínas en las enfermedades cubiertas por la MDA?

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, ocasionan enfermedades neuromusculares genéticas.

¿Qué son las pruebas genéticas?

Las pruebas genéticas significan generalmente el examen directo del ADN en un gene asociado a una enfermedad

en particular. (A veces puede referirse al ARN o al producto proteínico del ADN y ARN.) 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.

¿Qué clase de muestra se necesita para una prueba genética?

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

¿Por qué debo someterme a una prueba genética?

Tan sólo hace unos cuantos años, se realizaban pruebas genéticas principalmente cuando las personas estaban pensando acerca de iniciar una familia o tener más hijos, y deseaban información más precisa acerca de los riesgos hereditarios que la que tenían ya, o para confirmar el diagnóstico clínico de un médico y agregar información acerca del curso y la severidad posibles de una enfermedad.

Sin embargo, a partir del 2007, existen muchos tratamientos experimentales para enfermedades neuromusculares que están desarrollándose y que requieren conocimientos precisos de la mutación genética de una persona.

Por ejemplo, se están desarrollando compuestos que se han diseñado para que las células ignoren un tipo de mutación conocida por "codón de parada prematura" que detiene la síntesis de una proteína antes de que se hayan procesado completamente las instrucciones genéticas. Y existen otros que están dirigidos a bloquear la capacidad de una célula de "leer" instrucciones específicas que contienen errores.

Cuando se pensó que las pruebas genéticas eran mayormente predictivas y que no tenían valor terapéutico,



Algunos tratamientos que están siendo desarrollados para las enfermedades neuromusculares requerirán un conocimiento preciso de la mutación genética de la persona.



Los consejeros genéticos y médicos pueden ayudar a las personas a tomar decisiones acerca de las pruebas genéticas y respecto a tener hijos.

muchos centros médicos desalentaron aplicar la prueba a niños antes de que aparecieran los síntomas, debido al temor de estigmatizarlos o poner en peligro su cobertura por parte de los seguros.

Sin embargo, estas ideas están siendo reevaluadas a la luz de conocimientos nuevos. Es probable que se estudie a los neonatos con respecto a un número creciente de enfermedades genéticas en los años venideros, a medida que se disponga de tratamientos nuevos y que se bajen las barreras en cuanto a las pruebas del ADN en niños. Los tratamientos para enfermedades genéticas tendrán casi con toda seguridad más éxito si se inician en una etapa temprana de la vida.

¿Dónde puedo someterme a una prueba genética?

Puede enterarse acerca de las pruebas genéticas en su clínica MDA. En algunos casos, las pruebas pueden realizarse en la misma institución en que se encuentra la clínica. Sin embargo, en la mayoría de los casos las muestras de sangre se enviarán a un laboratorio externo. Por ejemplo, Athena Diagnostics es un laboratorio comercial de gran tamaño en Worcester, Massachusetts, que puede realizar las pruebas de ADN con respecto a un número de las enfermedades cubiertas por la MDA. Asimismo, puede consultar en www.genetests.org para encontrar un laboratorio cercano.

¿Cuánto cuesta una prueba genética?

Si es parte de un estudio, generalmente la prueba del ADN no tiene costo. En algunos casos, una clínica MDA puede haber separado fondos específicamente para pruebas genéticas. Y en algunas instancias, el seguro cubrirá el costo de la prueba. Sin embargo, si tiene que pagar una prueba genética, los costos varían de aproximadamente \$250 a casi \$4,000, dependiendo de la prueba específica y del laboratorio.

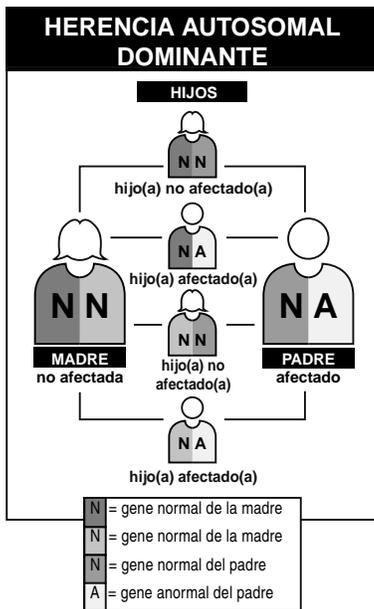
¿Cuál es el aspecto negativo de las pruebas genéticas?

