



CURE SMA

FOLLETO DE CUIDADOS

UNA FUENTE DE INFORMACIÓN Y APOYO PARA LAS PERSONAS QUE VIVEN CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL Y SUS FAMILIAS.

LA GENÉTICA DE LA AME

cure
SMA

Make today a
breakthrough.

LA AME Y LA GENÉTICA

A menudo, se utilizan varios términos para hacer referencia a la atrofia muscular espinal (AME), entre ellos “enfermedad genética”, “trastorno genético autosómico recesivo”, “enfermedad de las neuronas motoras” o “enfermedad neuromuscular”.

La AME es una enfermedad genética.

El término “genético” significa que la enfermedad está relacionada con los genes y es hereditaria. Los genes son responsables de nuestros rasgos y características únicas. En la AME, existe una mutación en un gen responsable de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (survival motor neuron, SMN), una proteína que es fundamental para la función de los nervios que controlan los movimientos musculares normales.

La AME es un trastorno genético autosómico recesivo.

El término “autosómico recesivo” hace referencia a la forma en la que se hereda o se transmite la enfermedad de padres a hijos. La persona que padece la AME hereda dos copias de un gen no funcional: una copia de cada progenitor.

La AME es una enfermedad de las neuronas motoras.

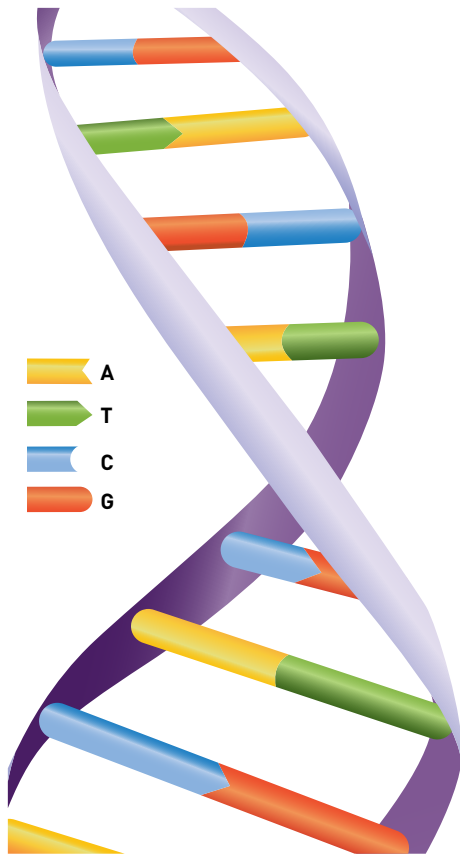
El término “neurona motora” se refiere al tipo de célula nerviosa que envía mensajes hacia y desde los músculos responsables del movimiento y el control de la cabeza, el cuello, el pecho, el abdomen, las piernas y las extremidades. En la AME, las neuronas motoras de la médula espinal no tienen suficiente proteína SMN. En consecuencia, estas neuronas motoras no funcionan normalmente y pueden morir, lo que provoca debilidad muscular y atrofia (encogimiento).

La AME es una enfermedad neuromuscular.

Una “enfermedad neuromuscular” afecta el sistema neuromuscular. Esto puede incluir problemas con los nervios que controlan los músculos, los músculos y la comunicación entre los nervios y los músculos. Las enfermedades neuromusculares pueden provocar debilitamiento y desgaste de los músculos.



INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA



¿Qué es el ADN?

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es información hereditaria que está presente en la mayoría de los seres vivos y, algunas veces, se denominada “componente fundamental de la vida”. Está compuesto por cuatro nucleótidos diferentes (adenina, timina, citosina y guanina) que crean cadenas largas que se doblan juntas y forman una hélice doble (ver Figura 1). Estas secuencias de nucleótidos conforman los genes, que proporcionan instrucciones para que el organismo produzca proteínas.

