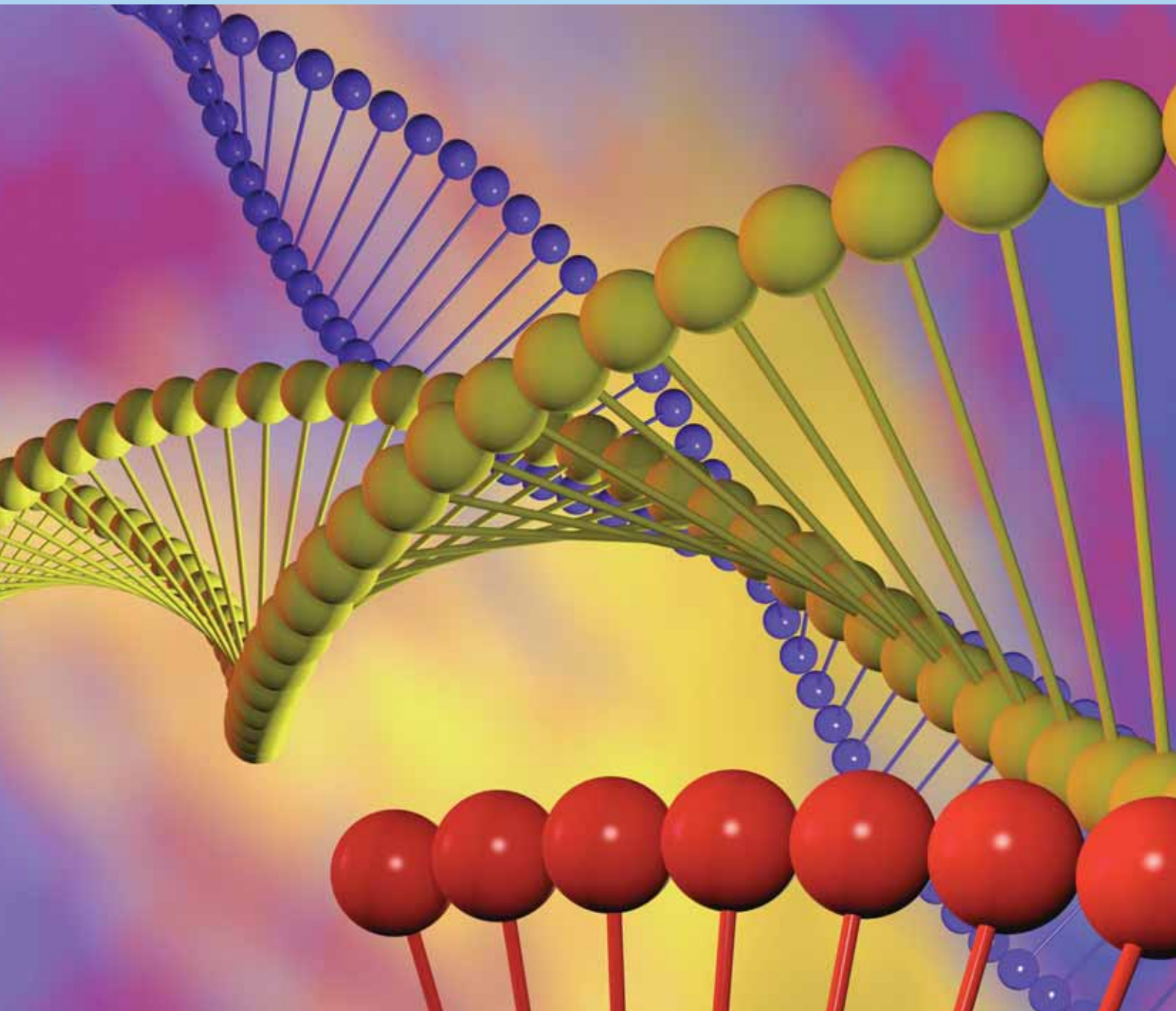


MS *in focus*

Issue 8 • 2006

- Aspectos genéticos y hereditarios de la EM



multiple sclerosis
international federation

Federación Internacional de Esclerosis Múltiple

MSIF lidera el movimiento mundial contra la EM estimulando la investigación para el conocimiento y el tratamiento de esta enfermedad e intentando mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. En esta misión, MSIF se sirve de la exclusiva colaboración de asociaciones nacionales de EM, profesionales de la salud y de la comunidad científica internacional.

