

Genètica de les distonies

Dra. Eugènia Monrós

PRINCIPIS BÀSICS DE GENÈTICA

La Genètica es la ciència que estudia el material hereditari –DNA, gens, cromosomes– la seva herència i la seva variació. Deriva del terme “gen” que significa “convertir-se o transformar-se en”. Per tant, la Genètica no només s’ocupa de les característiques i transmissió del material hereditari sinó també de la manera com aquest s’expressa durant el desenvolupament i la vida de l’individu.

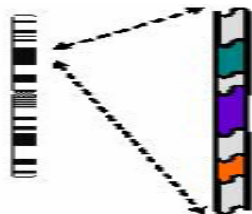
La Genètica en el camp de la Salut és una eina diagnòstica. Diagnòstic no significa curació, però sí implica pronòstic i planificació familiar: coneixement del tipus d’herència, avaluació del risc de recurrència, possibilitat de realitzar diagnòstic prenatal, i assessorament genètic al pacient i a la família. En l’actualitat, la Genètica ens permet realitzar una Medicina Preventiva.

El coneixement del gen causant d’una malaltia és el primer pas cap a la futura teràpia. Cada gen codifica per a una proteïna. Conèixer el gen permet conèixer la proteïna i la seva funció en l’organisme. Només per mitjà del coneixement de la funció podem conèixer els processos alterats subjacents a la malaltia i abordar procediments terapèutics.

➤ El material genètic: DNA i cromosomes

El material genètic és el DNA. El DNA és el portador de tota la informació necessària per al desenvolupament d’un individu, el llibre d’instruccions de la Vida. El DNA es localitza dins el nucli de la cèl·lula. Durant la fase de divisió cel·lular, el DNA es condensa i dóna lloc a unes estructures que poden veure’s al microscopi, els *cromosomes*. Cada cèl·lula humana té 23 parells de cromosomes: 23 procedeixen del pare i 23 procedeixen de la mare. Distingim 22 parells d’*autosomes*, i la parella de *cromosomes sexuals*, que són diferents segons el sexe: la dona té dos cromosomes X (XX) i l’home té un cromosoma X i un cromosoma Y (XY). Els gens s’alineen al llarg dels cromosomes, de forma que el material genètic està duplicat: cada cromosoma té el seu homòleg i cada gen està present en dues còpies, una paterna i una materna.

El Genoma Humà és una llarga molècula de DNA formada per 3.000 milions d’unitats denominades bases o *nucleòtids*. La seva longitud és de 2,5 metres, altament empaquetats dins el nucli de cadascuna de les nostres cèl·lules. Si escrivíssim una rere l’altra totes les lletres (nucleòtids) del Genoma Humà, aquestes ocuparien 200 volums de 1.000 pàgines cada un! Es calcula que el genoma humà conté uns 60.000 gens. Però no hem d’imaginar el genoma com un gran llibre on podem llegir directament les instruccions o informació continguda en els gens. Com a símil, podem comparar el DNA amb una gran sopa de lletres, com les dels mots encruats, però en forma lineal i composada només per 4 lletres, que són els 4 nucleòtids o bases del DNA (A, C, T, G). Dins aquesta sopa de lletres amb un alfabet tan simple és on hem de jugar a trobar els gens, que serien les paraules amb significat. Però els gens constitueixen només el 3% de la longitud del genoma. Cada gen dóna lloc a una proteïna.



gen1 → proteïna 1

gen2 → proteïna 2

gen3 → proteïna 3

➤ Polimorfisme i mutació

Amb una freqüència de 10^{-6} , degut a errors en el procés còpia del DNA, un nucleòtid o base del DNA s'introdueix malament. Aquest canvi o *mutació*, inherent al genoma, és el que produeix la malaltia. No obstant, les mutacions no sempre són patogèniques, ja que no sempre afecten la funció de la proteïna. Quan no afecten la funció s'anomenen *polimorfismes*. Els polimorfismes són molt abundants en el genoma, en trobem un cada 1.000 nucleòtids, i són els que fan que cadascun de nosaltres sigui diferent. Permeten que la variabilitat humana sigui infinita i que el genoma de cada individu sigui únic. Per aquest motiu el nostre DNA ens identifica i ens serveix de "DNI".