En la Figura 1, se muestra la estructura de la hélice doble del ADN. Esta está conformada por cuatro tipos diferentes de componentes fundamentales llamados nucleótidos. Estos nucleótidos se denominan A, T, C y G. Cabe destacar que el nucleótido adenina (A) en una molécula de ADN siempre coincide con el nucleótido timina (T), mientras que la citosina (C) siempre coincide con la guanina (G). Este esquema se obtuvo de www.biotechnologyonline.gov.au/biotec.dnlook/cfm



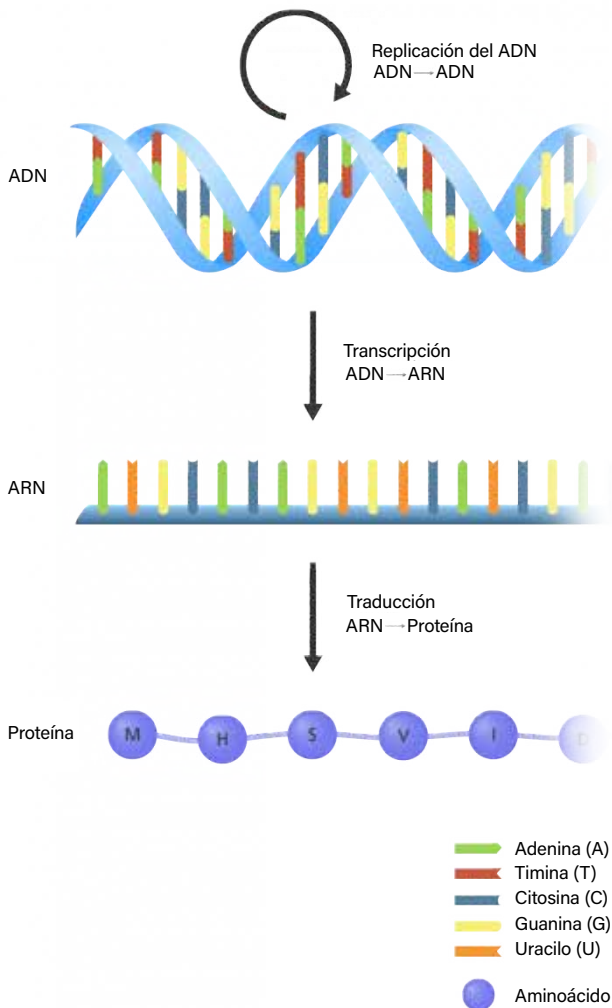
¿Qué es un cromosoma?

El genoma humano completo contiene 3000 millones de moléculas de ADN. Si estiráramos este ADN, mediría 6 pies. Para que todo este material esté presente en el núcleo de cada célula, el ADN se envuelve alrededor de una proteína, que luego se comprime en estructuras muy compactas, denominadas cromosomas. Cada célula humana contiene 46 cromosomas o 23 pares: un cromosoma de cada par heredado del padre y otro heredado de la madre (ver Figura 2).

En la Figura 2, se muestra un ejemplo de 23 pares de cromosomas de una mujer con 22 pares de cromosomas autosómicos y un par de cromosomas X.

¿Qué es un gen?

Un gen es una secuencia de ADN que contiene información para producir una proteína específica en un tiempo determinado y en ciertas células. Los genes están hechos de intrones y exones. Los exones son las partes de los genes que se empalman y codifican las proteínas. Cada gen codifica una proteína que tendrá sus propias funciones en las células. Un gen puede fabricar una proteína en todo momento, en todas las células, mientras que otro gen podría fabricar una proteína en ciertas células durante un período corto. Cuando los genes se activan, su ADN se copia en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm). El ARNm proporciona las instrucciones para los aminoácidos necesarios. Los aminoácidos se unen para fabricar proteínas. La secuencia específica de los aminoácidos es lo que diferencia una proteína de otra.



¿Qué son las mutaciones?

Cualquier error en la secuencia de ADN se copiará en el ARN cuando el gen se active y afecte la fabricación del producto final de proteínas. Estos errores se denominan mutaciones. Hay muchos tipos diferentes de mutaciones.

- El promotor (es decir, el motor del gen) comienza el proceso del gen que fabrica proteínas, indicando dónde, cuándo y cuánto ARN se generará. Si un gen tiene una mutación en el promotor, entonces se producirá demasiado o muy poco ARN. A su vez, se producirá demasiada o muy poca proteína.
- Si se cambia un nucleótido simple en el ADN, se incorporará un aminoácido diferente a la proteína. Esto podría alterar el plegamiento y la función de la proteína. Estos tipos de cambios en el nucleótido simple se denominan mutaciones puntuales.
- Si hay una ausencia total de pequeños fragmentos de ADN, lo que se denomina eliminación, el ARN mutado producirá una proteína con un fragmento interno faltante.

