

# LA GENÉTICA DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)



# Contenidos

<b>INTRODUCTION</b> ¿Qué es la Atrofia Muscular Espinal?	<b>3</b>	<b>EL GEN SMN2 COMO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA</b> ¿Qué es el ADN? ¿Qué es un cromosoma? ¿Qué es un gen? ¿Cómo produce proteína el gen? ¿Qué son las mutaciones?	<b>4</b>	<b>FORMAS DE AME DE TIPO NO 5q</b>	<b>16</b>
<b>FACTOR HEREDITARIO DE LA AME</b> ¿Qué es el factor hereditario? ¿Cómo se hereda la AME? Herencia autosómica dominante. Herencia autosómica recesiva. ¿Qué es la herencia ligada al cromosoma X? ¿Cuál es la base genética de la 5q-AME?	<b>7</b>	<b>PARA RECIBIR MÁS INFORMACIÓN</b>	<b>17</b>
<b>MUTACIONES DEL SMN1</b>	<b>10</b>	<b>INFORMACIÓN SOBRE LAS FAMILIAS DE AME</b> Misión Visión Información de Contacto Donaciones para la Investigación de la AME Otros folletos de Familias de AME (Families of SMA)	<b>18</b>
<b>EXAMEN GENÉTICO</b> ¿Qué es la prueba de ADN? ¿Por qué se realiza la prueba de ADN? ¿Cuál es la diferencia entre la amniocentesis y las muestras de vellosidades coriónicas? Prueba de ADN para la 5q-AME. Prueba de diagnóstico del gen SMN. Prueba cuantitativa de portadores del SMN. ¿Con cuánta seguridad sabemos que los individuos con 2 copias del SMN1 no son portadores? ¿Tengo que tener una prueba de ADN o guardar mi ADN en un banco? ¿Por qué se utiliza un banco de ADN?	<b>12</b>		

## Reconocimientos

### Autor Principal:

Dra. Louise Simard, Ph.D.  
*Catedrática y Directora*  
Departamento de Bioquímica y  
Genética Médica  
Universidad de Manitoba, Canada

### Revisores:

- Dra. Jill Jarecki, Ph.D.
- Dra. Mary Schroth, M.D.
- Dr. Thomas Prior, Ph.D.
- Dra. Kathryn Swoboda, M.D.
- Laurie Potter
- Dr. Gary Noritz, M.D.
- Vanessa Battista, MS, CPNP



# Introducción

## ¿Qué es la Atrofia Muscular Espinal?

Con frecuencia, nos referimos a la Atrofia Muscular Espinal (AME) mediante el uso de un número de términos que incluyen “enfermedad genética”, “trastorno genético autosómico recesivo”, “enfermedad de las neuronas motoras” o una “enfermedad neuromuscular.”

### **La AME es una enfermedad genética**

“Genético” se refiere a lo relacionado con los genes. Los genes son responsables de la amplia mayoría de nuestros rasgos y características únicas. En la AME, se produce una mutación en un gen responsable de una proteína que apoya el movimiento normal de los músculos y el control de las extremidades, el abdomen, la cabeza y el cuello, el pecho y los músculos respiratorios.

### **La AME es un trastorno genético autosómico recesivo**

“Autosómico recesivo” se refiere a cómo se hereda o transmite la enfermedad de los padres a los hijos. En la AME, el niño afectado por la AME hereda dos copias de un gen mutado, una copia de cada uno de los padres. Aunque normalmente no están afectados por la AME, tanto el padre como la madre son portadores de una copia del gen mutado de la AME.

### **La AME es una enfermedad de la neurona motora**

“Neurona motora” se refiere al tipo de neurona (o nervio) que se ve afectado en la AME. Una neurona es una célula nerviosa que envía y recibe mensajes a todas las partes del cuerpo y de todas las partes del cuerpo. Una neurona motora es como un alambre que envía mensajes a y de los músculos responsables del movimiento y el control de la cabeza, el cuello, el pecho, el abdomen, y las extremidades.

En la AME, las neuronas motoras de la médula espinal tienen una cantidad insuficiente de cierta proteína, llamada proteína SMN. Como resultado, estas neuronas motoras no funcionan con normalidad y pueden morir, lo cual produce debilidad muscular y atrofia (encogimiento).

### **La AME es una enfermedad neuromuscular**

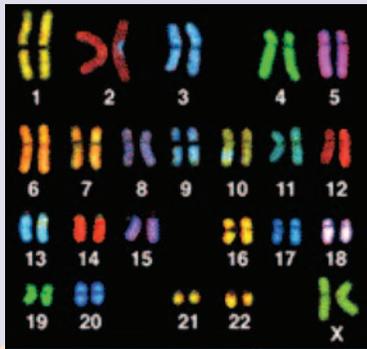
Una enfermedad neuromuscular (ENM) es una enfermedad que afecta al sistema nervioso periférico, el cual incluye el cuerpo de células nerviosas (ubicado dentro de la médula espinal), los axones de las neuronas (proyecciones del cuerpo celular a los músculos), las uniones neuromusculares (la conexión entre los axones neuronales y los músculos), o los músculos en sí. El sistema nervioso central incluye el cerebro y la médula espinal. El sistema nervioso periférico incluye todo lo que se encuentra fuera del cerebro y la médula espinal. La función del sistema nervioso periférico es la de enviar información a y desde el sistema nervioso central para regular la actividad muscular.

# Introduction to Genetics

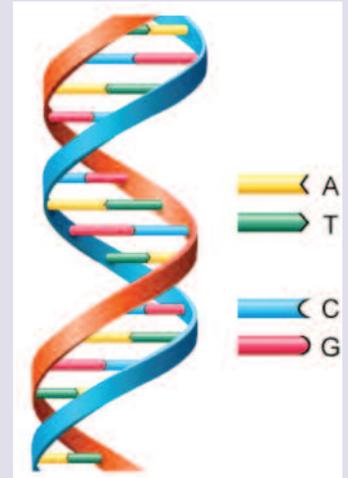
## ¿Qué es el ADN?

La investigación científica básica examina los componentes fundamentales de la vida, incluyendo las moléculas, las proteínas, las células, y los genes. La investigación científica básica, llamada con frecuencia investigación “de laboratorio”, la llevan a cabo los investigadores en un laboratorio mediante el uso de microscopios y placas de petri. Otros tipos de investigación, como la investigación traslacional (vea la próxima sección) o clínica, están basados en los hallazgos y las pistas ofrecidas por la investigación científica básica.

