

Las mutaciones dinámicas y las enfermedades neurológicas

Humberto Arboleda G.

Entre los resultados tempranos del Proyecto Genoma Humano, diez años antes de su terminación, se encuentra la identificación de un tipo particular de mutación, no conocida hasta entonces, importante avance que ha significado una mejor comprensión de diversas enfermedades neurológicas y musculares, con prometedoras esperanzas de lograr en algunos años tratamientos efectivos para su control y curación (1).

Diferente a las otras formas de mutación, en las que la herencia ocurre en forma estable de generación en generación, es decir todos los miembros afectados de una familia comparten una mutación heredada idéntica, el nuevo tipo de mutación presenta como una de sus características la inestabilidad, de allí su nombre de mutación dinámica, o más precisamente, **mutaciones dinámicas**, pues se sabe ahora puede afectar a diferentes genes. Este tipo de alteraciones consisten principalmente en repeticiones de tripletas de nucleótidos y son base de un nuevo grupo de enfermedades genéticas, aunque desde el punto de vista clínico se han reconocido de tiempo atrás (2).

La expansión de un segmento de ADN que contiene la repetición de tres nucleótidos dentro del gen afectado, por ejemplo CAG, o CCG, resulta en segmentos de diferentes longitudes CAGCAGCAG...CAG; o CCGCCGCCG...CCG, respectivamente. Dichas expansiones o aumento en el número de repeticiones, se originan en la gónada, y pasan de generación en generación, con diferentes consecuencias en la función del gen y en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se han propuestos varios mecanismos para explicar por qué las tripletas repetidas llegan a ser inestables y logran su expansión; entre los más reconocidos están los errores en la replicación, los mecanismos de la recombinación y el papel que puede cumplir la variabilidad de los minisatélites humanos (3).

Un aspecto clínico reconocido en distintas entidades es el denominado anticipación. Por anticipación se entiende el aumento de la severidad y la disminución de la edad de inicio de una enfermedad de generación en generación dentro de una misma familia (4).

Dependiendo del número de tripletas en un gen, existen diferentes tipos de individuos dentro de los grupos familiares: sanos, presintomáticos o portadores y afectados por la enfermedad. Las formas de herencia son diferentes en las diversas entidades, en algunos casos es dominante (enfermedad de Huntington) y en otros recesiva (ataxia de Friedreich).

Lo anterior significa que aunque todos los desórdenes por repetición de tripletas son causados por mutaciones dinámicas, existen importantes diferencias entre ellos. Por ejemplo, para algunas el número de expansiones relacionados con la enfermedad es pequeño (enfermedad de Huntington), para otras es muy grande (síndrome X-Frágil). Igualmente el número de repeticiones para los individuos sanos, presintomáticos o afectados varía según la entidad. La secuencia de bases también puede ser diferente (CAG en enfermedad de Huntington; CGG en el síndrome X-Frágil; CTG en distrofia miotónica; AAG en ataxia de Friedreich, etc.), lo mismo que la localización de la repetición (exón en enfermedad de Huntington; intrón en ataxia de Friedreich; región no traducida en el síndrome X-Frágil; etc.); el origen paterno o materno de la expansión de las tripletas tiene también diferentes consecuencias, particularmente clínicas.

En 1991 se identificaron las primeras entidades con expansión de tripletas, el síndrome X-Frágil y la Atrofia Espino Bulbar o enfermedad de Kennedy, siendo la primera de ellas una de las formas más frecuente de retardo mental. Poco tiempo después se encontraron alteraciones genéticas similares en la distrofia miotónica y en la enfermedad de Huntington. A la fecha, por lo menos catorce desórdenes neurológicos están asociados al fenómeno de mutaciones dinámicas, incluyendo además de las ya mencionadas, diferentes tipos de ataxias espinocerebrales, la ataxia de Friedreich, la atrofia muscular y espinobulbar, la atrofia dentorubral y palidoluisiana, entre otras (5). Se investiga actualmente el papel que pueden desempeñar las mencionadas mutaciones en otro tipo de entidades, entre ellas la enfermedad coronaria (6).