La mutació és necessària: produeix diversitat i és el motor de l'evolució. La seva contrapartida és la malaltia: podríem dir que la malaltia genètica és el preu que hem de pagar per evolucionar.

➤ Malalties monogèniques i patrons d'herència

Las malalties gèniques –en contrapartida amb les malalties de causa cromosòmica– constitueixen la gran majoria de malalties genètiques hereditàries. Estan causades per alteracions o mutacions en els gens i el seu estudi se realitza a nivell molecular, del DNA.

El cas més senzill és el de les malalties monogèniques, causades per mutacions en un únic gen, com és el cas de les distonies. L'alteració del gen causa una pèrdua o alteració en la funció de la proteïna corresponent i causa la patologia. En total n'hi ha més de 4.000 descrites.

➤ Alguns conceptes

El material genètic està duplicat: 23 parelles de cromosomes 2 còpies de cada gen:

- *Locus*: lloc que ocupa un gen en el genoma.
- *Al·lel*: cada una de les dues còpies d'un mateix gen, una en cada cromosoma. Ambdues còpies poden ser idèntiques. En aquest cas diem que l'individu és homocigot per aquest gen. Quan ambdós gens són diferents, degut a la presència d'una mutació, l'individu serà heterocigot o portador de la mutació.
 - Un al·lel és *dominant* quan només necessita una única dosi (estar present en un dels dos gens) per manifestar-se. Quan un individu sigui portador d'una mutació dominant, estarà afectat.
 - Un al·lel és *recessiu* quan es necessita la seva presència en ambdós gens per manifestar-se. Quan un individu sigui portador d'una mutació recessiva, serà sa però transmissor. Quan en una parella ambdós cònjuges siguin portadors sans de mutacions recessives en el mateix gen, poden tenir fills afectats.
 - *Expressivitat*: diversitat en les manifestacions clíniques d'una malaltia i grau de severitat en cada individu, fins i tot per a una mateixa mutació.
 - *Penetració incompleta*: en malalties dominants, quan un individu portador de la mutació no manifesta la malaltia.
- *Herència autosòmica dominant*: correspon a gens localitzats en los autosomes i que es manifesten en heterocigosi, és a dir, en dosis única. Acostumen a transmetre's de pares afectats a fills afectats, amb un risc de recurrència del 50% en cada gestació, independentment del sexe del fetus. Algunes mutacions dominants apareixen "*de novo*", per mutació espontània en una cèl·lula germinal materna o paterna: de pares sans neix un fill afecte

.- *Herència autosòmica recessiva:*

correspon a gens localitzats en els autosomes i que es manifesten només en homozigosi, és a dir, en doble dosi. Es transmeten de pares sans però portadors, amb un risc de recurrència del 25 % en cada gestació, independentment del sexe del fetus. Els fills sans tindran una probabilitat del 25 % de ser-ne no portadors i un 50 % de ser-ne portadors.

- *Herència lligada a l'X:* Correspon a gens localitzats en el cromosoma X que es transmeten de forma recessiva. En aquest cas, les dones seran portadores asimptomàtiques (heterozigotes, degut a la presència de 2 cromosomes X) i només estaran afectats els barons (homozigots XY). Una dona portadora té un risc de tenir un fill baró afectat del 50%, i un 50% de les seves filles seran també portadores.



➤ La complexitat del llenguatge dels gens

La pregunta fonamental per a comprendre la complexitat del Genoma Humà i les dificultats de la Genètica quan s'enfronta al diagnòstic molecular d'un pacient és: és sempre certa la relació causal *un gen* ® *una mutació* ® *una malaltia*? I la resposta és NO. Dins el conjunt de malalties monogèniques, podem trobar que:

- Una malaltia està causada sempre per mutacions en un mateix gen
- Una mateixa malaltia pot estar causada per mutacions en gens diferents
- Mutacions en un mateix gen poden donar lloc a diverses patologies.

GENÈTICA DE LES DISTONIES

Deixant de banda les distonies secundàries, causades per lesions neurològiques concretes, les distonies formen una família de patologies heterogènica, amb causes genètiques i hereditàries complexes però cada cop més conegudes. Aquestes es resumeixen a continuació. S'observarà que cada forma clínica de distonia rep una designació genètica (DYT) segons el gen causant i el seu patró d'herència.