Nuestros objetivos son:

1. Apoyar la creación y el desarrollo de asociaciones nacionales de EM efectivas
2. Comunicar el conocimiento, la experiencia y la información sobre la EM
3. Apoyar y defender en todo el mundo la comunidad internacional de EM
4. Promover la investigación para el conocimiento, el tratamiento y la cura de la EM

Junta editorial

Editora ejecutiva Nancy Holland, EdD (doctora en educación), RN (enfermera colegiada), MSCN (máster en enfermería), vicepresidente, Programas Clínicos, Asociación Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos.

Editora y jefa de proyecto Michele Messmer Uccelli, BA (licenciada en letras), MSCS (máster en ciencias de la computación), Departamento de Investigación Social y Sanitaria, Asociación Italiana de Esclerosis Múltiple, Génova, Italia.

Editoras administrativas Cecilia Neher, MBA (máster en administración de empresas), y Lucy Hurst, BA, MRRP (máster en recursos y planeamiento regional), Gestoras de información y comunicaciones, Federación Internacional de Esclerosis Múltiple.

Editora auxiliar Chiara Provasi, MA (máster en letras), coordinadora de proyectos, Departamento de Investigación Social y Sanitaria, Asociación Italiana de Esclerosis Múltiple, Génova, Italia.

Miembro de la Junta responsable de la MSIF Prof. Dr. Jürg Kesselring, Presidente del Consejo Internacional Científico-Médico de MSIF, Jefe del Departamento de Neurología, Centro de Rehabilitación de Valens, Suiza.

Miembros de la Junta editorial

Guy Ganty, Jefe del Departamento de patologías del habla y el lenguaje, Centro Nacional de Esclerosis Múltiple, Melsbroek, Bélgica.

Katrin Gross-Paju, PhD (doctora), Centro Estonio de Esclerosis Múltiple, Hospital Central de Tallinn occidental, Tallinn, Estonia.

Marco Heerings, RN, MA, MSCN, Enfermero especialista, Hospital Universitario de Groningen, Groningen, Países Bajos.

Kaye Hooper, BA, RN, RM (comadrona colegiada), MPH (máster en salud pública), MSCN, Asesora en enfermería Estados Unidos/Australia.

Martha King, Directora de Publicaciones, Asociación Nacional de Esclerosis Múltiple, Estados Unidos.

Elizabeth McDonald, MBBS (licenciada en medicina y cirugía), FAFRM, RACP (Real Colegio Australiano de Médicos), Directora médica, Nerve Centre, EM, Australia (NSW/VIC).

Chloe Neild, BSc (licenciada en ciencias), MSc (máster en ciencias), Gerente de publicaciones, Asociación de EM de Gran Bretaña y Norte de Irlanda.

Elsa Teilimo, RN, Lingüista de la ONU, Representante finlandesa, Comité Internacional de Personas con EM.

Diseño y producción

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road, Cambridge, CB5 8JE
Reino Unido +44 (0)1223 477411
info@cpl.biz www.cpl.biz
ISSN1478467x
© MSIF

Carta de la editora



El año pasado, la Junta Editorial de MS *in focus* tomó la importante decisión de dedicar un número de la revista a la genética. La relación entre genética y EM es un tema complicado que es relevante para muchas personas con EM y para sus familias. Aunque el panorama de cuál es la función de la genética en la EM todavía no ha sido develado por completo, los investigadores han hecho grandes progresos en los últimos años. En este número abordamos esos progresos, presentados en un formato que busca dar respuesta a preguntas básicas sobre la EM, los genes y los factores genéticos.

Para compilar este número, solicitamos la colaboración de algunos de los genetistas especialistas en EM más reconocidos del mundo. Ellos contribuyeron para trazar un panorama completo del conocimiento actual y de la dirección en la que avanza dicho conocimiento en este campo. Esperamos que comprendan que reunir tal pericia entre los principales grupos de investigación de todo el mundo no ha sido una tarea fácil. De hecho, esta es la primera vez que se logra reunir las opiniones de tantos expertos.