En la Figura 3, se muestra cómo el ADN dirige la fabricación de proteína. La imagen se obtuvo de yourgenome.org.

AME HEREDITARIA

¿Qué significa el término “herencia”?

En este contexto, estamos hablando de la transmisión de material genético de una generación a otra. Este material genético está comprimido en cromosomas. Una persona hereda la mitad de sus cromosomas del padre biológico (del espermatozoide) y la otra mitad de la madre biológica (del óvulo). Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y.

Un rasgo genético puede ser dominante o recesivo.

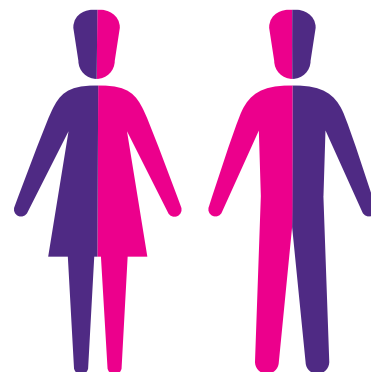
- La herencia **autosómica dominante** hace referencia a un rasgo que se transmite de uno o ambos progenitores que tienen el rasgo a un hijo. El término “autosómico” significa que el gen se encuentra en uno de los cromosomas no sexuales (ni en los cromosomas X ni en los Y). El término “dominante” significa que una sola copia del rasgo o de la mutación asociada a la enfermedad es suficiente para provocar el rasgo o la enfermedad. Este rasgo domina otros rasgos.
- La herencia **autosómica recesiva** hace referencia a un rasgo que se transmite de los dos progenitores que portan un gen mutado y que no demuestran el rasgo. Se necesitan dos copias de la mutación para provocar el rasgo o la enfermedad. Normalmente, cada uno de los progenitores que no presenta el rasgo o la enfermedad porta una copia mutada del gen. Dos copias defectuosas juntas harán que se presente el rasgo o la enfermedad en el niño (ver Figura 4).

¿Cómo se hereda la AME?

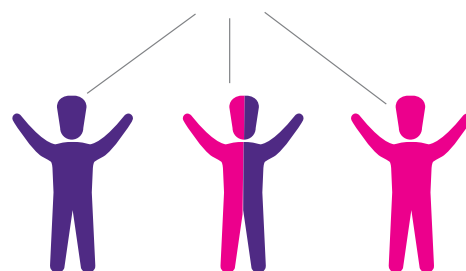
La AME es un trastorno genético autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen SMN1 (supervivencia de las neuronas motoras) que se encuentra en el cromosoma 5. Para que una persona se vea afectada por la AME tiene que heredar dos genes SMN1 defectuosos, uno de cada progenitor. A menudo, esto se conoce como 5q-SMA, lo que hace referencia a la ubicación del gen en el cromosoma 5, brazo largo q.

Los progenitores de una persona afectada pueden tener AME (2 genes SMN1 defectuosos) o pueden tener solamente un gen SMN1 no funcional y, por lo tanto, no expresan el rasgo y no tienen la AME. Las personas que tienen un gen SMN1 no funcional se describen como portadores. Se calcula que alrededor de 1 de cada 50 personas de todo el mundo es portadora de la AME. La AME afecta a todas las razas y a todos los géneros.

