



Associació Catalana de Malalties Neuromusculars

II Jornada DISTROFINOPATIAS Duchenne/Becker

Organitza Associació Catalana de malalties neuromusculars

Barcelona, 4 de Noviembre de 2006

GENÉTICA DE LAS DISTROFINOPATÍAS

Pia Gallano, Servicio de Genética, Hospital de San Pablo, Barcelona.

Las distrofias musculares de Duchenne (DMD) y de Becker (DMB) se deben a una anomalía de una proteína del citoesqueleto de la fibra muscular, la distrofina, cuyo gen está situado sobre el brazo corto del cromosoma X, en Xp21. La distrofina fue descubierta en el año 1987 por el grupo de Louis Kunkel en Boston. Esta proteína está situada en el interior del sarcolema donde se une a la actina. Está además unida a un complejo glicoproteico transmembranario (DAG) que se encuentra fuera del sarcolema en la matriz extracelular. Un defecto cuantitativo o cualitativo de la distrofina tiene como consecuencia la ruptura de esta unión entre el citoesqueleto y la matriz extracelular. Esta ruptura provoca una fragilización de la membrana muscular originando la cascada degenerativa de la distrofia muscular: pérdida de la unión entre el citoesqueleto sarcolemático y la matriz extracelular, inestabilidad del sarcolema y necrosis de la fibra muscular.

La distrofina se expresa en el músculo esquelético y el músculo cardíaco bajo la dependencia de un promotor muscular específico. La distrofina es una proteína de estructura de 427 kDa compuesta por 3685 aminoácidos y codificada por un gen de gran tamaño (2300 kb) que comprende 79 exones.

Las anomalías génicas más frecuentes son las deleciones de uno o más exones (70% de los casos). Diez veces menos frecuentes las duplicaciones de uno o más exones serían también causa de distrofinopatía y, por último tendríamos las mutaciones puntuales.

La repartición de las deleciones puede ser a lo largo de todo el gen pero existen dos regiones preferentemente implicadas: una en la parte proximal C-terminal y la otra en la parte mediana del gen. Los puntos de rotura más frecuentemente implicados están situados en los grandes intrones del gen (intrones 7 y 44: 120 y 170 kb).

La importancia de la deficiencia en distrofina no está ligada al tamaño de la deleción del gen, sino a la conservación o no del molde de lectura de la proteína.

En el caso de la enfermedad de Duchenne, el molde de lectura no se mantiene y la distrofina está ausente. En la miopatía de Becker el molde de lectura queda reestablecido si bien la proteína no es completamente funcional.

Las técnicas actuales permiten detectar las mutaciones puntuales que pueden producirse en cualquier región del gen. No obstante, el gran tamaño del gen dificulta enormemente la tarea de detectarlas.

El diagnóstico de distrofinopatía va más lejos de la enfermedad de Duchenne y de la enfermedad de Becker. Se conocen formas menores de distrofinopatía en niños o adolescentes que presentan signos clínicos discretos (calambres aislados, debilidad muscular moderada, elevación de CK sérica) que no hubieran sido nunca diagnosticados si no hubieran tenido un examen sistemático de la distrofina en inmunocitoquímica o inmunoblot. Estas formas menores corresponden frecuentemente a anomalías en la zona central de la proteína.