Los avances de los últimos años en la investigación de las proteínas específicamente alteradas en las diferentes

patologías es actualmente un campo de gran auge; sin embargo, no son claras aún las funciones normales que ellas cumplen, como ocurre con la huntingtina, la proteína alterada en la enfermedad de Huntington, aunque se han determinado aspectos importantes de su expresión y metabolismo, tales como su presencia citoplasmática en la mayoría de las células del organismo humano, con expresión en las neuronas en el cerebro. En modelos de ratón, es necesaria para el desarrollo embrionario normal, ya que en su ausencia la sobrevivencia embrionaria no supera los 7-8 días y en etapas adultas conduce a al desarrollo de neurodegeneración (7).

De otra parte, los amplios estudios realizados con la proteína comprometida en el síndrome X-Frágil, FMRP, han revelado su papel como proteína de unión al RNA, asociada a la traducción en los polirribosomas. Las propiedades de esta proteína sugieren su compromiso en la regulación de la síntesis proteica en sitios postsinápticos en las dendritas y en la maduración de las espinas dendríticas. La identificación de genes homólogos para FMRP en *Drosophila melanogaster* se cree puede permitir precisar aspectos funcionales de esta proteína (8). La pérdida de las funciones normales de la huntingtina y la FMRP son por lo tanto centrales en el desarrollo de las patologías con ellas asociadas.

En Colombia distintos grupos vienen desarrollando investigaciones en varias de las mencionadas patologías, con análisis moleculares que buscan identificar el comportamiento de las mutaciones dinámicas en los grupos familiares de los afectados, lo cual, además de constituir una importante herramienta para el diagnóstico y mejor clasificación de las entidades, servirá para una más precisa consejería genética, así como para el entendimiento de los procesos básicos de la enfermedad y su tratamiento específico.

Ejemplo de los mencionados estudios se encuentra en las páginas de este número del Acta Neurológica Colombiana (Pág. 7) en la que investigadores del Instituto de Genética Humana, Hospital de la Victoria Red Distrital de Genética y del Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio,

Pontificia Universidad Javeriana, presentan los resultados de la investigación clínica y molecular de la ataxia de Friedreich en población colombiana, primer estudio en nuestro medio de tales características sobre la mencionada entidad. Sus resultados y conclusiones señalan la importancia de la investigación molecular de las expansiones GAA en las familias con la mencionada enfermedad, pues constituye actualmente una herramienta esencial del estudio clínico y genético.

REFERENCIAS

1. **Verkerk AJMH, Piereti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DPA, Oizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang F, Eussen BB, Van Ommen GJG, Blonden LAJ, Riggins.** Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in Frágile X syndrome. *Cell* 1991; **65**: 396-399.
2. **Gusella JF, Mac Donald ME.** Trinucleotide instability: A repeating theme in human inherited disorders. *Annu Rev Med* 1996;**47**: 201-209.
3. **Monckton D.** Unstable Triplet Repeats Diseases. *Circulation* 1995; **91**: 513-520.
4. **Asherson P, Owen M.** Anticipation in mental illness. *Am J Hum Genet* 1994; **54**: 386-387.
5. **Costa Lima MA, Pimentel MM.** Dynamic mutation and human disorders the spinocerebellar ataxias (review). *Int J Mol Med* 2004; **13**: 299-302.
6. **Alevizaki M, Cimponeriu AT.** The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;**59**:749-55.
7. **Young AB.** Huntingtin in health and disease. *J Clin Invest* 2003; **111**: 299-302.
8. **Bardoni B, Schenck A, Mandel J-L.** 2001. The Frágile X mental retardation protein. *Brain Res Bull* 56; **3**:4375-382.
9. **Prieto JC, Pedraza OL, Gómez M, Durán C.** Análisis molecular de la ataxia de Friedreich en Colombia. *Acta Neurol Colomb* 2004; **20**: 7-12.