

INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA

Las células son las unidades de trabajo fundamentales de todo sistema vivo. Todas las instrucciones necesarias para dirigir sus actividades están contenidas dentro del ADN que reside en el núcleo de la célula.

El ADN de todos los organismos, desde las bacterias más diminutas hasta los humanos, se compone de los mismos componentes químicos y físicos. El ADN está organizado como una escalera retorcida con lazos entre los peldaños que se pueden "abrir" como una cremallera. Los peldaños están formados por bases de nucleótidos llamadas A, C, T y G. A siempre se empareja con T y C siempre se empareja con G. Este orden explica las instrucciones exactas necesarias para crear un organismo particular con sus propias características únicas.

El genoma es el conjunto completo de ADN de un organismo. Los genomas varían mucho en tamaño: el genoma más pequeño conocido de un organismo de vida libre (una bacteria) contiene alrededor de 600 000 pares de bases de ADN, mientras que los genomas humanos y de ratón tienen unos tres mil millones. Cada célula humana contiene un genoma completo.



El ADN en el genoma humano está organizado en 23 cromosomas, cada uno de los cuales contiene muchos genes. Los cromosomas X e Y determinan el sexo de un bebé. Las niñas tienen dos cromosomas X y ninguno Y, y los niños tienen uno X y uno Y. El gen MECP2 se encuentra en el cromosoma X. Por lo tanto, las niñas con Rett tienen dos genes MECP2, uno mutado y otro normal.

Aunque los genes reciben mucha atención, son las proteínas que codifican las que realizan la mayoría de las funciones vitales e incluso constituyen la mayoría de las estructuras celulares. Las proteínas son moléculas grandes y complejas formadas por muchas subunidades llamadas aminoácidos. Las propiedades químicas que distinguen a los 20 aminoácidos diferentes hacen que las cadenas de proteínas se plieguen en estructuras tridimensionales específicas, que definen sus funciones particulares en la célula.

Una sola hebra de ADN está formada por letras:

ATGCTCGAATAAATGTGAATT TGA

Cada 3 letras forman una palabra, también conocida como aminoácidos. Muchas palabras juntas forman un gen. La proteína MECP2 se compone de casi 500 aminoácidos.

ATG CTC GAA TAA ATG TGA ATT TGA

¿QUÉ SIGNIFICA LA MUTACIÓN DE MI HIJO?

Una mutación genética es un cambio permanente en la secuencia del ADN. Las mutaciones varían en tamaño desde una sola base de nucleótidos hasta un gran segmento de ADN que comprende muchos genes.

Al cambiar las instrucciones de un gen para producir una proteína, una mutación puede hacer que la proteína funcione mal o que falte por completo. En el síndrome de Rett, una mutación en el gen MECP2 hace que la proteína MECP2 también mute.

Es importante tener en cuenta que los genes en sí mismos no causan enfermedades: los trastornos genéticos son causados por mutaciones que hacen que un gen funcione incorrectamente. Por ejemplo, cuando las personas dicen que alguien tiene “el gen del síndrome de Rett”, se refieren a una versión mutada del gen MECP2, que causa el trastorno. Todas las personas, incluidas las que no tienen el síndrome de Rett, tienen un gen MECP2.

Los resultados de su hijo generalmente contienen dos piezas de información: un número que se refiere a qué base de nucleótido está mutada y un número que corresponde al cambio resultante en la secuencia de aminoácidos.

También es posible que le digan que la mutación es heterocigota, lo que significa que su hija tiene un cromosoma X normal y un cromosoma X con un MECP2 mutado. Los niños con mutaciones en MECP2 son homocigotos porque solo tienen un cromosoma X. A continuación, se muestran algunos ejemplos de mutaciones típicas.

TIPOS DE MUTACIONES

MUTACIÓN SIN SENTIDO

Este tipo de mutación es un cambio en un par de bases de ADN que resulta en la sustitución de un aminoácido por otro.

Ejemplo: 473 C → T / T158M

El primer número se refiere a la base de nucleótidos que está mutada. En este caso particular, en la base de nucleótido número 473 debería haber una base de nucleótido de citosina, pero debido a la mutación ahora hay una timina.