CUANDO DOS PORTADORES DE LA MUTACIÓN AME TIENEN UN HIJO



HAY TRES POSIBILIDADES



HAY UNA PROBABILIDAD DEL 25 % DE QUE EL NIÑO NO SE VEA AFECTADO

UNA PROBABILIDAD DEL 50 % DE QUE EL NIÑO SEA PORTADOR

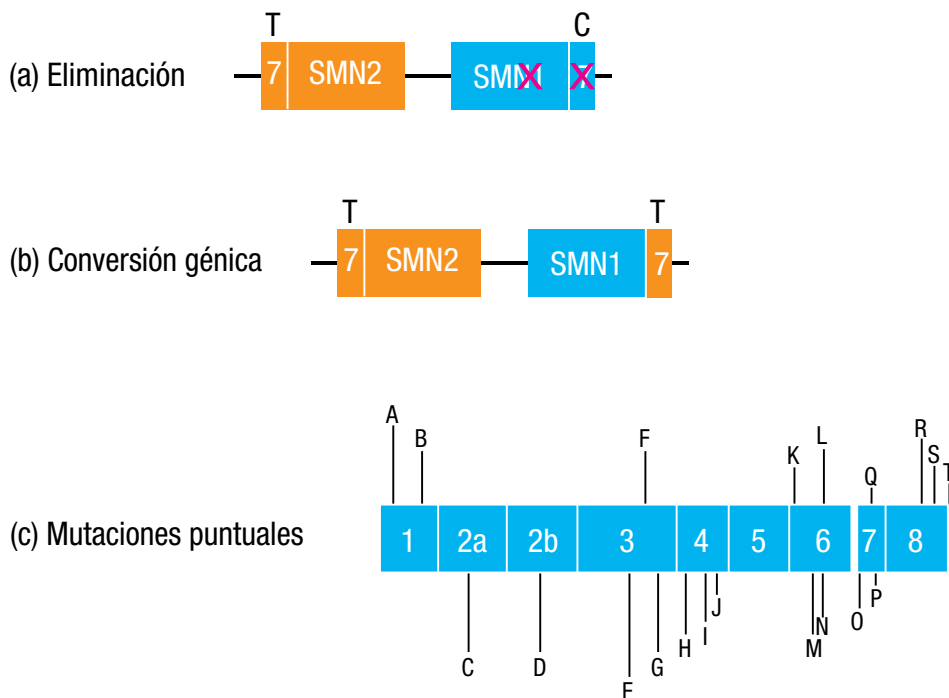
Y UNA PROBABILIDAD DEL 25 % DE QUE EL NIÑO TENGA AME

En la Figura 4, se muestra la herencia recesiva de la AME entre 2 personas portadoras de la AME. Cada uno tiene un gen SMN1 funcional y un gen SMN1 defectuoso. En cada embarazo, hay una probabilidad del 25 % de tener un hijo con AME, un 50 % de probabilidades de tener un hijo que sea portador de la AME y un 25 % de probabilidades de tener un hijo que no se vea afectado ni sea portador. Además, un portador de la AME y una persona que vive con AME, o 2 personas que viven con AME, pueden tener un hijo con AME.

¿Cuál es la base genética de la AME?

La AME es un trastorno autosómico recesivo, lo que significa que las personas con esta enfermedad generalmente han heredado un gen SMN1 no funcional de cada uno de sus padres. La mayoría de las mutaciones responsables de la AME son mutaciones o eliminaciones (ver Figura 5).

- Una eliminación implica la supresión parcial o completa del gen SMN1 (ver Figura 5a).
- En una conversión génica, el gen SMN1 se “convierte” en un gen similar al SMN2, ya que el nucleótido “C” del exón 7 se convierte en un nucleótido “T” (ver Figura 5b).
- Las mutaciones restantes que provocan la AME son mutaciones puntuales que afectan solo a algunos nucleótidos del gen SMN1 (ver Figura 5c).



En la Figura 5, se muestran los tres tipos de mutaciones del gen SMN1: (a) X indica una eliminación. Una eliminación suprime una parte o todo el gen SMN1. (b) En el caso de la conversión génica, el gen SMN1 se ha convertido en un gen similar al SMN2 (indicado por el cambio de nucleótido de C a T). (c) Las mutaciones puntuales pueden encontrarse en el gen SMN1, pero con una frecuencia mucho menor que los otros dos tipos de mutaciones. Aquí se muestran las ubicaciones de mutaciones puntuales que se han encontrado en el gen SMN1 de la A a la T.

