



[Portada](#) | [Archivo](#) | [Búsqueda](#) | [Agenda](#) | [Enlaces](#) | [Créditos](#) | [Suscripciones](#)

Entrevista a Eugènia Monrós, adjunta de la Sección de Genética del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Maria Roura

24/05/00

Biomedica (Barcelona). *Las ataxias hereditarias, una de las más importantes de las cuales es la de Friedreich, que se manifiesta en la pubertad, y las ataxias de herencia dominante que se desarrollan en la edad adulta son enfermedades degenerativas e invalidantes, que afectan a todos los niveles de coordinación, han sido y son aún unas grandes desconocidas. Es de esperar que la investigación en neurobiología y en genética en este ámbito pueda permitir el desarrollo de tratamientos eficaces para los afectados de ataxia, además de dar luz sobre el funcionamiento del cerebro humano.*

¿Qué son las ataxias?

Las ataxias son un grupo altamente heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas, crónicas y progresivamente invalidantes, caracterizadas por la falta de equilibrio y de coordinación del movimiento, como síntoma principal, aunque existe una gran variedad de otros síntomas que dependen del tipo de ataxia y de cada individuo.

¿Qué causa la enfermedad?

No existe una causa única que las origine. Se asocian a una degeneración del cerebelo y/o de las vías espinocerebelosas. Dentro de las ataxias hereditarias existe el gran grupo de ataxias causadas por mutación dinámica. También pueden existir ataxias secundarias no genéticas.

¿Es la primera vez que se relaciona genética y neurología en las ataxias?

En la mayoría de enfermedades se intenta hacer correlaciones entre la alteración genética y la clínica del paciente. Las ataxias están causadas por lo que llamamos mutaciones dinámicas, que se expanden progresivamente y, en este tipo de mutaciones, las correlaciones son bastante buenas. Eso no quiere decir que permitan hacer una predicción de certeza de la evolución clínica del enfermo. Porque nos movemos siempre dentro del terreno de la estadística. Sí que las estadísticas apuntan de forma significativa hacia una serie de predicciones.

¿Hay diferentes tipos de ataxias?

Básicamente existen dos tipos de ataxias: las ataxias de herencia dominante, que tienen un inicio tardío, es decir en la edad adulta, después de los 25 años. El problema que plantean es que normalmente aparecen cuando el individuo ya se ha reproducido y, por el hecho de ser dominantes, existe un riesgo para los hijos de un 50% de sufrir la enfermedad. O sea que el riesgo del hijo es del 50% y el padre o la

madre no saben que están afectados hasta que ya se han reproducido. Y otro problema añadido que tiene es que al estar causada por mutaciones dinámicas presentan lo que se llama el fenómeno de la anticipación.

¿Qué significa en las ataxias este fenómeno de anticipación?

Significa que en cada generación la patología se manifiesta de forma más grave y en una edad más temprana, más precoz. De manera que a lo mejor un padre afectado a quien se manifiesta la enfermedad a los cuarenta años puede tener un hijo que empiece a manifestar la enfermedad a los veinte años o incluso en la edad infantil.

Hasta aquí hemos hablado de las ataxias dominantes, ¿en qué grupo definimos las ataxias infantiles?

La más frecuente de las ataxias de inicio en la infancia es la ataxia de Friedreich. Existen otras ataxias infantiles pero todas ellas mucho menos frecuentes que la de Friedreich. Algunas tienen causa genética conocida y otras no.

¿Qué tipo de herencia presenta la ataxia de Friedreich?

Su herencia es recesiva y se inicia normalmente alrededor de la pubertad, siempre antes de los 25 años. Aunque hay un subtipo de inicio más tardío y en el que la enfermedad tiene una progresión mucho más suave y es mucho más leve.

¿Las ataxias presentan una patología crónica?

Son enfermedades crónicas, degenerativas, progresivamente invalidantes y normalmente, en lo que es la ataxia de Friedreich, la muerte se produce por problemas derivados de cardiopatías hipertróficas y alrededor de los 40 años.

¿Qué es el diagnóstico presintomático y por qué es tan importante en el diagnóstico de las ataxias?

El diagnóstico presintomático es muy importante en las ataxias porque la enfermedad no se manifiesta desde el nacimiento, sino en torno a la pubertad, en el caso de la ataxia de Friedreich, o bien en la edad adulta, en el caso de las ataxias dominantes. La enfermedad se detecta genéticamente con un 100% de certeza. Cuando a uno de los progenitores se le detecta la enfermedad, este padre automáticamente se angustia al pensar que cada uno de sus hijos tiene un riesgo del 50% de padecer la enfermedad. Aquí nos encontramos con problemas éticos.

¿Quién decide si se realiza o no un diagnóstico presintomático, cuando la enfermedad no tiene tratamiento?

Normalmente lo que se hace es que no se autoriza el análisis genético de los hijos hasta que éstos no son mayores de edad y ellos de forma voluntaria y mediante consentimiento informado piden que se les haga la prueba. Y aquí sí que se tiene que respetar mucho la libertad del individuo de someterse a la prueba o no hacerlo; de querer saber o no querer saber. Es un tema peliagudo. Y un problema que encontramos en todas las enfermedades de inicio tardío.

¿Qué tipo de investigación se hace para detectar los genes anómalos que originan las ataxias?