El profesor Alastair Compston, de la Universidad de Cambridge, participó en forma activa de la compilación de este número de MS *in focus* y le agradecemos sinceramente que nos haya ayudado a esclarecer las preguntas que teníamos y a identificar a los expertos a los que se invitó a participar. Sin la colaboración del profesor Compston, jamás habríamos podido afrontar una tarea tan compleja. Más aun, en nombre de la Junta Editorial, quisiera agradecer a todos los que contribuyeron y que, a pesar de tener muchos compromisos, accedieron a formar parte de este número muy importante de la revista.

Por último, dado que sabemos que el tema de la genética y la EM es extremadamente complejo, hemos incluido un glosario en la página 27 para ayudar a los lectores a procesar la información. Esperamos que el material les resulte útil.

Espero recibir sus comentarios.

Michele Messmer Uccelli, Editora

Contenido

Introducción a los genes y la EM	4
Comprender la genética de la EM	7
Los desafíos del estudio de los genes	10
Progresos en la genética y la EM	11
Genes, EM y familias	13
Estudios genéticos en la EM infantil	16
Formar parte de un estudio sobre genética de la EM	17
Influencia geográfica: Genética de la EM en Japón	19
Resultados de la encuesta en línea	20
Respuesta a sus preguntas	22
Entrevista con la profesora Maria Giovanna Marrosu	23
Reseñas	25
Términos útiles de genética	27

El próximo número de MS *in focus* estará dedicado a los cuidados en la EM. Envíen sus preguntas y cartas a michele@aism.it o a la atención de Michele Messmer Uccelli a la Asociación Italiana de EM, Via Operai 40, Génova, Italia 16149.

Declaración editorial

El contenido de MS *in focus* se basa en el conocimiento y la experiencia profesionales. La editora y los autores desean ofrecer información pertinente y actualizada. La información que aporta MS *in focus* no debe considerarse como sustitutiva del consejo, la prescripción o las recomendaciones de un médico u otro profesional sanitario. Si desea obtener información específica y personalizada, consulte a su proveedor de atención sanitaria. La MSIF no aprueba, avala ni recomienda productos o servicios específicos, pero ofrece información para ayudar a las personas a que tomen sus propias decisiones.

Introducción a lo

Alastair Compston, Departamento de Neurociencias Clínicas, Universidad de Cambridge, Reino Unido

¿Por qué a mí? La persona que sufre de EM seguramente se pregunte a menudo qué factores, ocultos y silenciosos, hacen que esa enfermedad afecte a determinada persona y no a otra, a cierto grupo de personas pero no a otro y a ciertas partes del mundo sin afectar a otras. La respuesta se halla en la estructura genética de los individuos y de determinados grupos étnicos. ¿Pero cuáles son esos genes, cómo funcionan, se los puede reparar?

En este número de *MS in focus* abordaremos esa y otras preguntas. Representantes de los principales equipos de investigación internacionales explican por qué es importante comprender la base genética de la susceptibilidad a la EM, cómo se recolectan esos datos en diferentes partes del mundo, qué es lo que todavía no sabemos y qué significa ese conocimiento para las personas que padecen esa enfermedad.

Aproximadamente una de cada cinco personas (20%) con EM tiene a otro miembro de la familia afectado por esa enfermedad. Dado que alrededor de uno de cada quinientos habitantes desarrolla EM, esa tasa es demasiado alta como para tratarse de una casualidad. Todo indica que el aumento del riesgo depende de tener un familiar cercano que padezca la enfermedad más que de convivir con esa persona durante la infancia. Afortunadamente, el riesgo concreto para cualquier familiar es bastante bajo. Entonces, ¿para qué tomarse la molestia de desenmarañar la trama de la genética?

El hecho de saber que algunas personas tienen un riesgo mayor que otras de desarrollar la enfermedad no contribuye a solucionar el problema



Tubos de ensayo que contienen todo el genoma humano. En conjunto, estos tubos contienen todo el DNA encontrado en una célula humana y, por lo tanto, se los puede considerar un banco de genes humanos. Los bancos genéticos se utilizaban regularmente para enviar informes al Proyecto Genoma Humano.

inmediatamente, pero la principal recompensa llegará de la mano de las pistas que nos pueda aportar el conocimiento de qué sucede en el cerebro y la médula espinal de las personas con EM. Hasta hace poco, tratar de identificar los genes de susceptibilidad era extremadamente difícil. Hoy en día, gracias a los avances de la tecnología, es posible abordar el problema en forma sistemática con buenas posibilidades de desenmarañar la historia.