Ilustración cortesía del Dr. Louise Simard, PhD, University of Manitoba

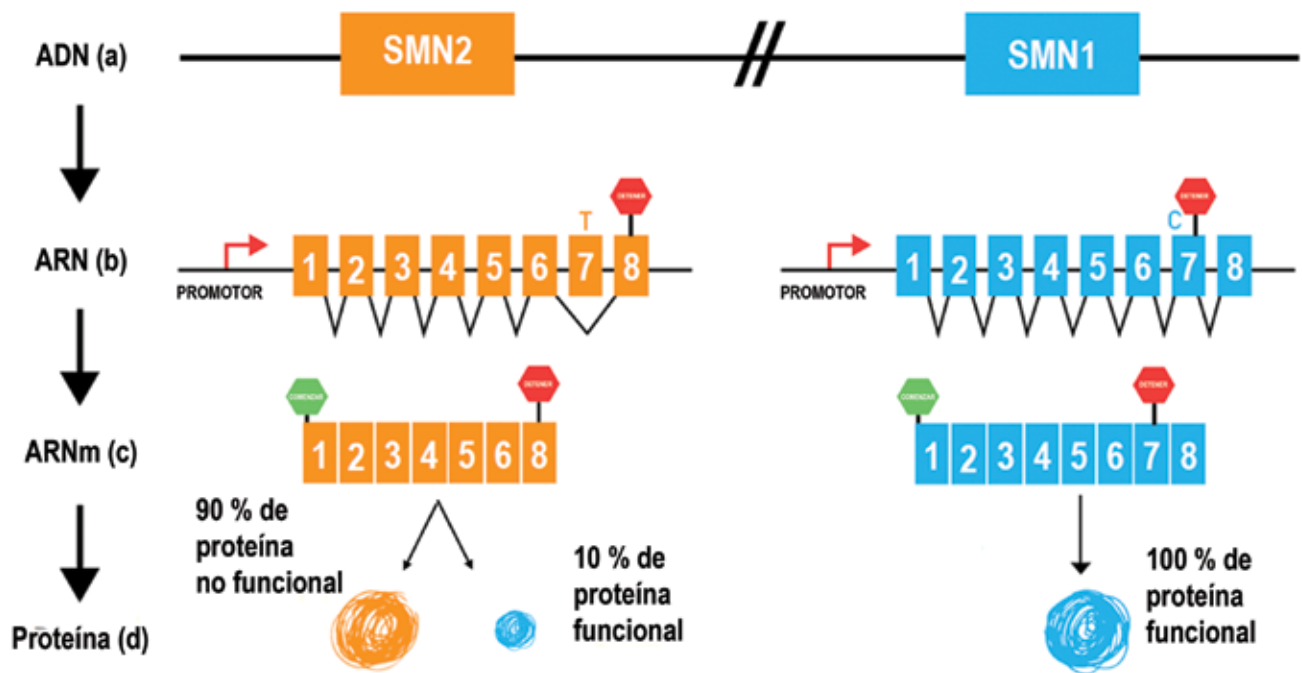
En los casos de eliminación y conversión génica, las personas con AME carecen de una parte del gen SMN1, exón 7. El ADN está formado por intrones y exones. Durante el proceso de fabricación de una proteína, se eliminan los intrones, mientras que los exones se empalman y codifican la proteína resultante. Cuando falta el exón 7 de ambos cromosomas, esto se denomina “ausencia homocigota del exón 7 del gen SMN1”. Por lo tanto, las personas con AME tienen cantidades insuficientes de proteína SMN de longitud completa.

Estos dos tipos de mutaciones (eliminaciones y eventos de conversión génica) son los tipos más frecuentes que se encuentran en el gen SMN1. Alrededor del 95 % de las personas con 5q-SMA tienen estos dos tipos de mutación, y estas mutaciones se detectan fácilmente mediante la prueba de diagnóstico actual para la AME, ya que ambas provocan la pérdida del exón 7 del gen SMN1.

Alrededor del 5 % de las personas con 5q-SMA presentan una eliminación o mutación de conversión génica en un cromosoma, y una mutación puntual en el otro cromosoma. A una persona con esta combinación de mutaciones no se le diagnosticará AME mediante la prueba de diagnóstico de AME, ya que la prueba de diagnóstico no detecta mutaciones puntuales y el resultado mostrará una copia del gen SMN1. Esta persona requerirá pruebas genéticas adicionales con análisis de secuencia genética del gen SMN1 (ver Pruebas genéticas).

¿Qué ocurre con el SMN2?

Al lado del gen SMN1, se encuentra un gen casi idéntico, el SMN2. Al igual que el SMN1, el SMN2 produce proteína SMN funcional, pero solo entre el 10 y el 15 % del tiempo. La cantidad de copias del gen SMN2 varía en la población. Se ha demostrado que la cantidad de copias del gen SMN2 que una persona posee modifica la gravedad de la AME, aunque hay excepciones. Las personas con AME tienen al menos una copia del gen SMN2. El gen SMN2 puede considerarse un respaldo para la función del gen SMN1 perdida en las personas con AME.