En los Estados Unidos, el temor a ser discriminado al solicitar un seguro de gastos médicos no es infundado. Aun el temor a ser discriminado por los patrones, aunque con menor probabilidad, es un asunto que debe considerarse, aunque los reglamentos de privacidad por lo general prohíben que la mayor parte de los patrones potenciales puedan tener acceso a este tipo de información.

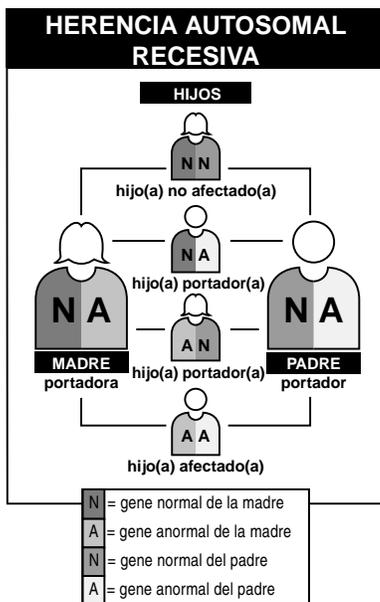
Las pruebas prenatales casi siempre ocasionan angustia a los padres si los resultados indican que el bebé tiene una mutación que se traduce en una enfermedad. A veces los resultados de las pruebas no le pueden indicar a la familia qué tan seriamente podrá verse afectado el niño, haciendo que la opción de continuar o no con el embarazo sea aun más difícil. Algunos padres de familia simplemente prefieren arriesgarse que tener que enfrentarse a este tipo de decisión.

Las pruebas que revelan el destino genético de un niño joven pueden afectar las relaciones dentro de la familia, o pueden causarle más tristeza a los padres de familia que la que hubieran sentido si los acontecimientos hubieran sucedido simplemente, especialmente si no existe un tratamiento para la enfermedad de referencia. Una prueba genética positiva que revela que un niño es portador de una enfermedad (vea *¿Cómo se heredan las enfermedades genéticas?* en la página 6) puede ocasionar preocupación, especialmente si el niño es joven y las implicaciones para sus hijos futuros son inciertas.

Además, los resultados de las pruebas de una persona tienen implicaciones para el estado genético de los parientes, ya sea que se hayan sometido voluntariamente o no a la prueba ellos mismos. Por ejemplo, si mediante una prueba genética se diagnostica una enfermedad autosomal recesiva (vea



Las enfermedades heredadas en un patrón autosomal dominante requieren sólo una mutación genética para provocar los síntomas.



Las enfermedades heredadas en un patrón autosomal recesivo requieren de dos mutaciones genéticas (uno de la madre y uno del padre) para ocasionar los síntomas.

la página 6), por lo general significa que la madre y el padre del paciente son portadores y que los hermanos y hermanas del paciente también presentan un riesgo.

Por último, pero no por ello de menor importancia, los resultados de una prueba de ADN no siempre son fáciles de interpretarse. Algunos tipos de pruebas revelan solamente la presencia o ausencia de una mutación que ocasiona una enfermedad en un porcentaje determinado de casos, dejándole incertidumbre acerca del futuro a la persona que obtiene el resultado negativo (no se ha encontrado una mutación). En otros casos, pueden encontrarse mutaciones cuya importancia es incierta. O una mutación puede ser un factor de riesgo conocido de una enfermedad, pero el grado de riesgo puede ser difícil de estimarse. En ocasiones, ocurren errores en el proceso de las pruebas.

¿Puede alguien guiarme?

La mejor forma de tomar la decisión correcta acerca de las pruebas genéticas y asegurarse de que obtenga la prueba correcta y que entienda los resultados es trabajar con un consejero genético certificado.

Los consejeros genéticos certificados tienen títulos que reflejan un conocimiento amplio tanto de principios de biología como para otorgar asesoría. Ellos le podrán guiar a través del proceso de comprobación.

Casi todos los centros médicos principales cuentan ahora con consejeros genéticos entre su personal, y el médico de su clínica MDA podrá referirlo con uno.

