

Un nuevo gen para la distrofia miotónica

Fabio Salamanca-Gómez*

La distrofia miotónica es la forma más común de distrofia muscular en el adulto. Se manifiesta habitualmente hacia la segunda o la tercera década de la vida, aunque puede presentarse en forma congénita. Se caracteriza clínicamente por debilidad muscular progresiva, miotonía, que es la falta de relajación de los músculos después de la contracción, cataratas puntiformes, iridiscentes, que se ponen de manifiesto al examen con lámpara de hendidura, calvicie frontal, debilidad y atrofia de músculos faciales que le dan a la cara un aspecto enjuto y alargado característico, cardiomiopatía con defectos de la conducción que pueden llevar a muerte súbita, atrofia testicular o fibrosis y disfunción ovárica, dificultades para la deglución, alteraciones en la motilidad esofágica y el peristaltismo gástrico, retardo o deterioro mental y disminución de las inmunoglobulinas séricas.

El patrón de herencia es autosómico dominante con elevada penetrancia pero con notable expresividad variable, lo que dificulta el asesoramiento genético en estas familias. Además presenta heterogeneidad genética.

El primer gen (DM1) responsable del padecimiento está localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19ql3.3) y el mecanismo etiopatogénico molecular corresponde a DNA inestable ya que la tripleta CTG, que normalmente presenta menos de treinta repetidos, se encuentra ampliada entre 50 y varios miles de repetidos.^{1,2} Este gen corresponde a la proteína-quinasa de la distrofia miotónica y los repetidos se encuentran en la región 3' no traducida del gen a

proteína y en la región promotora del gen inmediatamente adyacente que es el homeogen SIX5. Esto último explica la presencia de cataratas en la enfermedad.

El gen DM1 presenta el fenómeno de impronta genómica y los amplificados son mayores cuando el padecimiento es transmitido por rama materna, lo que explica el fenómeno de la anticipación y la presencia de distrofia miotónica congénita.

Una vez que se descubrió el gen que ocasiona el padecimiento y la región donde se presenta la amplificación de las tripletas, el cuestionamiento a resolver era ¿Por qué se producen las manifestaciones clínicas tan variadas si la amplificación se presenta en la región del gen que no codifica para la proteína?

La respuesta sólo pudo encontrarse con el reciente hallazgo de Liquori y colaboradores³ quienes descubrieron el gen responsable de la distrofia miotónica tipo 2 (DM2).

En este caso las manifestaciones clínicas son similares pero el curso es más benigno que en la tipo 1 y no se presenta la forma congénita de la enfermedad.

Liquori y colaboradores³ encontraron que el gen DM2, localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21), corresponde a la proteína de dedos de zinc ZNF9 y que el mecanismo etiopatogénico involucrado es la amplificación del tetranucleótido CCTG que, nuevamente, no se encuentra en una región codificadora sino en el intrón 1 del gen. El expandido es notablemente grande ya que los sujetos afectados tienen entre 75 a 11,000 repetidos del tetranucleótido.

**Académico Titular, Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020*

La demostración de que los repetidos amplificados en DM1 y DM2 se encuentran en las regiones no codificadoras de los genes, corrobora la hipótesis de que la alteración se debe al acúmulo del RNA mensajero anormal⁴ que no puede atravesar la membrana nuclear y llega en cantidades disminuidas al retículo endoplásmico granular, donde están los ribosomas y se lleva a cabo la síntesis de proteínas.

Estos hallazgos no sólo contribuyen a esclarecer los mecanismos etiopatogénicos en la distrofia miotónica, sino que de manera muy importante permiten un diagnóstico más preciso de la entidad, aumentan las probabilidades para el diagnóstico presintomático,⁵ mejoran las condiciones para el asesoramiento genético y abren la posibilidad de ofrecer en el futuro terapia génica al intentar dismi-

nuir la producción y el acúmulo de los RNA mensajeros anormales dentro del núcleo de las células afectadas.

Referencias

1. **Fu YH et al.** An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256-1258.
2. **Harley HG et al.** Unstable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet* 1992;339:1125-1128.
3. **Liquori CL et al.** Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-867.
4. **Tapscott SJ, Thornton CA.** Reconstructing myotonic dystrophy. *Science* 2001;293:816-817.
5. **Brunner HG et al.** Presymptomatic diagnosis of myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992;29:780-784.