

Biología molecular de la distrofia muscular de Duchenne

Ramón Coral-Vázquez**, Fabio Salamanca-Gómez*

La distrofia muscular de Duchenne es la más común y grave de las distrofias musculares. Se hereda en forma **recesiva** ligada al cromosoma X y su incidencia es de aproximadamente 1 en 3000 nacimientos de varones vivos.

La distrofia muscular de Becker (DMB), es alélica a la DMD y se presenta como una forma benigna de la enfermedad, caracterizada por un debilitamiento muscular menos grave.

El gen responsable de la DMD/DMB se localiza en la banda p21 del cromosoma X. Esta localización fue posible mediante el estudio de mujeres que tenían el fenotipo DMD o DMB y que invariablemente presentaban translocaciones recíprocas de novo X: autosoma; por medio de estudios de ligamiento utilizando polimorfismos en el tamaño de los fragmentos de restricción (RFLPs); y finalmente, por el análisis de un paciente con una **deleción** entre las bandas Xp21.1 y Xp21.2 que tenía un fenotipo complejo que incluía DMD y otras enfermedades ligadas al cromosoma X.

Posteriormente se logró la clonación de secuencias de DNA correspondientes al gen DMD. Estos trabajos permitieron deducir que éste es el gen más grande que se conoce hasta el momento, ya que consta de 79 exones distribuidos en aproximadamente 2.5 millones de pares de bases (pb), lo que representa el 1% del DNA del cromosoma.

La regulación de la expresión del gen DMD está determinada por al menos siete promotores diferentes. Tres de los promotores han sido identificados hacia el extremo 5' del gen y corresponden al promotor de músculo expresado en tejido muscular esquelético y cardíaco; el promotor de cerebro (corteza cerebral e hipocampo); y el tercer promotor dirige la transcripción en células de Purkinje. Los transcritos de cada uno de estos promotores tienen un primer exón único que está empalmado con un segundo exón y las proteínas que se traducen tienen un peso molecular de aproximadamente 427 Kd. Recientes evidencias sugieren la presencia de otro promotor más allá de 750 Kpb del extremo 5' del promotor de músculo que es activo en células linfoblastoides. Por otra parte, tres isoformas más pequeñas de distrofina son expresadas por promotores internos y también tienen un primer exón único. La isoforma Dp71 que se expresa en diferentes tejidos pero no en músculo esquelético tiene un primer exón procesado dentro del exón 63. La isoforma de nervio periférico, Dp116, es regulada por un promotor situado en el intrón 55. La tercera isoforma pequeña, Dp140, es expresada en sistema nervioso central por un promotor probablemente situado en el intrón 44. La ausencia o alteraciones de esta isoforma podrían ser la causa del retraso mental observado en algunos niños con DMD.

* Académico numerario. Jefe de la Unidad de **Génética** Humana, Hospital de **Pediatría**, Centro Médico Nacional Siglo XXI, **Instituto** Mexicano del Seguro Social

** Unidad de **Génética** Humana, Hospital de **Pediatría**, Centro Médico Nacional Siglo XXI, **Instituto** Mexicano del Seguro Social
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de **Génética** Humana, Hospital de **Pediatría**, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS Cuauhtémoc 330. Doctores, 06725 México, D.F.

Más recientemente se ha publicado la identificación de una cuarta forma pequeña de distrofina, Dp260 que se expresa en la capa plexiforme externa de la retina.

La distrofina producida en músculo está formada por cuatro dominios y algunos de ellos tienen similitud con proteínas de citoesqueleto. Debido a esto y a su posible unión con actina y a un complejo de glicoproteínas membranales se ha postulado que la distrofina podría formar una red en la cara interna del sarcolema que protege a la fibra muscular del daño mecánico durante el proceso de contracción. En lo referente a las otras isoformas de distrofina no se conoce su función.

La forma más común de mutación en el gen DMD es la delección, aunque también se han informado duplicaciones y pequeñas alteraciones. Aproximadamente el 50-70% de los pacientes con DMD/DMB tiene delecciones que se sitúan principalmente en dos regiones del gen: el llamado "punto caliente" mayor (exones 44-52), en donde las delecciones son más frecuentes y más homogéneas en cuanto a sus límites hacia el extremo 5'; y el "punto caliente" menor (exones 2-10), que tiene una frecuencia más baja de alteraciones y estas son más heterogéneas en tamaño.

El conocimiento de los fenómenos mutacionales más frecuentes dentro del gen DMD y la identificación de secuencias altamente polimórficas dentro del mismo, ha facilitado el desarrollo de metodología para el diagnóstico prenatal de portadoras en la DMD/DMB. El diagnóstico directo de portadoras, por medio de la identificación de delecciones, se realiza por ensayos de dosis génica debido a la presencia de un gen normal en las mujeres o por medio de la identificación de mutaciones pequeñas en las posibles portadoras. Sin embargo, esto no siempre es factible, en tales casos el diagnóstico se efectúa de forma indirecta analizando el patrón de herencia de marcadores de ligamiento que cosegregan con la enfermedad.

Es evidente que los avances en el conocimiento del gen DMD, obtenidos gracias a los estudios de Biología Molecular, han permitido obtener métodos diagnósticos más precisos y confiables que repercuten en la calidad del asesoramiento gené-

tico. Por otro lado, estos mismos avances han propiciado el surgimiento de nuevas interrogantes. Actualmente se ha observado que alteraciones en proteínas que forman parte del grupo de glicoproteínas que se asocian con la distrofina dan origen a distrofias musculares autocómicas con fenotipos similares a la DMD. Estos hallazgos muestran que el complejo distrofina-glicoproteínas es necesario para el mantenimiento de la función muscular normal. Aunado a lo anterior surge la interrogante si la función del complejo es únicamente estructural o tiene otras funciones no estructurales. También se podría preguntarse si la función de las otras isoformas de distrofina en los otros tejidos y la asociación de estas con glicoproteínas membranales, así como, qué papel desempeña la distrofina en el sistema nervioso central y si está directamente involucrada con el retraso mental de algunos niños con DMD. Estas interrogantes aún no tienen respuesta, pero están siendo abordadas activamente por varios grupos de investigación en todo el mundo.

Referencias

- Kunkel LM, Monaco AP, Middlesworth W, Ochs HD, Latt SA. Specific cloning of DNA fragments absent from the DNA of a male patient with a X chromosomal deletion. *Proc Natl Acad Sci.* 1985;82:4778-4782.
- Worthing RG, Thompson MW. Genetics of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Rev Genet.* 1988;22:601-629.
- Klamut HJ, Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Malhotra SB, Vodrug SE, Worton RG, Ray PN. Myogenic regulation of dystrophin gene expression. *Br Med Bull.* 1989;45:681-702.
- Coral-Vázquez R, Arenas B, Cisneros B, Peñaloza S, Kofman F, Salamanca F, Montañez C. Analysis of dystrophin gene deletion in patients from a the Mexican population with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Archives of Med Res.* 1993;24:1-6.
- Souza VN, Man NG, Morris GL, Karges W, Pillers DM, Ray PN. A novel Dystrophin isoform is required for normal electrophysiology. *Hum Mol Genet.* 1995;4:837-842.
- Lim LE, Duclos F, Broux E, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moowaw C, Slaughter C, Tome FMS, Fardeau M, Jackson CE, Beckmann JS, Cambell KP. B-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nature Genetics.* 1995;11:257-265.