¿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 autosomal dominante, autosomal 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 23° par es una excepción y determina el sexo. El 23° 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 23° 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 de hecho, determinan la masculinidad. Si un hombre pasa a su descendencia un cromosoma X de este 23° par, será una niña; si dona un cromosoma Y, será un niño.

Las enfermedades de autosomal dominante requieren sólo una mutación para que aparezcan. Cuando un especialista usa el término autosomal 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



La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad ligada al cromosoma X y en su mayoría afecta a niños varones. Las portadoras del sexo femenino por lo general no presentan síntomas.

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

Una enfermedad de autosomal recesivo requiere dos mutaciones para que aparezca. Cuando los geneticistas usan el término autosomal 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 la mutación de un gene para enfermedades en las que se requiere dos genes para producirla, son portadores de la enfermedad. Los portadores están protegidos generalmente y no muestran síntomas de una enfermedad genética debido a la presencia de un gene normal correspondiente en el otro cromosoma de cada par de cromosomas.

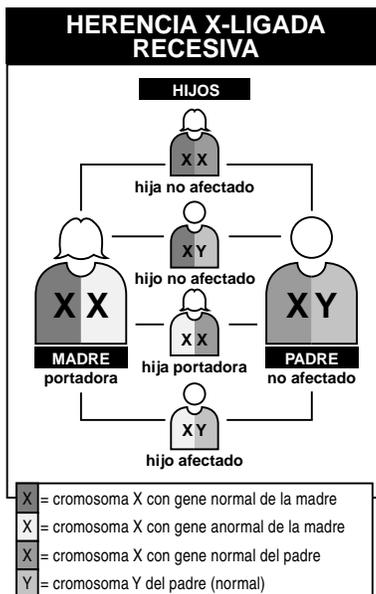
A veces, las pruebas bioquímicas u otras pruebas eléctricas o ciertas situaciones (por ejemplo, ejercicio vigoroso o ayuno) revelarán anomalías celulares sutiles en portadores de varias enfermedades genéticas.

En el caso de las enfermedades de autosomal 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 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 respaldo” 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 respaldo. 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 respaldo. 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.



Las enfermedades heredadas en un patrón recesivo ligado al cromosoma X por lo general afecta a los varones, debido a que un segundo cromosoma X por lo general protege a las mujeres de tener los síntomas.

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 X-ligadas, 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 de herencia predecir cómo será mi familia?

No. Muchos de nosotros hemos visto diagramas como los que se muestran arriba durante nuestros años escolares o posiblemente en los 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 en particular.

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 (suponiendo que la moneda no esté cargada y las condiciones sean

totalmente imparciales), 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 caras.

De hecho, 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.

Así sucede con la concepción de los hijos. Si la probabilidad de transmitir un cierto gene (digamos, un gene en el cromosoma X que lleva una mutación, versus un gene en el otro cromosoma X que no tiene la mutación) es del 50 por ciento en cada concepción, sigue siendo del 50 por ciento no obstante cuántos hijos se tenga.

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

¿Qué sucede 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 tirada de la moneda.

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 para la distrofia muscular de Duchenne (página 13), la atrofia muscular espinal (página 14) y la distrofia muscular miotónica (página 15) se llama árbol genealógico o linaje. Los geneticistas y los consejeros genéticos pueden elaborar un árbol genealógico al darles usted 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?

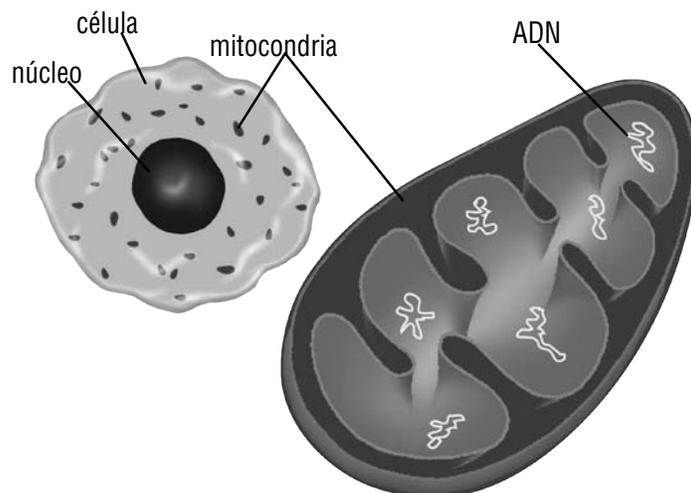
Esta es una pregunta que plantean frecuentemente las personas que han recibido un diagnóstico de una enfermedad genética o que tienen un hijo(a) con ese diagnóstico. “Pero, doctor”, dicen frecuentemente, “no hay nada como esto en nuestra familia. Entonces, ¿cómo puede ser genético?” Es una fuente muy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

