La "zona gris" en la enfermedad de Huntington: ¿qué significa?

Los alelos intermedios y de penetrancia reducida - la "zona gris" en la enfermedad de Huntington, explicada.

Por Dr Nayana Lahiri | 02 de noviembre de 2011 | Editado por Dr Jeff Carroll | Traducido por Asunción Martínez | Publicado originalmente el 22 de abril de 2011

Por petición popular, un artículo especial sobre el tema a menudo confuso de los “alelos intermedios” y “de penetrancia reducida” - la “zona gris” que surge con frecuencia cuando hablamos del análisis genético en la enfermedad de Huntington.

Hacerse el análisis genético para la enfermedad de Huntington es un momento de mucha ansiedad. Cuando vas a recoger el resultado lo único que quieres oír es si vas a desarrollar la EH o no. La mayoría de la gente recibe una respuesta clara a esta pregunta, pero para una pequeña minoría, la respuesta no es tan simple, ya que reciben un resultado en la zona “gris” conocida como “alelos de penetrancia reducida” o “alelos intermedios”. El significado de estos resultados pueden ser confuso, pero esperamos que este artículo le ayude a aclararlo.

Las bases genéticas

¿Pequeño, medio o grande? los resultados del análisis genético para la EH pueden ser confusos cuando hablamos de rango “intermedio” o de “penetrancia reducida”

Los genes están formados por el material genético llamado ADN. El ADN es el código de la vida y se compone de una combinación de cuatro “letras” - A, C, G y T. Desde el punto de vista científico, estas letras genéticas se llaman “bases de nucleótidos”.

El gen de la EH contiene el código de laproteína huntingtina, y todo el mundo hereda dos copias del gen - una de cada progenitor. La mutación genética que causa la EH es una larga secuencia de nucleótidos CAG que se repite más de la cuenta en el gen de la EH.

A los científicos les encanta la jerga, y en ocasiones utilizan el término “alelo” en vez de gen, pero, básicamente, estos términos significan lo mismo.

El número de repeticiones de CAG en el gen de la EH determina si una persona desarrollará la EH durante su vida. Toda persona tiene dos copias del gen de la EH - una de su padre y una de su madre. El análisis genético de la EH consiste en medir la cantidad de repeticiones de CAG en los genes de la EH de un individuo, utilizando el ADN obtenido de una muestra de sangre.

El número de repeticiones de CAG en un gen de la EH puede variar desde menos de 10 a más de 120. El número medio de repeticiones de CAG es de alrededor de 17. La EH es una enfermedad dominante, lo que significa que una persona sólo necesita la presencia de un número de repeticiones CAG mayor de lo normal en uno de los dos genes de la EH para desarrollar la enfermedad.

Hay dos consecuencias bastante sencillas:

Si ambas copias del gen de la EH de una persona tienen **26 repeticiones o menos**, **no desarrollará la EH** y **ninguno de sus hijos tampoco**.

y

Si una copia del gen de la EH de una persona **tiene 40 o más repeticiones**, *desarrollará la enfermedad a lo largo de su vida, y cada uno de sus hijos tiene un riesgo de un 50% de heredar el gen de la EH expandido.

Un gen de la EH con 40 o más repeticiones se llama un gen de penetrancia completa. Esto significa que la persona desarrollará la EH a lo largo de su vida, siempre y cuando no muera prematuramente a causa de otra cosa.

La ‘zona gris’

El significado clínico de los resultados se vuelve más complicado cuando el gen de la EH tiene una longitud de entre 27 y 39 repeticiones CAG - a menudo descrita como la “zona gris”.

- Las personas con un gen de la EH que contienen entre 36 y 39 se repite en la gama “penetrancia reducida. Algunas personas en este rango se desarrollan síntomas de la enfermedad, mientras que otros no .*

Desafortunadamente, es imposible predecir qué personas con un gen de penetrancia reducida o no desarrollar la enfermedad. Si los síntomas se presentan, tienden a empezar más adelante en la vida y suelen ser menos graves.

Hijos de una persona con un gen de la EH en el rango de ‘penetrancia reducida "son cada uno el 50% de posibilidades de heredar un gen, ya sea con” reducido “o penetrancia” completa “.

- * "Alelos intermedios”, por el contrario, repetir la longitud de entre 27 y 35 CAG. * Las personas con un alelo intermedio no desarrollarán la enfermedad ellos mismos, pero puede haber un riesgo de HD en desarrollo en sus hijos .*

¿Qué pasa con las generaciones futuras?

El número de repeticiones de CAG en un gen de la EH puede ser inestable cuando el gen se transmite a la siguiente generación. Eso significa que el número de repeticiones de CAG puede aumentar o disminuir cuando el gen se transmite de padres a hijos.

No sabemos a ciencia cierta por qué el gen de la EH es inestable, pero creemos que tiene algo que ver con la exactitud con la que se copia el ADN en las células. Si tienes que escribir 'CAG’ 50 veces, puede ser que sin querer lo escribas un par de veces más o un par de veces menos. La parte de la célula encargada de hacer las copias también comete errores al copiar largos segmentos de ADN repetitivo.

Los cambios en la longitud de una repetición se llaman “expansiones” cuando se transmiten más repeticiones de CAG a la siguiente generación, y “contracciones” cuando se transmiten menos repeticiones de CAG a la siguiente generación.

La inestabilidad del gen de la EH es problemática cuando se trata de predecir lo que pasará en la siguiente generación. Aunque las personas con alelos intermedios (27 a 35 repeticiones) no tendrán síntomas de la EH, **el número de repeticiones heredado por sus hijos puede ser mayor que el suyo propio** por lo que hijos están a riesgo de heredar el gen de penetrancia reducida o el de penetrancia completa.