La investigación científica básica juega un papel fundamental en el descubrimiento y el ensayo de materiales químicos o biológicos que tienen el potencial de convertirse en medicamentos o terapias para tratar la AME; y la identificación de medicamentos existentes con potencial para tratar la AME. En esta etapa las pruebas se realizan en proteínas, células, y animales vivos, pero no en humanos.



**Figura 2.** Los humanos tienen 23 parejas de cromosomas que contienen nuestro ADN. Uno de cada pareja de cromosomas es transmitido por cada uno de los padres. Esta figura muestra una imagen de las 23 parejas de cromosomas en un solo individuo. Éste es un ejemplo de una mujer con las 22 parejas de cromosomas autosómicos y una pareja de cromosomas X. Un hombre tendría un cromosoma X y uno Y. Este esquema fue tomado de <http://www.genome.gov> Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (National Human Genome Research Institute) de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH).



**Figura 1.** Esta figura muestra la estructura de doble hélice del ADN. Está formada por cuatro tipos distintos de componentes llamados nucleótidos. Están designados como A, T, C, y G. Observe que la adenina (A) en la molécula del ADN siempre está emparejada con la timina (T), mientras que la citosina (c) siempre está emparejada con la guanina (G). Este esquema fue tomado de [www.biotechnologyonline.gov.au/biotec/dnlook/cfm](http://www.biotechnologyonline.gov.au/biotec/dnlook/cfm)

Las preguntas fundamentales en la biología de la AME, incluyendo qué problema en el cuerpo es causante de la AME, son respondidas por la investigación científica básica. Ésta proporciona a los investigadores muchas ideas base o pistas que llevan a una investigación más avanzada.

## ¿Qué es un cromosoma?

El genoma humano completo contiene 3 billones de moléculas de ADN y si estirásemos este ADN mediría 5.7 pies. ¡Es difícil de imaginar que todo este material esté presente en el núcleo de cada célula! Para que esto ocurra, el ADN se envuelve sobre la proteína, la cual entonces se empaqueta dentro de estructuras muy compactas a las que llamamos cromo-

somas. Cada una de las células humanas contiene 46 cromosomas o 23 parejas de cromosomas (un cromosoma de cada pareja es heredado de nuestro padre y el otro es heredado de nuestra madre; vea la Figura 2.).

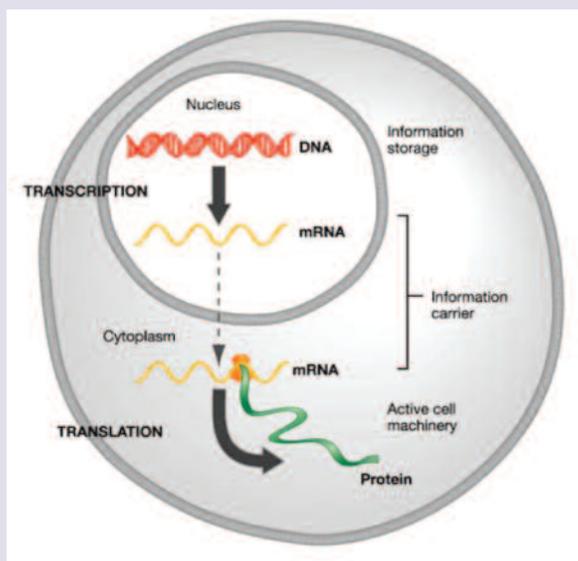
### ¿Qué es un gen?

Un gen es una secuencia específica de ADN que contiene toda la información para producir una determinada proteína en un momento específico y en células específicas. Cada gen codifica una proteína particular que tendrá sus propias responsabilidades en las células. Un gen puede producir una proteína todo el tiempo, y en todas las células; otro gen puede producir una proteína en las células del hígado durante un período breve de tiempo. Al motor de un gen se le llama promotor y contiene la mayor parte de la información que controla cuándo y dónde se activa el gen. El código que constituye el patrón para la molécula de proteína se encuentra en las regiones llamadas exones.

### ¿Cómo produce proteína el gen?

Primero, la secuencia de ADN debe ser copiada en un mensaje. Este mensaje es el patrón para la proteína. Los bloques o unidades estructurales de este patrón, llamado ARN o ARNm mensajero, son moléculas llamadas ácido ribonucleico. El patrón para la proteína está incluido en los exones, y los exones están separados por las secuencias de ADN llamadas intrones. Una vez que se ha copiado la secuencia de ADN en el ARN, se deben retirar los intrones y conectar o empalmar los exones a través de un proceso llamado ajuste, o corte y empalme del ARNm (en inglés, splicing). Imagine que corta con un par de tijeras el ARN al principio y al

final de cada exón, retira el intrón, y cose con aguja e hilo los exones para formar una molécula ARNm más pequeña. El próximo paso en el proceso es el de usar el ARNm para producir proteína. Los bloques estructurales de proteínas son las moléculas aminoácidos. Hay 20 aminoácidos distintos. La secuencia particular de aminoácidos es la que distingue a una proteína de otra. Este proceso completo se encuentra resumido en la Figura 3.



**Figura 3. Lo que hacen los genes: De ADN a ARNm a proteína.** Los genes están compuestos de ADN que se convierte en mensajes llamados ARNm durante los procesos celulares de transcripción y la eliminación de fragmentos (splicing) de ARN. Tal como se muestra a la izquierda, esto ocurre en el área de la célula llamada núcleo. Los mensajes del ARNm contienen el patrón a través del cual se producen proteínas específicas, por ejemplo la proteína del SMN relevante en la AME. El proceso de producción de una proteína a partir del modelo del ARNm se llama traslación y ocurre en la parte de la célula llamada citoplasma. Este esquema fue tomado de <http://fig.cox.miami.edu>

## *Introduction to Genetics continued*

### ¿Qué son las mutaciones?

Todo error en la secuencia del ADN será copiado en la transcripción del ARN y afectará a la producción final de la proteína. Existen muchos tipos distintos de mutaciones y abajo se encuentran algunos ejemplos:

- El motor de un gen se llama “promotor”. El promotor maneja la producción de las transcripciones del ARN, establece dónde, cuándo, y cuánto ARN se produce. Básicamente, controla si un gen se activa o desactiva. Si uno tiene una mutación en el promotor, entonces se producirá ARN en exceso o de forma insuficiente.
- Si se cambia un solo nucleótido en el ADN, entonces se incorporará un aminoácido distinto en la proteína. Esto podría alterar el enlace y la función de la proteína misma. Estos tipos de cambios en un nucleótido individual se llaman mutaciones puntuales.
- Si falta completamente un fragmento pequeño de ADN (a esto se le llama delección), entonces el ARNm mutante producirá una proteína sin un fragmento interno. Las delecciones del gen SMN1 son responsables de la AME (SMA en inglés).