Muy 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 (vea la página 7). 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



Cada mitocondria tiene su propio ADN (genes), pero se ve afectada también por los genes del núcleo de la célula.

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.

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 tranquilizaba 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, esto comprobó no 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 hijo con distrofia muscular de Duchenne, debido a que pueden fecundarse óvulos subsiguientes con la mutación de Duchenne.

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 mosaicas. Es muy difícil estimar el riesgo preciso de transmitir la enfermedad en estos casos.

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 distrofia muscular de Duchenne. 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).

Un geneticista o un consejero genético 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 reside la mayor parte de nuestros genes de los 23 pares de cromosomas de los que ya hablamos.

Los genes adicionales, que conforman menos del 1 por ciento del ADN de una célula, son los genes mitocondriales, y estos existen como hebras circulares de ADN dentro de las mitocondrias, las “fábricas de energía” de las células.

¿Qué hacen los genes dentro de las mitocondrias?

Hay 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 estructuras que son parecidas a los cromosomas nucleares pero son de forma anular, portan las recetas de 13 proteínas necesarias para las funciones mitocondriales. También proporcionan la codificación para 24 moléculas especializadas del ARN que se requieren para ayudar en la producción de proteínas mitocondriales. 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 mitocondriales?

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

¿Cómo se heredan las mutaciones mitocondriales?

La herencia del ADN mitocondrial 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 investigaciones sugieren que el óvulo elimina las mitocondrias de los espermatozoides.)

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 provocarse una enfermedad mitocondrial.

Las madres pueden transmitir las mutaciones de las mitocondrias a sus hijos(as), pero los padres no, de manera que la herencia del ADN mitocondrial 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 mitocondrial pueden ocurrir también durante el desarrollo del embrión. No todas las mutaciones de las mitocondrias son heredadas. Algunas ocurren cuando



Esta madre y su hijo varón tienen distrofia miotónica, que es heredada de manera dominante. En contraste, en enfermedades recesivas o ligadas al cromosoma X, los progenitores que son portadores no afectados pueden tener hijos afectados.

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 mitocondricas son heredadas de acuerdo con las mismas reglas que otras enfermedades genéticas.

La mayoría de las proteínas mitocondricas 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.

Como habrá podido adivinar, las mutaciones pueden ocurrir también en estos genes nucleares que afectan a las mitocondrias. Ésta es otra forma de obtener una “enfermedad mitocondrica” — pero una que no es causada por el ADN mitocondrico que ha tenido una mutación.

El ADN nuclear que afecta la función de las mitocondrias es heredado de acuerdo con los patrones autosómicos y X-ligados descritos en la sección “Cómo se heredan las enfermedades genéticas?” en la página 6.