De la misma manera, una persona portadora de un gen de penetrancia reducida (36 a 39 repeticiones) puede transmitir un gen con penetrancia completa a un niño, si el gen se expande.

HD Status	Predictive Test Result	CAG Repeat Length
Unaffected	Normal	10-26
	Intermediate	27-35
Affected	Reduced Penetrance	36-39
	Full Penetrance	40-Above

Tabla que resume los diferentes resultados posibles del análisis genético para la EH.

Algunos factores pueden influir en que se produzca la expansión. La primera es el número de repeticiones CAG del gen original. Si el número de repeticiones es igual o menor que 26, el gen es estable y nocambia de generación en generación. Pero los genes de penetrancia completa, en los que el número de repeticiones es superior a 39, tienen más probabilidades de que se expandan en la siguiente generación.

Los alelos intermedios y de penetrancia reducida por lo general son más estables que los genes de penetrancia completa, pero se pueden expandir, dando lugar a genes con más número de repeticiones en la próxima generación.

Otros factores que influyen en la expansión de las repeticiones CAG son el sexo y la edad de los padres. Los padres tienen más probabilidad que las madres a pasar un gen de la EH con un mayor número de repeticiones de CAG. Sin embargo, **el sexo de los niños no influye**.

Los progenitores más mayores tienen más probabilidades que los progenitores más jóvenes de pasar una copia expandida. Esto puede ser porque a lo largo de la vida de un hombre se hacen nuevos espermatozoides lo que permite que se cometan más errores al copiar el ADN según va envejeciendo el hombre.

En la actualidad, no es posible calcular el riesgo exacto de que ocurra una expansión en el número de repeticiones de CAG, en las personas con alelos de penetrancia intermedia o reducida. De todos modos, se cree que **el riesgo de que las personas con alelos de penetrancia reducida o intermedia pasen un alelo expandido a sus hijos es pequeño.**

La importancia de la historia familiar.

Aunque en la familia no haya ningún miembro conocido con enfermedad de Huntington, es posible que alguien lo padezca. Alrededor de un 10% de las personas con EH no tienen antecedentes familiares.

A veces, es porque un padre o abuelo fue diagnosticado erróneamente de otra enfermedad como la enfermedad de Parkinson, cuando en realidad tenía EH. Ahora que tenemos una prueba genética fiable, esto ya no sucede tan a menudo como antes.

En otras familias, la EH aparece por primera vez porque el progenitor que padecía la EH murió debido a otra causa antes de que comenzara a mostrar síntomas, pero ya había pasado el gen a sus hijos.

En una familia sin antecedentes de EH también puede ocurrir que se produzca una nueva mutación genética para la EH. Estas nuevas mutaciones provienen de alelos intermedios. Ocurren cuando un progenitor con un alelo intermedio (27-35 repeticiones) transmite a su descencencia un alelo expandido. El hijo o hija desarrollará EH, pero el padre con el alelo intermedio permanecerá sin síntomas. A menudo los alelos intermedios se identifican cuando los hijos son diagnosticado con una nueva mutación de EH.

Los alelos intermedios no solo se encuentran en las familias donde se ha identificado una nueva mutación - también pueden estar presentes en familias con EH conocida. Esto ocurre cuando una persona con un alelo intermedio, que no pertenece a una familia con EH, tiene hijos con alguien que tiene un alelo de penetrancia completa.

Si uno de los hijos que la pareja decide hacerse las pruebas genéticas para la EH, puede descubrir que no ha heredado el gen de la EH por parte del progenitor afectado, sino que ha heredado un alelo intermedio del progenitor sin síntomas. A menudo las familias se sorprenden al saber que hay un alelo intermedio del familiar sin EH - pero en realidad, esta es la forma más común de identificar alelos intermedios para la EH.

Actualmente no es posible calcular con exactitud el riesgo de que una persona con unalelo con penetrancia reducida o intermedia tranamita un alelo expandido a sus hijos. El riesgo es pequeño, pero se está realizando más investigación en esta área.

Resumen

De todas las personas que se realizan el análisis genético para la EH, un pequeño número tendrán un alelo dentro de la “zona gris” o alelos intermedios y de penetrancia reducida.

Una persona con un alelo intermedio (27-35 repeticiones de CAG) no desarrollará la enfermedad. Sus hijos tienen un bajo riesgo de heredar un gen con un mayor número de repeticiones de CAG, ya sea en el rango de penetrancia reducida o completa.

Una persona con un alelo con penetrancia reducida (36-39) puede desarrollar o no la enfermedad en su vida. Sus hijos tienen un riesgo 50% de heredar un gen de la EH con penetrancia reducida o completa.

Los alelos intermedios y con penetrancia reducida implican que los resultados de los análisis genético no son siempre blancos o negros. Los investigadores están trabajando para entender mejor estos genes de la “zona gris” y poder preparar mejor a las personas que se realizan las pruebas y poder explicar los resultados a los pacientes y sus familias.

Agradecimientos

HDBuzz agradece a Alicia Semaka su asesoramiento sobre el riesgo de los alelos intermedios. Alicia es especialista en genética en el Centro de Medicina Molecular y Terapéutica de la Universidad de British Columbia, que estudia el riesgo genético en la EH.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar *Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

GLOSARIO

enfermedad de Parkinson enfermedad neurodegenerativa que, como la EH, implica

problemas de coordinación motora

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Repeticiones CAG El tramo de ADN, al principio del gen de la EH, que contiene una numerosa repetición de la secuencia CAG aparecerá en personas que desarrollarán EH.

Alelo una de las dos copias de un gen

© HDBuzz 2011-2024. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.
HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net
Generado el 06 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/027

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.