Los genes y la EM



Los genes son códigos o mensajes que determinan todos los rasgos que hacen que una persona sea diferente de otra. Los genes funcionan solos o en grupos. A través de una compleja secuencia de eventos, esos códigos genéticos se transforman en las proteínas que conforman todas las células y tejidos. La mayoría de esos genes presentan variaciones de una persona a otra. Algunos genes son defectuosos y forman proteínas defectuosas, pero se cree que eso no es lo que sucede en la EM: por el contrario, la idea es que las personas afectadas presentan variaciones leves, llamadas polimorfismos, que son genes totalmente sanos pero que —por azar— no se combinan de la forma correcta, de modo que el funcionamiento normal de las células, en especial las que conforman el sistema inmunológico, el cerebro y la médula

espinal, presenta leves alteraciones.

Una vez que ese conjunto de genes mal combinados se reúne por azar en el genoma (la carga completa de DNA) de un individuo, es lógico pensar que algunos de esos factores o todos ellos se compartan dentro de una familia a través de los mecanismos normales de la herencia. En otras palabras, si un gen en particular contribuye al desarrollo de EM, y dos personas de una familia tienen esa enfermedad, entonces es probable que las dos hayan heredado la misma parte riesgosa del genoma. Los efectos genéticos también se pueden desentrañar a través de comparaciones entre pacientes que tienen EM y personas que no están relacionadas con ellos y que no tienen la enfermedad.

En este número de *MS in focus* se cuenta cómo los científicos en medicina han trabajado con pacientes que sufren de EM, en especial aquellos con antecedentes familiares de la enfermedad, para tratar de identificar los genes que aumentan la susceptibilidad y trazar el mapa genético. El avance ha sido lento por varios motivos y todavía quedan muchas preguntas sin responder. ¿Hacia dónde debe apuntar la investigación y cómo se la debe organizar? Antes del Human Genome Project (Proyecto Genoma Humano), parecía razonable seleccionar candidatos relevantes de la creciente lista de genes que ya se habían identificado. Con las conjeturas no se logró demasiado aunque ese abordaje permitió establecer que el HLA (también conocido como “complejo mayor de histocompatibilidad” o MCH) contiene un gen de susceptibilidad para la EM (probablemente el más importante). Las proteínas del HLA se encuentran en la superficie de todas las células corporales. Éstas actúan como señales hacia el sistema inmunológico para confirmar que la célula es parte del cuerpo y que no se la debe atacar.

Con el Proyecto Genoma Humano, la oportunidad de realizar avances creció muchísimo. En este proyecto se identificaron todos y cada uno de los 30.000 genes que poseen todos los seres humanos y se realizó un mapa genético, y ha puesto en marcha el proceso para caracterizar las diferencias que se observan de un individuo a otro para que se pueda realizar una búsqueda sistemática. Es posible que la cantidad de información obtenida con las técnicas modernas de análisis de datos nos abrume, pero también se están creando métodos para analizar esos datos y poder tener una perspectiva más general.

¿Quiénes son los que más pueden ayudar con esta investigación? Fue necesario tomar decisiones respecto de si el camino más rápido para encontrar respuestas sería trabajar con familias en las que haya varios casos de EM o si lo mejor sería concentrarse en las personas que tienen la enfermedad, ya sea que presenten o no antecedentes familiares. Los dos aspectos pueden ser útiles, aunque de diferentes maneras.

Una vez que se los ha identificado, ¿se pueden reparar los genes? No existe la posibilidad de implementar un tratamiento genético diseñado para insertar un conjunto nuevo de polimorfismos "mejores". Después de todo, se trata de genes sanos que, aparentemente, funcionan muy bien en muchos otros aspectos.

¿Solo los genes riesgosos provocan esta enfermedad? Está claro que no es así: éstas son estructuras absolutamente sanas y la susceptibilidad, o el riesgo, es apenas eso; tiene que suceder algo más para que se libere el efecto de esos genes. En realidad, son los desencadenantes —posiblemente un factor ambiental, como un virus— los que inician el proceso de la enfermedad.