Esto da como resultado que se codifique un aminoácido diferente. En el aminoácido número 158 (divide 473 entre 3 para obtener el número de aminoácido, ya que cada tres bases codifican un aminoácido) debería haber una treonina pero ahora hay una metionina. Este simple cambio de un solo aminoácido de casi 500 aminoácidos hace que la proteína sea disfuncional.

MUTACIÓN SIN SENTIDO

Una mutación sin sentido también es un cambio en un par de bases de ADN. Sin embargo, en lugar de sustituir un aminoácido por otro, la secuencia de ADN alterada le indica prematuramente a la célula que deje de construir una proteína. Este tipo de mutación da como resultado una proteína acortada que puede funcionar incorrectamente o no funcionar en absoluto.

Ejemplo: R168X [La X denota una mutación que da como resultado una proteína truncada prematuramente.]

INSERCIÓN

Una inserción cambia la cantidad de bases de ADN en un gen al agregar una pieza de ADN que da como resultado una proteína disfuncional.

Ejemplo: 620insT [En el número de base de nucleótidos 620 se insertó una timina extra.]

SUPRESIÓN

Una deleción cambia la cantidad de bases de ADN en un gen al eliminar una porción de ADN. El ADN eliminado altera la función de la proteína resultante.

Ejemplo: 803del4 [En el número de base de nucleótidos 803, se eliminaron cuatro bases.]

MUTACIÓN CON DESPLAZAMIENTO DE LA PAUTA DE LECTURA

Este tipo de mutación ocurre cuando la adición o pérdida de bases de ADN cambia el marco de lectura de un gen. Un marco de lectura consta de grupos de tres bases que codifican cada uno para un aminoácido. Una mutación de cambio de marco cambia la agrupación de estas bases y cambia el código de los aminoácidos. La proteína resultante suele ser no funcional. Las inserciones, eliminaciones y duplicaciones pueden ser mutaciones de cambio de marco. Los ejemplos 620insT y 803del4 anteriores dan como resultado mutaciones de cambio de marco.

¿PUEDO PREDECIR LOS SÍNTOMAS DE MI HIJO A PARTIR DE LA MUTACIÓN?

Una variable que juega un papel en la gravedad de los síntomas es la inactivación de X. Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los hombres tienen uno. Para que machos y hembras tengan la misma cantidad de material genético, las hembras deben silenciar uno de sus cromosomas X en cada célula. La mayoría de las hembras tienen un patrón de inactivación aleatoria que activa aproximadamente el 50 % de una X y el 50 % de la otra. Sin embargo, por razones desconocidas, puede suceder que una hembra sesgue una X sobre la otra.

Si una niña con síndrome de Rett favorece la inactivación del cromosoma X con el MECP2 mutado, tendrá síntomas menos graves. Si ocurre lo contrario, la niña puede tener

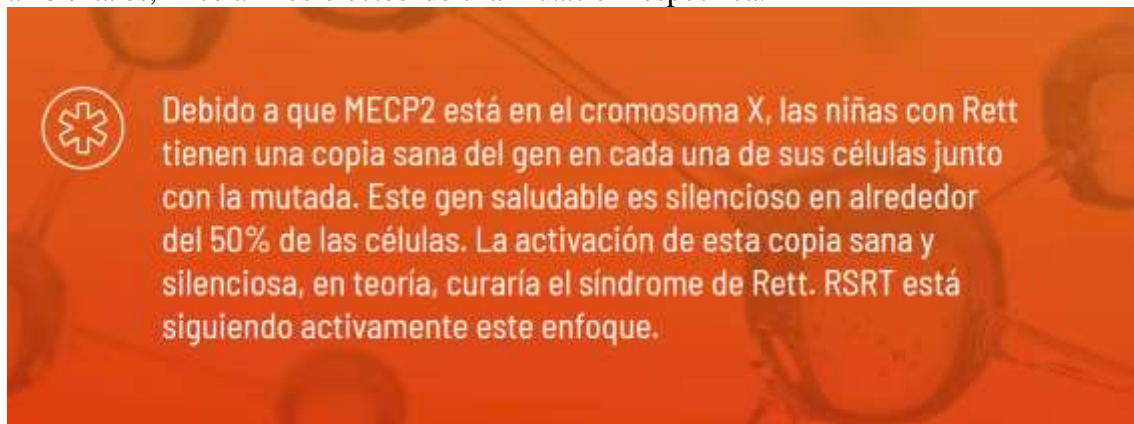
síntomas más graves. Aunque es posible analizar el patrón de inactivación X de su hija en su sangre, esto no le dirá cuál es el patrón en su cerebro, por lo que la utilidad clínica de esta prueba en este momento es limitada.