# Factor hereditario de la AME

## ¿Qué es el factor hereditario?

En este contexto, estamos hablando sobre la transmisión de material genético de una generación a la próxima. Este material genético se encuentra empaquetado dentro de cromosomas y nosotros heredamos la mitad de nuestros cromosomas de nuestro padre biológico (a través del esperma) y la mitad de nuestra madre biológica (a través del óvulo). El óvulo fecundado que va a originar todas las células de nuestro cuerpo a lo largo de nuestra vida contiene 22 parejas de autosomas; los cromosomas del 1 al 22 son autosomas, y hay 2 cromosomas sexuales (vea la Figura 2). Tenemos dos cromosomas X si somos mujer, y un cromosoma X y un cromosoma Y si somos hombre.

Un rasgo genético puede ser dominante o recesivo.

**La herencia autosómica dominante** se refiere a un rasgo que se transmite de un padre/una madre que proyecta el rasgo a un hijo, el cual entonces también mostrará el rasgo. El rasgo estará explícito incluso si sólo uno de los genes heredados tiene una mutación.

**La herencia autosómica recesiva** se refiere a un rasgo que se transmite a través de ambos padres, los cuales son portadores del gen mutado. Por lo tanto, el niño debe heredar dos copias defectuosas (mutadas) del gen, una del padre y una de la madre, para mostrar los efectos del tener genes defectuosos. Debido a que normalmente cada uno de los padres sólo posee una copia defectuosa del gen, y se necesitan dos copias defectuosas para tener la enfermedad, los padres no muestran ningún síntoma de tener (ser portadores) un gen mutado.

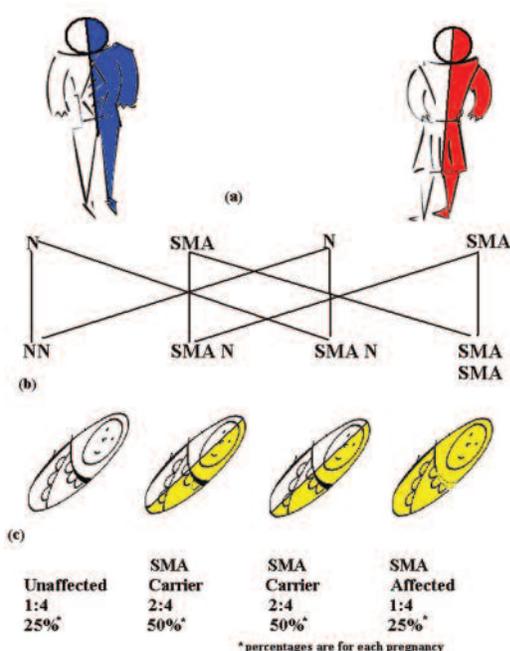
La AME es una enfermedad autosómica recesiva. Vea la Figura 4 (próxima página).

## ¿Cómo se hereda la AME?

La 5q-AME es un trastorno genético autosómico recesivo. Se produce debido a las mutaciones en el gen SMN1 (gen de la supervivencia de las neuronas motoras) que se encuentra en el cromosoma 5 (de ahí viene el nombre 5q). Para desarrollar AME, un individuo debe heredar dos genes SMN1 defectuosos, uno de la madre y uno del padre.

Debido a que normalmente los padres de un niño afectado tienen sólo un gen SMN1 defectuoso cada uno, los padres no muestran el rasgo y no tienen AME. De este modo, el producto de un gen SMN1 normal es suficiente para tener una función normal y compensa por el gen defectuoso. A esta persona se le describe

## SMA Inheritance continued



**Figura 4.** Herencia de la AME. La AME es un trastorno genético autosómico recesivo, lo cual significa que un individuo afectado debe tener dos copias defectuosas del gen que causa la enfermedad. Cada una de las copias del gen defectuoso se hereda de uno de los padres. Este escenario se encuentra ilustrado aquí. N indica un gen SMN1 normal y AME (SMA) un gen SMN1 defectuoso. (a) Los padres de un individuo afectado son normalmente portadores de una copia defectuosa del gen que causa la enfermedad y no se ven afectados por la enfermedad. (b) Los cromosomas que llevan el gen SMN son transmitidos a los hijos de una generación a la próxima para producir individuos afectados (SMA SMA), portadores de AME no afectados (SMA N o N SMA), o individuos no afectados y no portadores (NN). En una familia donde ambos padres son portadores (SMA N), existe una probabilidad del 25% de que cada uno de sus hijos tenga dos copias defectuosas del gen SMN1 y tenga AME (SMA), una probabilidad del 50% de que cada uno de sus hijos sea portador y no tenga la enfermedad, y una probabilidad del 25% de que cada uno de sus hijos tenga dos genes SMN1 normales y no tenga la enfermedad.

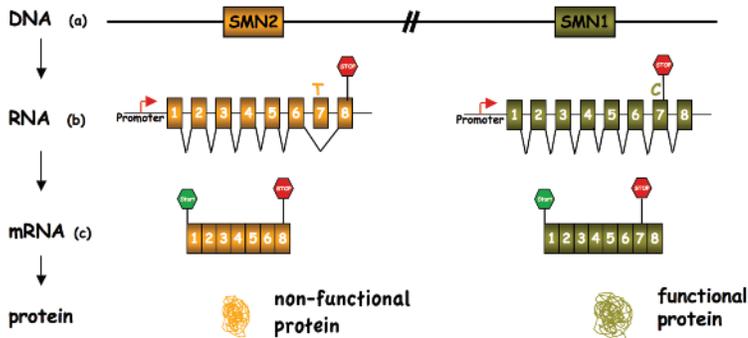
como portadora. Cada uno de los padres de un niño con AME es casi siempre portador. No lo son en aproximadamente el 2% de los casos. Se estima que aproximadamente 1 de cada 40 personas son portadoras de la AME a lo largo del mundo.