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



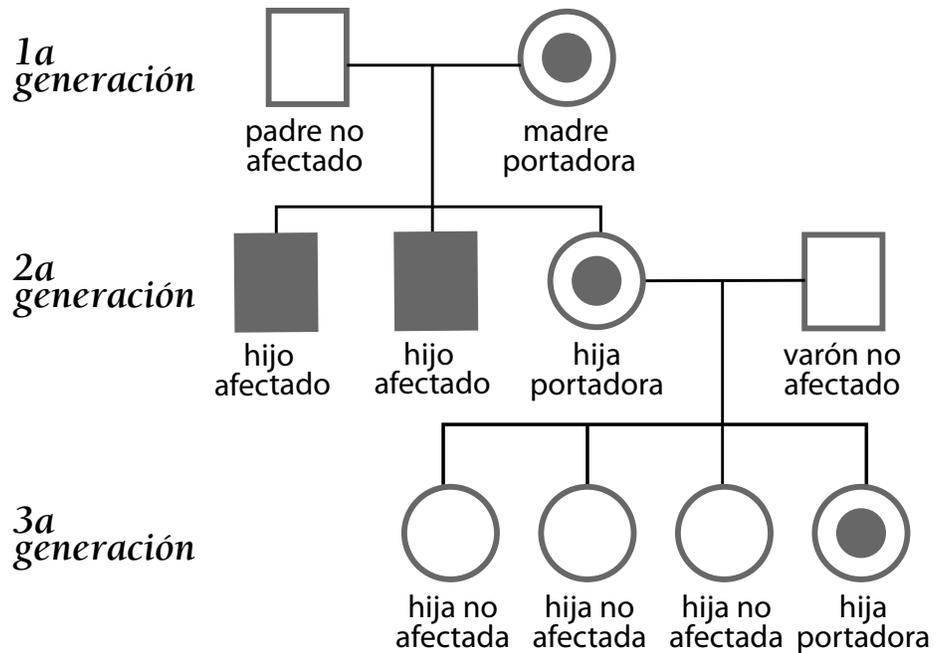
Las madres pueden transmitir genes mitocondricos defectuosos a sus hijos, pero los padres, no.

Lo que pudiera ocurrir en una familia con distrofia muscular de Duchenne

En esta familia hipotética, todos los tres niños de la segunda generación presentan el cromosoma X con el gene defectuoso.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD, por sus siglas en inglés) 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. También 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.

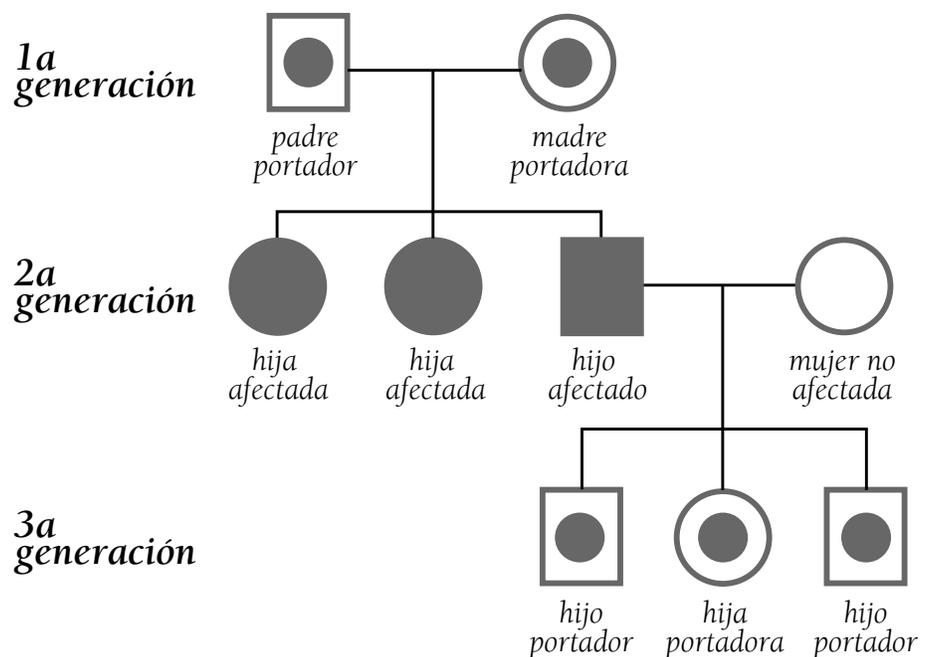


Lo que pudiera ocurrir en una familia con atrofia muscular espinal

Los genes recesivos se conjuntaron en todos los tres hijos de la segunda generación de esta familia hipotética, haciendo que sea inevitable que la tercera generación sea portadora.

La atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) es una enfermedad autosomal recesiva 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

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 la 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.