Otra variable es la propia composición genética del niño. Hay individuos con mutaciones en MECP2 y sesgo normal del cromosoma X que no tienen síntomas de Rett. Es probable que estos individuos tengan mutaciones en otros genes que les confieren protección contra su gen MECP2 mutado. RSRT actualmente está financiando un proyecto para identificar estos genes modificadores.

Varios estudios que intentaron correlacionar mutaciones específicas con los síntomas han arrojado, hasta la fecha, resultados inconsistentes. Algunas conclusiones muy generales incluyen:

- La mutación R133C suele ser leve.
- Las mutaciones truncadas parecen correlacionarse con anomalías respiratorias, mientras que la escoliosis fue más común en personas con mutaciones sin sentido.
- Las mutaciones sin sentido parecen causar síntomas más leves
- Las mutaciones truncadas tempranas tienen un resultado más grave que las mutaciones truncadas tardías o sin sentido

Es importante tener en cuenta que estas son generalizaciones basadas en muestras de gran tamaño. Sacar conclusiones con respecto a la mutación de su hijo caso por caso no es un pronóstico confiable. Además, no sabemos qué otros factores, incluidas las influencias ambientales, median los efectos de una mutación específica.



¿DE DÓNDE VINO LA MUTACIÓN?

La gran mayoría de las mutaciones son esporádicas, no familiares y se originan a partir de un espermatozoide mutado. En tales casos, un padre, si se analizan las mutaciones de MECP2, dará negativo ya que no tiene mutaciones en ninguna de sus células, excepto en el espermatozoide particular que fertilizó el óvulo que dio como resultado a su hija.

En familias donde se han identificado mutaciones MECP2 en más de un miembro de la familia, hay dos posibles explicaciones:

- La madre tiene una mutación MECP2 pero ha sesgado favorablemente su patrón de inactivación X, por lo que está asintomática.
- La madre tiene mutaciones en sus óvulos pero en ningún otro tejido. Por lo tanto, está completamente libre de síntomas, pero tiene un 50 % de posibilidades de

transmitir la mutación a su descendencia. Esto se llama mosaicismo de la línea germinal.

¿PUEDEN LOS HOMBRES TENER EL SÍNDROME DE RETT?

Aunque es raro, los hombres pueden tener mutaciones en MECP2. Hay tres escenarios que pueden llevar a los hombres con Rett:

- Un niño tiene el síndrome de Klinefelter (que ocurre en 1 de cada 1000 nacimientos masculinos) y nace con un cromosoma X extra (XXY). Uno de los X tiene la mutación y el otro no. Estos niños tendrán síntomas similares a los de las niñas con Rett.
- Una mutación no se deriva del espermatozoide ni del óvulo, sino de una etapa ligeramente posterior, como la etapa de 20 células (blástula). Si una célula muta, todas las células posteriores a ella también mutarán, mientras que las 19 células restantes y todas las células que se originan a partir de ellas no lo harán. Esto se llama mosaicismo somático y el fenotipo se parecerá a una niña con Rett, ya que el mosaicismo somático funcionará de manera similar a los patrones de inactivación X en las niñas.
- Un niño nace con un cariotipo XY típico y tiene mutaciones en MECP2 en todos sus cromosomas X. Dado que no tiene una copia sana para mitigar el gen mutado, sus síntomas suelen ser más graves que en las niñas. Sin embargo, por razones que aún no se comprenden, hay algunos niños con mutaciones “más leves”.

Es importante tener en cuenta que, con la excepción de activar el MECP2 silencioso, toda la investigación que apoya RSRT es tan relevante para los niños con síndrome de Rett como para las niñas. (Si el niño tiene el síndrome de Klinefelter, este enfoque también es relevante para ellos). El objetivo de los tratamientos y la cura de RSRT se aplica a niñas y niños con el trastorno.