- *DYT1 o distonia de torsió 1:* Forma més freqüent i severa de distonia hereditària, amb inici precoç. Herència autosòmica dominant amb penetració del 30-40%. El gen DYT1 es localitza al cromosoma 9q34 i produeix la proteïna torsinA.

La majoria de casos estan causats per una deleció del trinucleòtid GAG en el gen DYT1. La detecció directa de la mutació per tècniques de genètica molecular permet un diagnòstic de certesa en aproximadament el 75 % de los casos.

- *DYT2 o distonia de torsió 2*: Aquesta designació genètica fa referència a una possible forma de distonia de torsió amb les mateixes característiques clíniques que la DYT1 però amb herència autosòmica recessiva. No s'ha provat encara la seva existència, però podria estar causada per altres mutacions al mateix gen DYT1.

- *DYT3 o distonia 3*: Correspon al gen responsable de la distonia amb parkinsonisme, forma neurodegenerativa amb herència lligada al cromosoma X. El gen és encara desconegut però se sap que està localitzat a Xq12-q13.1.

- *DYT4 o distonia de torsió 4*: Amb herència autosòmica dominant, aquesta forma de distonia laríngica s'ha descrit en una gran família australiana. Se'n desconeix el gen i la seva localització cromosòmica.

- *Distonia dopa-sensible o síndrome de Segawa (DYT5 i DYT14)*: Pot presentar un patró d'herència autosòmic dominant quan està causada per mutacions al gen DYT5 o GTP ciclohidroxilasa, localitzat al cromosoma 14q22. La seva forma autosòmica recessiva, en canvi, està causada per mutacions al gen DYT14, localitzat a 14q13, responsable de la síntesi de la tirosina hidroxilasa.

DISTONIA	HERÈNCIA	CROMOSOMA	GEN/PROTEÏNA	
Distonia de torsió 1	DYT1	AD	9	Torsin 1
Distonia de torsió 2	DYT2	AR	9?	Torsin 1?
Distonia 3	DYT3	X	Xq12-q13.1	?
Distonia de torsió 4	DYT4	AD	?	?
Distonia dopa-sensible (Sd. Segawa)	DYT5	AD	14q22.1-q22.2	GTP ciclohidroxilasa
	DYT14	AR	14q13	Tirosina hidroxilasa
Distonia de torsió adult	DYT6	AD	8p21-p22	?
Distonia de torsió 7	DYT7	AD	18p	?
Distonia mioclònica	DYT11	AD	7q21	Epsilon-sarcoglicà
			11q23	Receptor dopamina D2
Distonia 12	DYT12	AD	19q13	?

- *DYT6 o distonia de torsió de l'adult*: Forma autosòmica dominant causada per mutacions en un gen desconegut localitzat a 8p21-p22.

- *DYT7 o distonia de torsió 7*: Distonia de l'adult o torticolis familiar, amb herència autosòmica dominant causada per mutacions en un gen desconegut localitzat en el cromosoma 18p.

- *DYT11 o distonia mioclònica*: Distonia autosòmica dominant de causes heterogènies, deguda a mutacions en el gen que regula la producció del receptor de dopamina D2 (cromosoma 11q23) o bé en el gen de l'epsilon-sarcoglicà (cromosoma 7q21). Recentment s'ha descrit que un tercer gen (DYT15) localitzat a 18p podria estar també implicat en molt baixa freqüència en la distonia mioclònica. Aquest gen desconegut es localitza en la mateixa regió cromosòmica que la DYT7.

- *DYT12 o distonia-parkinsonisme de rapid-onset*: Distonia autosòmica dominant causada per un gen desconegut

localitzat al cromosoma 19q13. Les investigacions actuals es centren en:

- Coneixement de la funció i disfunció del gen DYT1 i la seva proteïna torsinaA

- Identificació dels gens encara no descrits

- Desenvolupament d'assaigs biològics com a primera aproximació per a un futur programa terapèutic.

Podem concloure que la Genètica és encara un repte de futur. En aquest moment ofereix eines diagnòstiques i preventives en el camp de la Biomedicina.

Però només la recerca multidisciplinària, genètica, molecular, cel·lular, funcional i integradora dels processos fisiològics ens conduirà a una comprensió de la patologia que ens permeti entrar en l'era de la teràpia de les malalties genètiques.