El tener un hijo afectado por la AME se produce en un embarazo entre dos personas portadoras de la AME o entre una persona portadora de la AME y una persona que tiene AME. Dos padres portadores pueden producir niños que estarán afectados, que serán portadores, o que no serán portadores. El diagrama de abajo (Figura 4) muestra las combinaciones posibles de genes que podrían producirse en un niño de dos portadores de AME. Cada embarazo tiene:

- una probabilidad del 25% de producir un niño que vaya a estar afectado con AME,
- una probabilidad del 50% de producir un niño que vaya a ser portador de AME, y
- una probabilidad del 25% de producir un niño que no vaya a tener AME y que no sea portador de AME.

### ¿Qué es la herencia ligada al cromosoma X?

Debido a que la mayor parte de los genes ligados al sexo se encuentran en el cromosoma X, la herencia ligada al sexo generalmente está ligada al cromosoma X. De nuevo, un rasgo puede ser dominante o recesivo. Si el rasgo es dominante, tanto los hombres como las mujeres expresarán el rasgo y sólo se necesita la mutación en uno de los genes ligados al cromosoma. Si el rasgo es recesivo, normalmente sólo los hombres expresarán este rasgo ya que sólo tienen un cromosoma X.



**Figura 5.** Esquema de una porción del cromosoma 5 que contiene los dos genes SMN. La diferencia principal entre dos copias del gen SMN es el cambio del nucleótido C (SMN1) a T (SMN2) en el exón 7 de su ADN. Debido a esta diferencia, el SMN2 produce mayormente mensajes de ARNm que excluyen el exón 7 y produce una proteína SMN más pequeña e inestable. El SMN1 produce mensajes de ARNm que incluyen el exón 7 y produce proteína SMN funcional de longitud completa. Abajo se encuentra explicado este proceso. (a) Organización de los genes SMN1 y SMN2 en el cromosoma 5. (b) Los genes SMN son activados por sus promotores respectivos (áreas del ADN que activan los genes) en un proceso llamado transcripción. La transcripción da como resultado un ARN preliminar que contiene un patrón intermedio para la producción de proteína. (c) El mensaje de ARN preliminar es procesado en un suceso llamado empalme o splicing del ARN para convertirse en un patrón útil para la producción de proteína. El empalme del ARN retira fragmentos del ARN llamados intrones del mensaje preliminar, los cuales no forman parte del patrón de proteína. Las regiones restantes del patrón se llaman exones. Observe que el exón 7 está ausente en el SMN2 ARNm, debido al empalme defectuoso del ARN. (d) El mensaje del ARNm final resultante del proceso de empalme es utilizado como el modelo para la producción de proteína en un proceso llamado traslación.

## ¿Cuál es la base genética de la 5q-AME?

Los estudios genéticos de enlace realizados en familias con un historial de AME permitieron que los investigadores localizaran la región que contiene el gen responsable de la AME en el brazo largo del cromosoma 5 (región cromosómica 5q) en 1992. Los esfuerzos realizados a lo largo del mundo, y especialmente la labor del equipo de investigación de la Dra. Judith Melki, dieron como resultado la identificación del gen de la AME en 1995; este gen ha recibido el nombre de SMN por "Survival Motor Neuron" o gen que ayuda a la supervivencia de las neuronas motoras. Los humanos tienen dos copias casi idénticas de este gen que han sido llamadas SMN1 y SMN2 (vea la Figura 5a).

La diferencia principal entre el SMN1 y el SMN2 se halla en el exón 7. Existe una sola diferencia en el nucleótido a principios del exón 7 (C para el SMN1 y T para el SMN2, vea la Figura 5b) que es importante para el empalme o splicing del SMN ARN. De este modo, el SMN1 ARNm incluye el exón 7 mientras que el SMN2 ARNm generalmente excluye el exón 7 (vea la Figura 5c).

La presencia del exón 7 es fundamental para la producción de proteína SMN completamente funcional y estable. Debido a que el ARNm del gen SMN2 excluye el exón 7, la proteína producida a partir del gen SMN2 carece del fragmento de la proteína normal. Por lo tanto, el gen SMN2 por sí solo no puede proporcionar las cantidades suficientes de proteína SMN completamente funcional (exón 7 de longitud completa) necesarias para mantener la supervivencia de las neuronas motoras.

# Mutaciones del SMN1

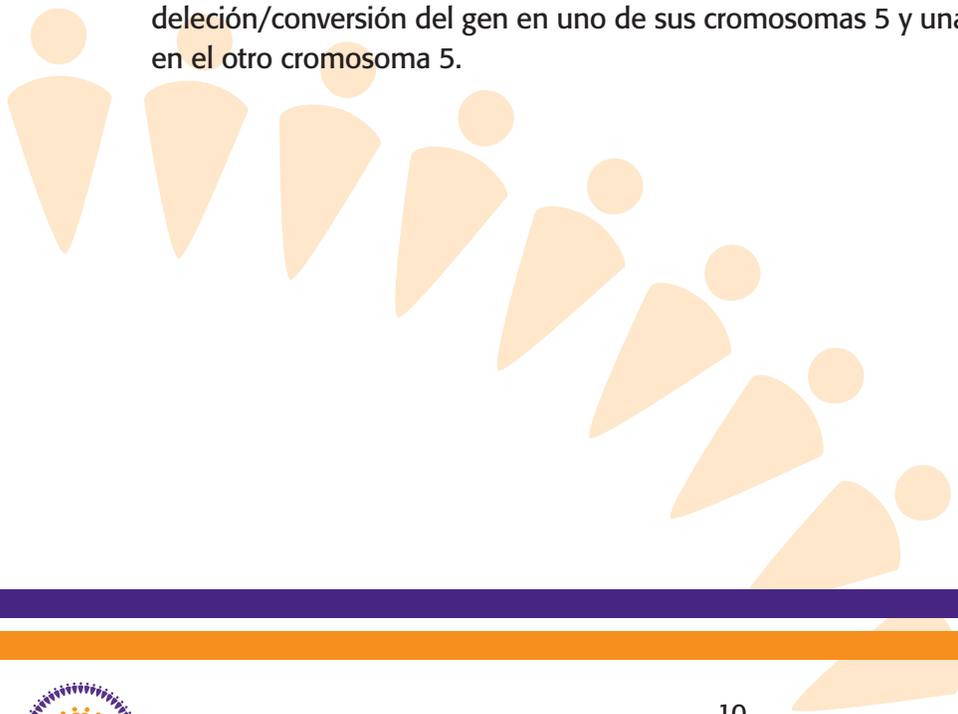
Debido a que la AME es un trastorno autosómico recesivo, los individuos que tienen esta enfermedad típicamente han heredado un gen SMN1 defectuoso (mutante) de cada uno de sus padres. La mayoría de las mutaciones responsables de la 5q-AME son deleciones o conversiones del gen. Vea la Figura 6.