En la Figura 6, se muestra (a) un esquema de una porción del cromosoma 5 que contiene los dos genes SMN. (b) La diferencia principal entre los dos genes SMN es el cambio en el nucleótido de C (SMN1) a T (SMN2) en el exón 7. Los genes SMN son activados por sus respectivos promotores (áreas de ADN que activan los genes) en un proceso denominado transcripción. (c) La transcripción produce un ARN preliminar que contiene un patrón intermedio para la producción de proteínas. El ARN preliminar se somete a un empalme de ARN para eliminar fragmentos de ARN llamados intrones que no forman parte del patrón de proteínas. Las regiones restantes del patrón se denominan exones. Tenga en cuenta que falta el exón 7 en el ARNm del SMN2, debido a un empalme de ARN defectuoso. Por el contrario, el SMN1 genera ARNm que incluye el exón 7. (d) La traducción es el proceso de fabricación de proteínas a partir del mensaje final del ARNm. El ARNm del SMN1 se completa y produce proteínas totalmente funcionales. Sin embargo, el ARNm del SMN2 carece del exón 7 y, en consecuencia, la mayoría de proteínas producidas son menores y no funcionales. Se produce una cantidad muy pequeña de proteína funcional a partir del SMN2.

Ilustración modificada y proporcionada como cortesía del Dr. Louise Simard, PhD, University of Manitoba

PRUEBAS GENÉTICAS



Qué se puede esperar de las pruebas genéticas para la AME

Las pruebas genéticas son un proceso voluntario en el que se obtiene y analiza una muestra de ADN. Esta muestra puede incluir muestras de hisopado bucal (parte interna de la mejilla), saliva o sangre, o muestras prenatales. Las pruebas pueden confirmar un diagnóstico o el estado de portador de AME.

Existen diferentes tipos de pruebas genéticas relacionadas con la AME:

- **De diagnóstico:** se confirma si usted tiene AME.
- **Familiar:** se confirma si tiene la mutación específica identificada en su familia.
- **De portador:** se confirma si es portador de AME.
- **Prenatal:** se determina si el bebé en gestación ha heredado la AME.



Un beneficio principal de las pruebas genéticas es la confirmación temprana de un posible diagnóstico de AME. Es importante realizar pruebas adicionales si hay una sospecha de AME y las pruebas de diagnóstico iniciales son negativas. Por ejemplo, una persona con síntomas de AME y una prueba génica de diagnóstico que muestre una copia del gen SMN1 debe someterse a pruebas adicionales que normalmente incluyan la secuenciación del gen SMN1. Aproximadamente el 5 % de las personas con AME tienen mutaciones puntuales que no se identifican mediante pruebas genéticas de AME típicas. El diagnóstico temprano permite el tratamiento temprano, lo que da lugar a mejores resultados.

Si bien las pruebas genéticas confirmatorias proporcionan un diagnóstico, es posible que las pruebas no determinen cuándo aparecerán los síntomas o la gravedad de la AME. Es importante hablar con un asesor en genética, ya que este puede ayudar a comprender los beneficios, riesgos y limitaciones de las pruebas genéticas. Busque un asesor en genética a través de la Sociedad Nacional de Asesores en Genética (National Society of Genetic Counselors) en www.nsgc.org/page/find-a-genetic-counselor.



Prueba de portador de AME

Como se ha mencionado anteriormente, se calcula que 1 de cada 50 personas es portadora de AME. Incluso si la prueba de portador muestra que una persona tiene dos copias del gen SMN1, algunas personas tienen dos copias del gen SMN1 en un solo cromosoma, y ninguna copia del gen SMN1 en el segundo cromosoma. Esta persona será portadora, pero debido a que dos genes SMN1 están en un cromosoma, el estado de portador no se detectará mediante las pruebas de portador actuales. Esto ocurre entre el 2 y el 3 % del tiempo.

Una mutación nueva o “de novo” es una mutación que se produce en el óvulo o el espermatozoides, pero la misma mutación no está presente en los progenitores. En ese caso, se detectan nuevas mutaciones en aproximadamente el 2 % de las familias con AME.