SÍNDROME DE DUPLICACIÓN MECP2

A diferencia del síndrome de Rett, que es causado por mutaciones o deleciones en el gen MECP2, los síntomas que surgen del síndrome de duplicación son causados, como su nombre indica, por tener un área del cromosoma X (Xq28), que incluye el gen MECP2, erróneamente duplicado. La sección duplicada puede variar de un individuo a otro y también puede contribuir a la gravedad de la enfermedad.

El síndrome se ha diagnosticado principalmente en niños. La mayoría hereda la duplicación de sus madres, que suelen ser asintomáticas debido a la inactivación favorable del cromosoma X (las madres han inactivado el cromosoma X que alberga la duplicación). Las madres portadoras tienen un 50% de posibilidades de transmitir la duplicación a sus hijos.

El síndrome de duplicación MECP2 puede ser bastante frecuente. Estudios preliminares sugieren que el 1% de los casos de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X pueden deberse a este síndrome. Los fenotipos centrales en los niños incluyen hipotonía infantil, características dismórficas leves, retraso en el desarrollo, habla ausente o mínima, infecciones recurrentes, espasticidad progresiva, especialmente de las extremidades inferiores, ataxia, características autistas y convulsiones. Se han informado

mujeres con duplicación de MECP2 sin sesgo de inactivación del cromosoma X y se presentan de manera similar a los niños.



¿DEBERÍAN LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA HACERSE LA PRUEBA?

Hacer la prueba a los padres, hermanos y otros familiares es una decisión personal que debe tomar cada familia. Las decisiones de planificación familiar pueden influir significativamente en si los padres deben hacerse la prueba.

PADRES DE UNA HIJA CON UNA MUTACIÓN MECP2

La gran mayoría (99,5 %) de los casos de síndrome de Rett son eventos únicos en una familia que resultan de una mutación esporádica en un solo espermatozoide. Los padres examinados para mutaciones MECP2 casi siempre dan negativo.

Sin embargo, en casos raros, la mutación proviene de los óvulos de la madre. Cualquiera de los dos escenarios podría ocurrir:

- Los óvulos de la madre podrían tener la mutación, conocida como mosaicismo de la línea germinal. Una descendencia tendría un 50% de posibilidades de heredar la mutación de su madre.
- La madre tiene la mutación en cada célula, pero debido al sesgo de inactivación favorable de X, no tiene síntomas de Rett. Una vez más, una descendencia tendría un 50 % de posibilidades de heredar la mutación de su madre.

Examinar a la madre a través de un análisis de sangre descartaría la inactivación sesgada de X, pero la única forma de detectar el mosaicismo de la línea germinal es analizando los óvulos.

PADRES DE UN HIJO CON UNA MUTACIÓN MECP2

El padre de un hijo afectado no necesita hacerse la prueba ya que los niños heredan el gen MECP2 mutado de sus madres.

Los óvulos de la madre podrían tener la mutación, conocida como mosaicismo de la línea germinal. Una descendencia tendría un 50% de posibilidades de heredar la mutación de su madre.

La madre tiene la mutación en cada célula, pero debido al sesgo de inactivación favorable de X, no tiene síntomas de Rett. Una vez más, una descendencia tendría un 50 % de posibilidades de heredar la mutación de su madre.

Examinar a la madre a través de un análisis de sangre descartaría la inactivación sesgada de X, pero la única forma de detectar el mosaicismo de la línea germinal es analizando los óvulos.

HERMANOS DE UN NIÑO CON SÍNDROME DE RETT

El riesgo para los hermanos depende del estado genético de los padres.

Cuando se descubre que la madre de un individuo afectado tiene la mutación MECP2 que también se identificó en su hijo afectado, el riesgo para los hermanos de heredar la mutación es del 50 %.

Si no se identifica una mutación en uno de los padres, el riesgo para los hermanos es bajo. Sin embargo, no se puede excluir el mosaicismo de la línea germinal.

PRUEBAS PRENATALES

Las pruebas prenatales están disponibles para los padres que tienen un hijo con una mutación MECP2 identificada. Las pruebas prenatales son posibles mediante el análisis del ADN obtenido por amniocentesis, generalmente obtenida entre las semanas 15 y 18 de gestación o el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) entre las semanas 10 y 12 de gestación.