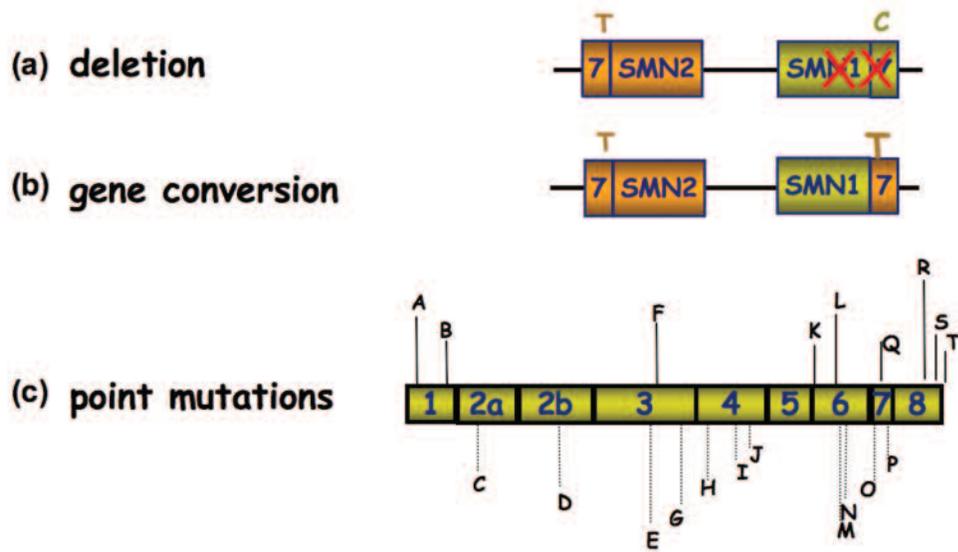
- Una deleción supone la retirada parcial o completa del gen SMN1 (Figura 6a).
- En la conversión de un gen, el gen SMN1 se “convierte” en un gen similar al SMN2 debido a que la “C” en el exón 7 se cambia por una “T” (Figura 6b).

En ambos casos, la deleción y conversión del gen, a los pacientes con AME les falta el exón 7 del SMN1, a lo cual se refiere como ausencia homocigota del exón 7 del gen SMN1. Por lo tanto, los pacientes con AME producen cantidades insuficientes de proteína SMN de longitud completa (que contenga el exón 7).

El resto de las mutaciones que producen AME son mutaciones puntuales que sólo afectan a unos pocos nucleótidos del gen SMN1. Estas mutaciones puntuales tienen como resultado la producción de proteína SMN no funcional o inestable. (Figura 6c).

Debido a que las mutaciones por deleción y conversión del gen son muy frecuentes y las mutaciones puntuales se producen en muy raras ocasiones, aproximadamente el 95% de los pacientes con AME son individuos homocigotos para las mutaciones por deleción/conversión del gen: tienen mutaciones por deleción/conversión del gen en sus dos cromosomas 5. En raras ocasiones, algunos de los pacientes con AME (aproximadamente el 5%) son heterocigotos compuestos: tienen una mutación por deleción/conversión del gen en uno de sus cromosomas 5 y una mutación puntual en el otro cromosoma 5.





**Figura 6.** Esta figura ilustra los tres tipos de mutaciones del SMN1: deleción del gen de SMN1 a SMN2, y mutaciones puntuales de un nucleótido individual. (a) las X indican una deleción. Una deleción retira parte o la totalidad del gen SMN1. (b) En el caso de conversión del gen, el gen SMN1 ha sido convertido en un gen similar al SMN2 (indicado por el cambio del nucleótido a T). Estos dos tipos de mutaciones (deleciones y eventos de conversión del gen) son los tipos más frecuentes encontrados en el SMN1. Aproximadamente el 95% de los pacientes con 5q-AME tienen estos dos tipos de mutación, y estas mutaciones se detectan fácilmente con la prueba de diagnóstico actual para la AME ya que ambas tienen como resultado la pérdida del exón 7 en el SMN1. (c) También pueden encontrarse mutaciones puntuales en el gen SMN1, pero con una frecuencia mucho menor que en los otros dos tipos de mutaciones. Aquí se muestran las localizaciones de las mutaciones puntuales que se han encontrado en el gen SMN1. Se encuentran calificadas de la A a la T. Aproximadamente el 5% de los pacientes con 5q-AME tiene una deleción o mutación por conversión del gen en un cromosoma y una mutación puntual en el otro cromosoma. Un individuo con esta combinación de mutaciones (mutación puntual ya sea con una deleción o una mutación por conversión) no será diagnosticado con AME usando la misma prueba de diagnóstico de la AME ya que sólo le falta una copia del gen SMN1. Más bien, esta persona se parecerá a un portador usando la prueba cuantitativa de portador, a pesar de que es sintomático para la AME.



# Examen Genético

## ¿Qué es la prueba de ADN?

El ADN es el material genético que se encuentra en cada una de las células del cuerpo. En la mayoría de los casos, el examen de diagnóstico y portador se realiza con una pequeña muestra de sangre que es utilizada para preparar el ADN. Si no tiene la enfermedad, este ADN puede ser utilizado para determinar si usted es portador de la mutación responsable del trastorno genético en su familia. El diagnóstico prenatal se realiza generalmente usando una muestra de las vellosidades coriónicas o las células del líquido amniótico.

## ¿Por qué se realiza la prueba de ADN?

La prueba del ADN es relevante cuando un miembro de la familia ha sido diagnosticado con un trastorno genético y cuando se han identificado el gen y las mutaciones responsables del trastorno genético. Cuando este conocimiento está disponible, la prueba de ADN puede ser realizada con los siguientes propósitos:

- Diagnóstico: determinar si usted tiene el trastorno genético específico.
- Examen de portador: determinar si usted es portador de un trastorno genético.
- Examen prenatal: determinar si su bebé no nacido aún ha heredado un trastorno genético.

## ¿Cuál es la diferencia entre la amniocentesis y las muestras de vellosidades coriónicas?

**Amniocentesis** La amniocentesis es el tipo de prueba prenatal más común. Esta prueba se realiza normalmente después de las 14 semanas de embarazo. Se introduce una aguja muy fina en el abdomen de la mujer y se extrae líquido amniótico que rodea al feto. Este líquido contiene células fetales que son utilizadas para preparar el ADN y entonces son examinadas para comprobar la existencia de trastornos genéticos tal como la AME. El riesgo asociado con la amniocentesis es que 1 de cada 200 mujeres puede sufrir una pérdida/aborto espontáneo.