A veces, el concepto de riesgo genético hace pensar en buscar culpables. ¿De dónde salieron esos genes? Los orígenes de la EM no están claros pero parece ser más frecuente entre habitantes del norte de Europa que entre otras



James D. Watson y Francis Crick, descubridores de la estructura del DNA en la década de 1950; en 1962 recibieron el Premio Nobel por su investigación. Ese trabajo fue la base del Proyecto Genoma Humano.

poblaciones, en especial entre los nórdicos. Se ha culpado a los vikingos por diseminar los genes que aumentan el riesgo. Es posible que haya sido así, pero se supone que esos genes pertenecieron a sus antepasados, no salieron mágicamente de las brumas nórdicas.

Entonces, nos encontramos con un misterio listo para ser resuelto. En los próximos años, se espera que varios grupos de investigación internacionales vuelvan a analizar el genoma humano y las esperanzas de detectar algunos de los genes que contribuyen a la susceptibilidad a la EM —si no todos— son altas. Se espera que los nuevos conocimientos aporten más revelaciones sobre los mecanismos de la enfermedad y quizá contribuyan a que implementemos tratamientos específicos dirigidos a los pacientes con mayor respuesta. Ese conocimiento completará el rompecabezas y hará que la perspectiva general de la EM sea más fácil de leer, comprender y resolver.

Comprender la genética de la EM

Graeme Stewart, Hospital Westmead, Sydney, y Trevor Kilpatrick, Hospital Real de Melbourne, Melbourne, Australia

La esclerosis múltiple es una enfermedad compleja en la que influyen muchos factores, no suele tener una única causa. Los factores genéticos o hereditarios son importantes pero la exposición ambiental también está involucrada. Eso diferencia a la EM de las llamadas enfermedades genéticas "simples", en las que la causa de la enfermedad es un déficit en un único gen. Es probable que el riesgo hereditario de EM comprometa varios genes (quizá entre 5 y 10), que interactúan unos con otros y con factores ambientales. Por lo tanto, la investigación de la genética de la EM implica la identificación de genes que contribuyen a la susceptibilidad y/o gravedad de la enfermedad y a otros aspectos relacionados con ella. En los últimos tiempos, la investigación genética se ha extendido al estudio de variaciones hereditarias en respuesta al tratamiento (farmacogenética).

¿Cómo se descubrió que los genes son importantes en la EM?

Desde hace muchos años se sabe que un familiar cercano de una persona con EM tiene un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad, y cuanto mayor similitud genética tengan, más alto será el riesgo. Entre los miembros no consanguíneos de una familia (como marido y mujer), no se observa un aumento del riesgo, pero los hijos de una pareja en la que los dos padres tienen EM presentan un riesgo particularmente alto. En un estudio de gran escala del que participaron personas con EM que fueron adoptadas antes de cumplir un año de edad, se demostró claramente que el riesgo se debe en gran medida a factores genéticos más que a la exposición ambiental.



Photo: courtesy of the Institute for Immunology & Allergy Research, Westmead Millennium Institute

En la década de 1970, se produjo un avance importantísimo con el descubrimiento de una asociación muy estrecha entre la EM y los genes que controlan la función inmunológica celular, conocidos como genes HLA. Entre personas originarias del norte de Europa, alrededor de un 60 por ciento de pacientes con EM presenta el mismo tipo de genes HLA, un tipo que se encuentra en apenas 20 % de la población general. Esa relación entre la EM y un marcador genético, además de otras asociaciones, constituyen una parte importante de lo que queremos decir cuando hablamos de "la genética de la EM". Dado que el Proyecto Genoma Humano permitió trazar un mapa completo de los cromosomas humanos y que los avances de la tecnología permiten tipificar muchos genes con rapidez, varios grupos de investigación de todo el mundo participan activamente de la investigación genética.

¿Cómo se logra la influencia genética?

Los genes contienen información que heredamos

de nuestros padres y esa información se utiliza para producir proteínas. Las proteínas son componentes de todas las células vivas: algunas aportan materiales estructurales esenciales; otras controlan la degradación de los recursos energéticos y desechos; otras funcionan como importantes mensajeros; algunas reconocen y destruyen bacterias y virus; otras son reguladores maestros que controlan la actividad de los genes y su capacidad de producir más proteínas.

La susceptibilidad a algunas enfermedades, en especial las que se pueden transmitir en forma directa de padres a hijos, se produce cuando se copian genes anormales en espermatozoides u óvulos, lo cual lleva a que se perpetúe la expresión de proteínas que no funcionan normalmente y, por lo tanto, a la enfermedad hereditaria. En el caso de la EM y otras enfermedades complejas, es más probable que cambios sutiles en la estructura y función de una combinación de proteínas sea lo importante, y no una mutación devastadora en una única proteína. Esas combinaciones llevan a un aumento del riesgo de padecer la enfermedad pero no representan la única causa de la misma. Los factores ambientales también desempeñan una función.