La sensibilidad de la prueba de portador del gen SMN1 de eliminación no es del 100 % porque no se pueden detectar las siguientes situaciones: existencia de dos genes SMN1 en un cromosoma, mutaciones puntuales del gen SMN1 y mutaciones de novo de SMN1. La prueba de portador del gen SMN1 de eliminación puede detectar aproximadamente el 95 % de los portadores en la población general.

Si uno o ambos progenitores dan negativo en la detección de portador, esto reduce considerablemente (pero no elimina) el riesgo de tener un embarazo afectado por AME.





Opciones para la preconcepción y prenatales para parejas portadoras conocidas

Se dispone de opciones de pruebas genéticas prenatales, como las muestras de vellosidades coriónicas (MVC) y la amniocentesis, para determinar si un embarazo está en riesgo de verse afectado por la AME. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica.

Las pruebas genéticas de preconcepción, como el diagnóstico genético preimplantacional (preimplantation genetic diagnosis, PGD), son una opción reproductiva que ha dado a las parejas en que ambos integrantes son portadores la oportunidad de continuar con embarazos seleccionando embriones no afectados conocidos. Este método implica la fecundación in vitro (FIV) del óvulo y el espermatozoides de la pareja, con biopsias posteriores de embriones unicelulares. La célula única, extraída del embrión en etapa temprana, se somete a pruebas genéticas para detectar AME. Los embriones que no estén afectados por la AME se utilizan para la implantación.

Notifique a su proveedor de atención médica de forma temprana en caso de un embarazo futuro para permitir la derivación más rápida a un centro de asesoramiento genético prenatal para obtener más información sobre sus opciones de pruebas.

La amniocentesis es el tipo más habitual de prueba prenatal. Esta prueba suele hacerse entre las 15 y 20 semanas de embarazo. Se introduce una aguja muy fina en el abdomen de la mujer y se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico que rodea al feto. Este líquido contiene células fetales que se utilizan para obtener ADN para detectar trastornos genéticos como la AME.

La obtención de **muestras de vellosidades coriónicas (MVC)** se realiza normalmente entre la semana 10.^o y 13.^o de embarazo. Se utiliza un catéter insertado a través del cuello uterino o una aguja muy fina que se introduce a través del abdomen para extraer muestras de las estructuras en forma de filamentos que forman la placenta (las vellosidades coriónicas). Una vez extraídas, estas células se utilizan para preparar el ADN y, a continuación, determinar si un feto tiene un trastorno genético como la AME.

CURE SMA



Cure SMA es una organización sin fines de lucro y la mayor red mundial de familias, clínicos e investigadores científicos que trabajan juntos para promover la investigación de la AME, apoyar a los individuos/cuidadores afectados y educar al público y a las comunidades profesionales sobre la AME.

Cure SMA es un recurso de apoyo imparcial. Estamos aquí para ayudar a todas las personas que viven con AME y a sus seres queridos y no propugnamos ninguna opción o decisión específica. Los individuos y los cuidadores toman diferentes decisiones con respecto a qué es lo mejor para su situación, de acuerdo con sus creencias personales. Los padres y otros miembros importantes de la familia deben poder expresar sus opiniones sobre estos temas y hacer preguntas a su equipo de atención de la AME. Dichas decisiones no deben tomarse a la ligera y se deben considerar y evaluar todas las opciones cuidadosamente. Todas las decisiones relacionadas con la AME son altamente personales y deben reflejar los valores personales, así como también lo que es mejor para cada persona y sus cuidadores.



Recuerde que su equipo de atención médica y Cure SMA están para brindarle apoyo. Para continuar leyendo, consulte otros folletos de cuidados disponibles:

- Conocimientos básicos sobre la respiración
- Opciones de atención
- Sistema musculoesquelético
- Conocimientos básicos sobre nutrición
- Comprensión de la AME



twitter.com/cureSMA



[@curesmaorg](https://www.instagram.com/curesmaorg)



[facebook.com/cureSMA](https://www.facebook.com/cureSMA)



[youtube.com/user/FamiliesofSMA1](https://www.youtube.com/user/FamiliesofSMA1)



www.linkedin.com/company/families-of-sma



Última actualización: septiembre de 2020

800.886.1762 • Fax 847.367.7623 • info@cureSMA.org • cureSMA.org