**La muestra de vellosidades coriónicas (CVS por sus siglas en inglés)** se realiza normalmente en la semana 10 a la 12 del embarazo, como muy pronto. Se introduce un catéter (sonda) a través de la vagina o una aguja muy fina a través del abdomen para extraer muestras de estructuras en forma de dedo que se forman en la placenta (chorionic villi). Una vez extraídas, estas células son utilizadas para preparar el ADN y entonces determinar si un feto tiene un trastorno genético tal como la AME. El riesgo asociado con la muestra de vellosidades coriónicas es que 1 de cada 100 mujeres puede sufrir una pérdida/aborto espontáneo.

## Prueba de ADN para la 5q-AME.

Hay dos tipos de pruebas del SMN:

- Una prueba del SMN se utiliza para el DIAGNÓSTICO de individuos con AME que muestran atrofia muscular resultado de la degeneración de las neuronas motoras.
- La segunda prueba del SMN es utilizada para determinar el STATUS DE PORTADOR, es decir, la posibilidad de transmitir una mutación del gen SMN1 a un hijo. Esta prueba se ofrece a los individuos con un historial familiar de AME o al cónyuge de una persona que se sabe que es portadora del AME.

## Prueba de diagnóstico del gen SMN.

Debido a que ambas copias del exón 7 del SMN1 están ausentes en la mayoría de los individuos con AME ya sea a través de la delección o la conversión, se puede realizar una simple prueba de ADN para detectar la presencia o la ausencia del SMN1. El SMN1 estará presente cuando el ADN preparado pertenezca a individuos con 1 o 2 genes SMN1 normales. El SMN1 estará ausente cuando el ADN preparado pertenezca a individuos con 5q-AME.

Debido a que aproximadamente el 95% de los pacientes con AME poseen cambios en el ADN que pueden ser detectados con esta prueba, concretamente las mutaciones por delección homocigota/conversión del gen, se dice que la prueba de diagnóstico de la AME tiene una sensibilidad de aproximadamente el 95%. Esto significa que la prueba de diagnóstico actual de la AME puede detectar al 95% de los pacientes con AME que tienen 5q-AME. La prueba de diagnóstico de la AME no proporciona información para los que no son 5q-AME.

Aproximadamente 1 de cada 20 pacientes (5%) con 5q-AME tienen mutaciones puntuales poco comunes que no son detectadas con las pruebas del SMN descritas aquí. La mayoría de estos individuos con AME tienen un gen SMN1 en el que falta el exón7 SMN1 y un segundo gen SMN1 con una mutación puntual poco común. Uno debe identificar las mutaciones del SMN1 en ambos genes para confirmar que tal individuo tiene 5q-AME.

## Prueba cuantitativa de portadores del SMN.

La evaluación del portador es un tipo de prueba genética. Se trata de una prueba de laboratorio opcional que usa una pequeña muestra de sangre. Los resultados harán saber al individuo si él o ella es portador o tiene 1 copia del gen mutado o suprimido e identifica el riesgo de tener un hijo con la enfermedad. La evaluación del portador puede proporcionarse a individuos, parejas, o grupos de población considerados a riesgo de sufrir ciertos trastornos.

- 1 de cada 40 personas en la población general son portadoras de AME con un total aproximado de 7.5 millones de portadores en los Estados Unidos.
- 1 de cada 6,000 bebés en los Estados Unidos nace con AME.

La prueba de diagnóstico del SMN no es lo suficientemente sensible como para determinar si un individuo tiene una o dos copias del SMN1; sólo puede detectar si el SMN1 está presente o ausente.

## *Genetic Testing continued*

Por lo tanto, la prueba de diagnóstico del SMN no puede distinguir entre los individuos no afectados y los portadores de AME.

Se utiliza una prueba cuantitativa de PCR para determinar el status de portador. Aunque esta prueba es mucho más compleja y dura más tiempo en completarse, es muy sensible.

- Los individuos con 1 copia del SMN1 son portadores de la 5q-AME. Podemos estar seguros de que un individuo con una sola copia del SMN1 es efectivamente portador de la 5q-AME porque la mayoría de los cromosomas 5 sólo tienen 1 gen SMN1 (aproximadamente el 95%).

¿Con cuánta seguridad sabemos que los individuos con 2 copias del SMN1 no son portadores? En la población general, aproximadamente del 2 al 3% de los cromosomas 5 tienen dos copias del gen SMN1 en lugar de una.

- Incluso cuando la prueba del portador muestra que una persona tiene dos copias del SMN1, algunos individuos tienen 2 copias del SMN1 en sólo uno de sus cromosomas y ninguna copia del SMN1 en el segundo cromosoma. Esta persona será portadora pero esto no será detectado con las pruebas de portador actuales. Esto ocurre aproximadamente en el 2 al 3% de las veces.

También sabemos que las mutaciones nuevas son detectadas en aproximadamente el 2% de las familias con AME. Una mutación nueva o “de novo” es una mutación que se produce en el óvulo o el espermatozoido, pero la misma mutación no está presente en los padres.

- Un padre/una madre con una mutación “de novo” en el óvulo o el espermatozoido tendría 2 copias del SMN1 (no portador) en sus células sanguíneas, pero aún tendría riesgo de tener un hijo con AME al transmitir una mutación “de novo” en las células de su óvulo o espermatozoido.

***Debido a la existencia de 2 genes SMN1 en un cromosoma, las mutaciones puntuales del SMN1 y las mutaciones novo del SMN1, la sensibilidad de la prueba cuantitativa de portadores del SMN1 no es exacta al 100%. La prueba cuantitativa de portadores del SMN1 puede detectar aproximadamente el 90% de los portadores de la población general.***

### **¿Tengo que tener una prueba de ADN o guardar mi ADN en un banco?**

Las decisiones de tener o no una prueba de ADN o de guardar el ADN en un banco son personales. Los miembros de la familia que se beneficiarían más con la prueba de ADN dependerán del patrón hereditario del trastorno genético. Un profesional médico (doctor, asesor genético, etc.) puede ayudarle a evaluar si a usted le beneficiaría tener la prueba de ADN. Al buscar esta información, puede tomar una decisión que sea adecuada para usted y su familia.