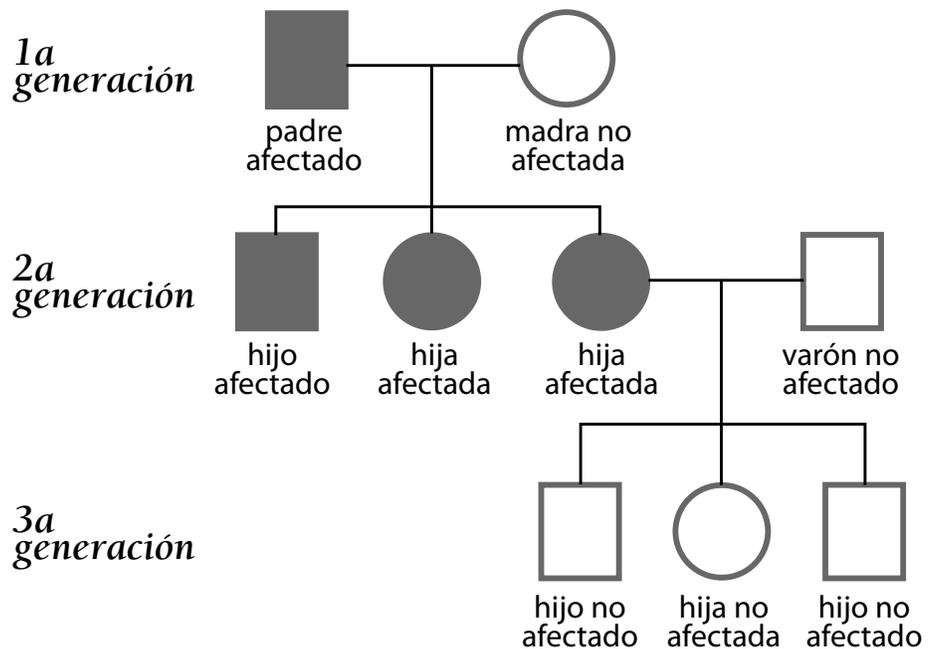


Lo que pudiera ocurrir en una familia con distrofia muscular miotónica

La tercera generación escapó de tener la enfermedad en esta familia hipotética, pero el hijo varón y ambas hijas mujeres en la segunda generación presentaron la mutación que ocasiona la enfermedad.

La distrofia muscular miotónica (MMD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad autosomal dominante que porta el cromosoma 19 o el cromosoma 3. 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 la madre afectada. Los dos cromosomas 19 del padre son normales.



MDA está aquí para ayudarle

La Asociación de la Distrofia Muscular ofrece una amplia variedad de servicios para usted y su familia que ayudan a manejar las enfermedades neuromusculares. El personal de su oficina MDA local está disponible para ayudar de muchas formas. Los servicios de la Asociación incluyen:

- una red nacional de clínicas dotadas de especialistas de primera en enfermedades neuromusculares
- campamentos de verano MDA para niños con enfermedades neuromusculares
- ayuda para obtener equipo médico duradero a través de su programa nacional de préstamos de equipo
- asistencia financiera con reparaciones de todo tipo de equipo médico duradero
- consultas anuales para terapia ocupacional, físico, respiratorio y del habla
- vacunas anuales contra la gripe
- grupos de apoyo para los afectados, sus cónyuges, padres u otros cuidadores
- servicios de apoyo por el Internet mediante la comunidad electrónica *myMDA* y a través de *myMuscleTeam*, un programa que ayuda a reclutar y coordinar ayuda en casa

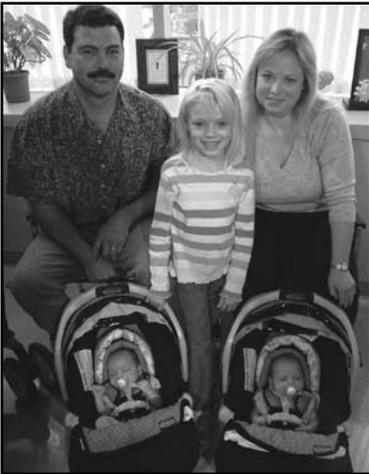
El programa de educación pública de la MDA ayuda a mantenerse al día con noticias de investigación, descubrimientos médicos e información sobre discapacidad, mediante revistas, publicaciones, conferencistas educativos, seminarios, videos y boletines de noticias.