Actualmente hay modelos de investigación para muchas ataxias (*in vitro* e *in vivo*) a través de los cuales se está intentando conocer cuál es la función de la proteína mutada, resultado de la expresión del gen

alterado. Es diferente en la ataxia de Friedreich que en las dominantes. En las dominantes, la expansión del trinucleótido dentro del gen produce una proteína que tiene una secuencia de poliglutaminas más larga de lo normal y esto tiene una función tóxica para tipos muy específicos de neuronas. Y para cada subtipo de ataxia dominante hay una proteína específica alterada. Cada una de ellas tiene el mismo tipo de mutación (una expansión CAG) pero en genes distintos, y después cada una de estas proteínas produce la muerte neuronal de un tipo neurológico diferente. De manera que la afección neurológica varía de una a otra.

¿Con qué material se trabaja?

En la actualidad se está trabajando con ratones transgénicos que llevan estas mutaciones y en modelos *in vitro* para ver cómo esta proteína produce muerte celular de neuronas concretas. A partir de los resultados que se obtengan se pueden plantear protocolos de tratamiento, en principio, farmacológicos.

¿Hay poblaciones humanas más propensas a sufrir ataxias?

Algunas ataxias se encuentran preferentemente en ciertas poblaciones concretas porque se produjo un efecto fundador. Las ataxias están presentes, sin embargo, en cualquier población del mundo. Lo que sí se conoce es que la mayoría de estas enfermedades tienen un origen genético único o casi único. Es decir, como es un triplete inestable que cada vez se va haciendo mayor, el primer punto de inestabilidad fue único o casi único, tuvo un origen común.

¿En su laboratorio de genética, qué investigación sobre las ataxias se está llevando a cabo?

Al ser un hospital pediátrico, no tenemos pacientes con formas dominantes, sólo pacientes con ataxia de Friedreich. En la ataxia de Friedreich estamos analizando los daños que la mutación causa en el DNA mitocondrial (en colaboración con el Dr. Montoya, de Zaragoza) y sus repercusiones en la cadena respiratoria (en colaboración entre el Laboratorio de Metabolopatías de nuestro hospital, el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona y la Unidad de Genética del Hospital La Fe, de Valencia).

Y, ¿qué podría decirnos de la terapia de las ataxias?

Sí, otro punto importante es la terapia. En colaboración con Francia (con el Dr. Pierre Rustin), el Servicio de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona está aplicando el ensayo terapéutico con Idebenone, análogo de la ubiquinona, componente antioxidante de la cadena respiratoria que protege eficazmente a la mitocondria de los radicales libres generados por el exceso de hierro. Los ensayos están dando resultados sorprendentemente esperanzadores, especialmente mejora de la miocardiopatía. Esperamos que el tratamiento en pacientes presintomáticos o en fase inicial de la enfermedad sea altamente positivo.

Aparte de haber investigado las ataxias, sabemos que usted está trabajando en estos momentos en el síndrome de Rett. ¿Qué es el síndrome de Rett?

El síndrome de Rett es la causa más frecuente de retraso mental en niñas. Es una enfermedad ligada al cromosoma X, dominante y letal en niños. Se supone que los niños varones no son compatibles con la vida y se abortan de forma muy precoz en el embarazo. Hay muy pocos niños descritos que lleguen a sobrevivir y normalmente mueren en los primeros meses de vida y manifiestan encefalopatía grave desde el

nacimiento. A pesar de ello, nosotros ahora hemos diagnosticado genéticamente a un niño que es el primer caso de niño con síndrome de Rett clásico que se publica en bibliografía científica. Es un niño que tiene una mutación realmente muy leve y suponemos que por esto ha sobrevivido, ahora tiene siete años. Pero, normalmente, la mutación es letal en los varones.

Es decir, ¿el síndrome de Rett es una enfermedad degenerativa?

Sí, se trata de una enfermedad degenerativa muy grave. La niña nace normal y hacia el año de vida, cuando ya ha adquirido todas las características de su edad, se sienta, empieza a hablar, etc.; de golpe su desarrollo se para y a partir de aquí empieza a perder el interés por el mundo exterior, pierde las palabras que había aprendido y se empiezan a manifestar una serie de rasgos autistas; a partir de este momento se origina una degeneración muy rápida. Las niñas acaban con un retraso mental muy profundo. Presentan crisis de hiperventilación, apnea en el sueño, crisis epilépticas muy importantes, todo ello las hace degenerar mucho más rápido aunque su esperanza de vida puede ser francamente larga. El gen ligado al síndrome de Rett se identificó en octubre del año pasado.

¿Qué investigación están llevando a cabo en su laboratorio de genética?

Nuestro trabajo actual se centra en la búsqueda de mutaciones en la región codificante del gen en las pacientes españolas y en estudios de metilación del cromosoma X para tratar de establecer correlaciones entre genotipo y fenotipo. Estamos recolectando un número muy elevado de familias de todo el país. En breve, iniciaremos estudios de expresión génica y pondremos a punto nuevas técnicas para analizar las regiones no codificantes del gen.

¿Qué cromosomas están implicados?

El gen responsable del síndrome de Rett es el gen MECP2 (*methyl-CpG-binding protein 2*) en el cromosoma Xq28. Por lo general, la enfermedad es esporádica y está causada por mutaciones *de novo*, por lo que es un gen con una tasa de mutación muy elevada. No obstante, aún no se ha podido descartar que haya otro gen implicado en algunos casos de la enfermedad, puesto que hay un porcentaje de pacientes en las que no se encuentra mutación. - *María Roura es licenciada en biología y en periodismo*

Arriba

Portada

BIOMEDIA

[Archivo](#) | [Búsqueda](#) | [Agenda](#) | [Enlaces](#) | [Créditos](#) | [Suscripciones](#)

(C) BIOMEDIA es una publicación del OCC (UPF) y RUBES EDITORIAL