### **¿Por qué se utiliza un banco de ADN?**

Si actualmente no hay disponible una prueba de ADN para el trastorno genético en su familia, puede almacenar su ADN (colocación en un banco) para cuando haya una prueba de ADN disponible en el futuro. Esto es especialmente relevante para los casos que no son 5q-AME. El ADN será preparado a partir de la sangre y puede estar almacenado durante muchos años.

# El Gen SMN2 como modificador de una enfermedad

El número de copias del gen SMN2 varía en la población. Se ha demostrado que el número de copias del gen SMN2 que una persona posee modifica la enfermedad de AME severamente: la severidad de la AME en personas que viven con la enfermedad se correlaciona en general con el número de copias del gen SMN2. Más copias = Menos severo. Cada persona que sufre AME tiene al menos una copia del gen SMN2, ya que se requiere cierta cantidad de proteína SMN para que sobreviva cada tipo de célula en el cuerpo humano.

La correlación observada entre el número de copias del gen SMN2 y la severidad de la AME ha llevado a la idea de que el aumentar la cantidad de proteína SMN producida a partir del gen SMN2 es un objetivo ideal para la intervención con medicamentos. Cada uno de los pacientes con AME posee al menos un gen SMN2. Por lo tanto, el gen SMN2 puede ser considerado como un respaldo ante el gen SMN1 perdido en los pacientes con AME. El objetivo es el de aumentar la cantidad de proteína SMN producida por el gen SMN2, y esto puede conseguirse de varias formas:

- La primera es la de subir el “promotor” del gen SMN2 para producir más SMN2 mRNA y entonces más proteína SMN.
- La segunda es la de corregir el empalme (splicing) defectuoso del SMN2 ARNm.
- La tercera es la de encontrar medicamentos que estabilicen la proteína producida por el gen SMN2.

Ya se ha dado parte de que una serie de compuestos tal como el butirato de sodio, 4-fenilbutirato, valproato, hidroxiurea, amino gangliósidos, y aclarubicina aumentan los niveles de proteína SMN a través del gen SMN2 en modelos celulares de AME. Algunos de estos (valproato, fenilbutirato e hidroxiurea) han sido aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) para su uso en otras enfermedades humanas y están siendo evaluados de forma activa en ensayos clínicos para la AME. Esperamos que la situación genética única en la AME, en la que se da la presencia de un gen de refuerzo (SMN2), nos conduzca a tratamientos beneficiosos con fármacos para tratar esta enfermedad.

# Formas de AME de Tipo No 5q

Se produce un número adicional de enfermedades de neuronas motoras heredadas que son la causa de mutaciones en genes distintos al gen SMN1. A éstas nos referimos como enfermedades de AME de tipo no-5q (Non-5q SMA diseases), lo cual significa que los genes causantes de estas otras formas de AME no están localizados en la región SMN del cromosoma 5. De forma similar a las personas con 5q-AME, las personas con AME de Tipo No 5q también sufren debilidad muscular temprana pero tienen un número de rasgos que difieren de la 5q-AME. Estos rasgos pueden incluir debilidad distal más que proximal, contracturas tempranas, parálisis diafragmática con fallo respiratorio temprano, y degeneración cerebelosa. Un subconjunto de enfermedades de AME No-5q pueden ser diagnosticadas con pruebas de diagnóstico de ADN, pero para algunas personas esto no es todavía posible ya que los genes afectados no han sido aún identificados. En la Tabla 1 se presenta una lista de algunas de las enfermedades de AME No-5q.

Name	Alternative titles/symbols	Mode of inheritance
Spinal and Bulbar Muscular atrophy	SBMA, SMAX1, X-linked 1 Kennedy Disease	X-linked recessive
Arthrogryposis Multiplex Congenita	AMC, SMAX2, X-linked 2	X-linked recessive
Spinal Muscular Atrophy, distal, X-linked	SMAX3, DSMAX, X-linked 3	X-linked recessive
Motor neuronopathy, distal with vocal cord paralysis	DHMNV, type VII, HMN VII, HMN7, Harper-Young myopathy	Autosomal Dominant
Arthrogryposis Multiplex Congenita, neurogenic type	AMCN	Autosomal Recessive
SMA, Distal, Type V	DSMAV, HMNV, dHMNV	Autosomal Dominant
SMA with respiratory distress 1	SMARD1, type VI, HMV VI	Autosomal Recessive
SMA, congenital, scapuloperoneal amyotrophy	SPSMA	Autosomal Dominant
SMA, proximal, adult	Finkle type	Autosomal Dominant

**Table 1. Non-5q-SMAs**

# Para recibir más información

**Página Web de las Familias de AME (FSMA): [www.curesma.org](http://www.curesma.org)**

Sección de genética:

[www.curesma.org/FSMACommunity/MedicalIssues/Genetics/](http://www.curesma.org/FSMACommunity/MedicalIssues/Genetics/)

## **Colegio Americano de Genética Médica**

(American College of Medical Genetics)

(301) 634-7127

[www.acmg.net](http://www.acmg.net)

## **Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos**

(American College of Obstetricians and Gynecologists)

(800) 762-2264

[www.acog.org](http://www.acog.org)

## **Sociedad Nacional de Asesores Genéticos**

(National Society of Genetic Counselors)

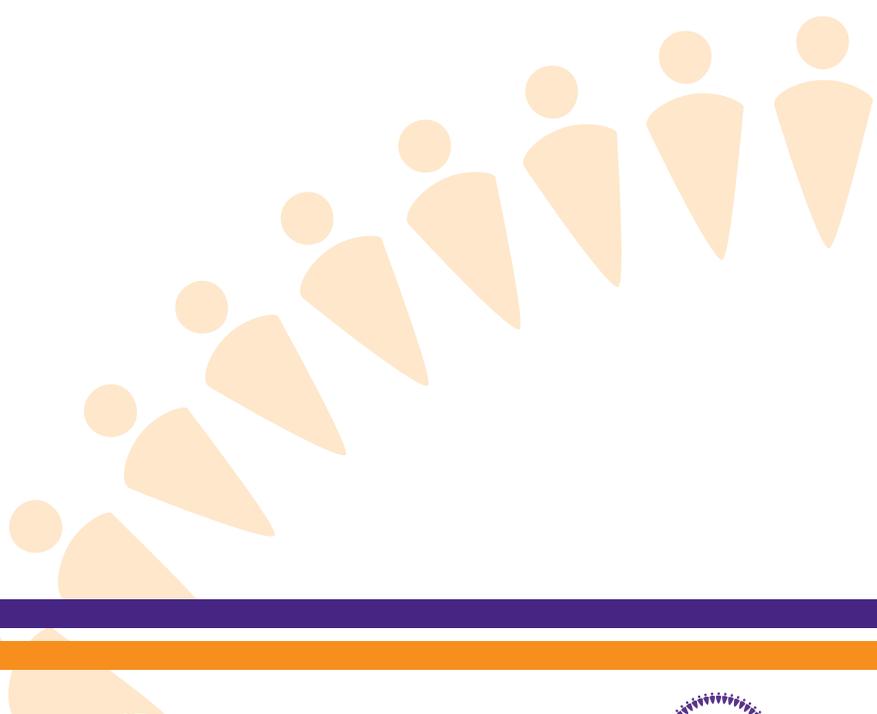
(610) 872-7608

[www.nsgc.org](http://www.nsgc.org)