Los sitios Web de la MDA en mda.org y espanol.mda.org contienen miles de páginas de valiosa información, incluyendo datos específicos sobre enfermedades, hallazgos de investigación, pruebas clínicas y artículos de revistas anteriores.

Todas las personas inscritas con la MDA reciben automáticamente *Quest*, la galardonada revista trimestral de la MDA. *Quest* (solamente disponible en inglés) publica artículos detallados sobre descubrimientos de investigación, cuidados médicos y cotidianos, productos y dispositivos útiles, asuntos sociales y familiares, y mucho más. Puede encontrar otras publicaciones de la MDA en mda.org/publications; muchos folletos están disponibles en español. Pregunte en su oficina local MDA para “Servicios MDA para el individuo, la familia y la comunidad” y ayuda para obtener ejemplares de otras publicaciones.

Si desea aprender sobre la genética de su propia enfermedad neuromuscular, tendrá que consultar con un especialista. Su médico de la clínica MDA puede referirlo a un genetista o consejero genético para pruebas e información.

Si tiene cualquier pregunta sobre la distrofia muscular y las enfermedades neuromusculares, alguien de la MDA le ayudará a encontrar la respuesta. Para ponerse en contacto con su oficina local MDA, llame al (800) 572-1717.



En la portada: Alexis “Lexye” Mortimer, en medio, tiene atrofia muscular espinal (SMA). Aquí parece con sus padres, Joe y Melissa, y sus hermanos gemelos, Jory y Aaron. Lexye fue la Embajadora de Buena Voluntad de la MDA de Oklahoma para el 2005.



El sitio Web de la MDA es constantemente actualizado con la información más reciente sobre las enfermedades neuromusculares en su programa.

mda.org
(800) 572-1717

©2010, Asociación de la Distrofia Muscular

Propósito y programas de la MDA

La Asociación de la Distrofia Muscular lucha contra las enfermedades neuromusculares a través de la investigación a nivel mundial. El programa de la MDA incluye las siguientes enfermedades:

Distrofias musculares

Distrofia muscular de Duchenne
Distrofia muscular de Becker
Distrofia muscular del anillo óseo
Distrofia muscular facioescápulohumeral
Distrofia muscular miotónica
(*enfermedad de Steinert*)
Distrofia muscular congénita
Distrofia muscular oculofaríngea
Distrofia muscular distal
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Enfermedades de las neuronas motoras

Esclerosis lateral amiotrófica (*ALS*)
Atrofia muscular espinal infantil progresiva
(*Tipo 1, enfermedad de Werdnig-Hoffmann*)
Atrofia muscular espinal intermedia
(*Tipo 2*)
Atrofia muscular espinal juvenil
(*Tipo 3, enfermedad de Kugelberg Welander*)
Atrofia muscular espinal adulta (*Tipo 4*)
Atrofia muscular espinal bulbar
(*enfermedad de Kennedy*)

Miopatías inflamatorias

Dermatomiositis
Polimiositis
Miositis con cuerpos de inclusión

Enfermedades de la unión neuromuscular

Miastenia grave
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Síndromes miasténicos congénitos

Enfermedades de los nervios periféricos

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Ataxia de Friedreich
Enfermedad de Dejerine-Sottas

Enfermedades metabólicas de los músculos

Deficiencia de fosforilasa
(*enfermedad de McArdle*)
Deficiencia de maltasa ácida
(*enfermedad de Pompe*)
Deficiencia de fosfofructoquinasa
(*enfermedad de Tarui*)
Deficiencia de enzimas bifurcadoras
(*enfermedad de Cori o de Forbes*)
Miopatía mitocondrial
Deficiencia de carnitina
Deficiencia de transferasa de palmitil carnitina
Deficiencia de fosfogliceratoquinasa
Deficiencia de fosfogliceratomutasa
Deficiencia de deshidrogenasa de lactato
Deficiencia de desaminasa de mioadenilato

Miopatías debidas a anomalías endocrinas

Miopatía hipertiroidea
Miopatía hipotiroidea

Otras miopatías

Miotonía congénita
Paramiotonía congénita
Enfermedad del núcleo central
Miopatía nemalínica
Miopatía miotubular
(*miopatía centronuclear*)
Parálisis periódica
(*hipercalémica e hipocalémica*)