Muchas de las proteínas producidas por los genes ejercen sus efectos como parte de vías y no en forma aislada, como si fueran engranajes en una cadena de producción. Al igual que en una industria, es posible compensar un único problema de poca importancia; pero si hay varios déficits secuenciales en una única vía o, por el contrario, si hay déficits tanto en vías primarias como auxiliares, eso se traduce en la aparición de susceptibilidades más evidentes. Básicamente, se trata de un efecto de multiplicación. Además, si existen déficits en proteínas reguladoras, es probable que éstas influyan en varios puntos de una misma vía o en varias vías.

La variación de la susceptibilidad a enfermedades complejas entre individuos es producto de la diversidad genética, causada por dos factores principales. En primer lugar, la estructura genética de un niño es una mezcla de las estructuras de



Los científicos creen que los niveles bajos de exposición a la luz solar durante la infancia podrían influir en la susceptibilidad a la EM.

ambos padres. En segundo lugar, algunas secciones del DNA de cualquiera de los padres pueden cambiar de posición o “recombinarse” en el momento en que se forman los óvulos o espermatozoides, lo que posiblemente lleve a una mayor diversidad. Más de una variación leve en el código genético de determinada proteína puede producir un aumento de la susceptibilidad. Además, diferentes combinaciones de variaciones leves en distintos genes, ya sea en una misma vía o en vías que interactúan entre sí, podría conducir a un aumento de la susceptibilidad. Esas influencias también se pueden producir en determinado tipo celular o entre células que interactúan entre sí. Por ejemplo, es posible que haya variaciones en las células inmunológicas o en las células del cerebro y la médula espinal sobre las que actúan dichas células inmunológicas. Eso quizá explique por qué no hay un único “patrón” genético que produzca susceptibilidad a la EM. Y eso también explica por qué enfermedades complejas como la EM por lo general no se heredan en forma directa de padres

a hijos sino que son provocadas por una singular "mezcla" genética presente en una determinada persona.

¿Por qué hay tanto interés en la genética de la EM?

La búsqueda de genes relacionados con la EM es importante porque su descubrimiento aportará información esencial sobre cuáles son los mecanismos biológicos que influyen en la enfermedad. Eso, a su vez, permitirá comprender mejor qué causa la EM y llevará al desarrollo de nuevos abordajes para su tratamiento y prevención. Existe la posibilidad real de que, en el futuro, las pruebas genéticas permitan predecir la probabilidad de beneficios (o de efectos secundarios) asociados a cierto tratamiento; eso contribuirá a una selección más personalizada del tratamiento para cada paciente. Ese abordaje ya se aplica en otras enfermedades, aunque esas investigaciones todavía están en su fase inicial.

¿Qué genes conviene más estudiar primero en la EM?

Con alrededor de 5 a 10 genes para identificar entre los 30.000 genes conocidos del genoma humano, la búsqueda quizá parezca imposible. Sin embargo, lo que se sabe actualmente de la EM ayuda a los investigadores a concentrarse en ciertos grupos de genes.

Se cree que la EM es una enfermedad autoinmune, es decir, un conjunto de alteraciones que se producen cuando el sistema inmunológico —que es tan importante para proteger contra virus y bacterias— ataca equivocadamente los propios tejidos del cuerpo. En la EM, ese ataque se dirige al cerebro y la médula espinal. Por lo tanto, es probable que entre los genes que alteran la susceptibilidad a la EM se incluyan aquellos que afectan las células inmunológicas que llevan a cabo ese ataque. También es probable que estén comprometidos los genes que influyen en el grado de lesión del sistema nervioso y en su capacidad de reparación.

¿Existen ejemplos sobre la posible interacción entre los genes y el medio ambiente?