## **Instituto de Genética y FIV**

(Genetics & IVF Institute)

[www.givf.com/](http://www.givf.com/)



# Información sobre las Familias de AME (Families of SMA o FSMA)

Las Familias de AME es una organización sin fines lucrativos y la red más grande de familias, médicos clínicos, y científicos que trabajan juntos para promover la investigación de la AME, ofrecen apoyo a las familias, y educan al público y a la comunidad profesional sobre la AME. A través de numerosas organizaciones locales en los Estados Unidos y más de 65,000 seguidores, FSMA recauda millones de dólares cada año para la investigación de la AME.



**La Asociación de Familias de Atrofia Muscular Espinal (Families of Spinal Muscular Atrophy) está dedicada a crear un tratamiento y una cura a través de lo siguiente:**

- Financiación y fomento de un programa completo de investigación;
- Apoyo a las familias de AME a través de la creación de una red de contactos, información y servicios;
- Mejora de los cuidados para todos los pacientes con AME;
- Educación de los profesionales médicos y el público sobre la AME;
- Conseguir el apoyo del gobierno para la AME; y
- ***Acoger a todas las personas afectadas por la AME dentro de una comunidad solidaria.***

**Nuestra visión es la de un mundo donde la Atrofia Muscular Espinal sea tratable y curable.**

**Haga una donación para la Investigación de la AME**  
**En Internet: [www.curesma.org](http://www.curesma.org) o envíe un cheque a:** Families of SMA  
925 Busse Rd., Elk Grove Village, IL 60007

# Información de contacto de las Familias de AME



## **Families of Spinal Muscular Atrophy**

925 Busse Road  
Elk Grove Village, IL 60007



Teléfono: 1-800-886-1762  
Fax: 847-367-7623



Correo electrónico: [info@fsma.org](mailto:info@fsma.org)



Página web de Familias de AME (Families of SMA):  
[www.curesma.org](http://www.curesma.org)

## **Otros folletos de Familias de AME (Families of SMA):**

- Opciones para los Cuidados: Para las familias de bebés diagnosticados recientemente con Atrofia Muscular Espinal I  
*(Caring Choices: For Parents of Infants Newly Diagnosed with SMA)*
- Información Básica sobre la Respiración: Cuidados Respiratorios para Niños con Atrofia Muscular Espinal  
*(Breathing Basics: Respiratory Care for Children with Spinal Muscular Atrophy)*
- Guía Familiar sobre la Investigación de la AME  
*(The Family Guide to SMA Research)*
- Servicios para los Pacientes y las Familias de FAME  
*(FSMA Services for Patients and Families)*
- Atrofia Muscular Espinal  
*(Understanding Spinal Muscular Atrophy)*

Fecha de publicación: Noviembre del 2009  
©2009 Families of Spinal Muscular Atrophy  
Este folleto fue producido gracias al generoso apoyo de la Fundación Angel Baby Foundation.

## Datos Básicos

1. La AME es una enfermedad autosómica recesiva producida por las mutaciones en ambas copias del gen SMN1 localizado en el cromosoma 5. A esto se le llama 5q-AME (5q-SMA).
2. Aquellas personas que tienen una copia defectuosa del gen SMN1 se llaman portadores, y no tienen AME.
3. En más del 98% de los casos, tanto el padre como la madre de un niño con AME son portadores. En raros casos, las mutaciones en el gen SMN1 pueden producirse durante la producción de un óvulo o espermatozoide. En esta situación, sólo uno de los padres será portador del gen SMN1 defectuoso.
4. Cuando ambos padres son portadores, tienen una probabilidad del 25% en cada embarazo de producir un hijo que esté afectado por la AME; una probabilidad del 50% de producir un hijo que sea portador de AME; y una probabilidad del 25% de producir un hijo que no tenga AME y que no sea portador de la AME.
5. La AME es el resultado de cantidades muy pequeñas de proteína de SMN funcional. Hay tres clases distintas de mutaciones que pueden producir AME: las deleciones del gen SMN1, las conversiones del gen SMN1 a un gen similar al SMN2, y mutaciones puntuales poco comunes dentro del gen SMN1.
6. De las tres clases de mutaciones responsables de la 5q-AME, aproximadamente el 95% de los pacientes tienen deleciones del gen SMN1 o conversiones del gen SMN1. Sólo aproximadamente el 5% de los pacientes tienen mutaciones puntuales en el gen SMN1.
7. La prueba actual de diagnóstico de ADN para la AME es capaz de detectar las deleciones del gen SMN1 y las conversiones del gen SMN1, pero no las mutaciones puntuales. Esto significa que esta prueba puede diagnosticar aproximadamente el 95% de los casos de AME, pero no al 5% de los pacientes con mutaciones puntuales en el gen SMN1.
8. El 95% de los casos de AME pueden ser detectados durante el período prenatal a través de la amniocentesis o una muestra de vellosidades coriónicas (CVS por sus siglas en inglés).
9. La prueba de portadores puede detectar el 97% de los individuos que portan una copia del gen SMN1. Esta prueba no puede detectar el 3% de los portadores que tienen DOS copias del gen SMN1 en un cromosoma y CERO copias del gen SMN1 en el segundo cromosoma.
10. Existen otros tipos de AME, los cuales no son el resultado de un defecto en el gen SMN1. Estas enfermedades también se caracterizan por la debilidad muscular y la pérdida de neuronas motoras durante la infancia; sin embargo, tienen características únicas que no comparten con la 5q-AME. Se producen debido a mutaciones en genes distintos al SMN1, que se encuentran localizados en cromosomas distintos al cromosoma 5.