En una hipótesis actual se sostiene que una baja exposición a la luz solar durante la infancia podría predisponer a los individuos a la EM. Es posible que esa predisposición actúe a través de una reducción de los niveles de vitamina D, que normalmente se produce en la piel a partir de la exposición a la luz ultravioleta. Se sabe que la vitamina D disminuye la respuesta inmunológica. Es razonable pensar que, en este caso, la influencia genética podría encontrarse en variantes de las proteínas receptoras de vitamina D o en otras proteínas que se activan cuando la vitamina D se une a ese receptor. Eso llevaría a una variación individual en el grado de modulación del sistema inmunológico ejercida por determinado nivel de exposición a la luz solar y de producción de vitamina D. De esa forma, las diferencias en la estructura genética en una población grande contribuyen a determinar la susceptibilidad individual cuando la exposición a un desencadenante ambiental —por ejemplo, escasa luz solar— es bastante uniforme.

El futuro de la genética de la EM

La genética de la EM no es un fenómeno simple que quedará develado a través del análisis de unos pocos individuos. Dado que es probable que sean muchos los genes involucrados, y que cada uno produzca un pequeño efecto y que ninguno esté involucrado en forma causal en todos los individuos afectados, está claro que será necesario realizar estudios con varios miles de pacientes afectados con EM, así como comparaciones con individuos de control, similares en cuanto a su origen étnico y otras características, para poder detectar genes que confieran susceptibilidad a la EM. Para llevar a cabo esos estudios se requiere un enorme esfuerzo, que implica la reunión de participantes y la evaluación de la composición genética de cada uno de los miles de segmentos recombinados, o haplotipos, presente en cada individuo, seguida de un análisis estadístico detallado. A pesar de esos desafíos, para poder lograr avances fundamentales en la comprensión de la EM, debemos continuar esforzándonos para descifrar este rompecabezas genético. En muchos países del mundo existen grupos de investigación que están colaborando con esa iniciativa.

Los desafíos del estudio de los genes

Jorge R Oksenberg, PhD y Stephen L Hauser, MD, Servicio de Neurología, Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos

La comprensión de las raíces genéticas de la EM entraña el potencial de descubrir los mecanismos básicos de la enfermedad, y ese conocimiento sin dudas nos llevará a formas novedosas y más eficaces de tratar la enfermedad y, quizá, de prevenirla.

En los estudios de investigación se encuentran fuertes indicios de que la influencia de los genes no sólo se manifiesta en términos de qué personas tienen riesgo de desarrollar EM sino que también está relacionada con otros factores, como la edad de aparición de los síntomas, la gravedad, la evolución y la respuesta a los fármacos. Se prevé que ese tipo de investigación tendrá importantes consecuencias. Por ejemplo, en el futuro la determinación del perfil genético podría contribuir a que los neurólogos implementen tratamientos y estrategias personalizados para el manejo de la enfermedad.

El aspecto genético de la EM ya se había reconocido antes del fin del siglo XIX, pero el avance en la comprensión de la función de los genes en esta enfermedad ha sido lento y, aparentemente, está fuera del alcance de un único equipo de investigación. Dada la complejidad de los mecanismos biológicos que llevan al desarrollo de la EM, el abordaje del problema de forma significativa y decisiva requiere que se establezca una estrecha asociación entre los grupos de investigación para acumular una cantidad esencial de conocimientos multidisciplinarios en distintos campos, entre los que se incluyen la neuropatología, la genética, la estadística, la matemática, la genealogía, la epidemiología y la biología molecular.

Aunque el hecho de identificar los genes involucrados y determinar cuál es su función es una tarea descomunal, los avances metodológicos recientes y una mejor comprensión tanto de la patología de la EM como de la estructura subyacente del genoma humano probablemente aporten respuestas en un futuro muy cercano.

El traslado de la información genética del laboratorio al contexto clínico también podría estar acompañado de desafíos. Por ejemplo, si uno de los genes identificados como participante del proceso de la enfermedad cumple varias funciones diferentes e importantes en el organismo, es posible que sea difícil manipularlo o utilizarlo como diana porque eso quizá provoque más daños que beneficios. Pero si ese gen no es tan fundamental para el funcionamiento fisiológico normal, entonces se podría analizar qué sustancias químicas o moléculas naturales interactúan con él para bloquearlo o neutralizarlo. También se podrían desarrollar anticuerpos terapéuticos que, por ejemplo, neutralicen la sustancia que provoca el daño.

Los objetivos a corto, mediano y largo plazo de toda la investigación genética son reducir el alcance de la EM y aplicar el conocimiento fundamental adquirido para mejorar la capacidad de prevenir, diagnosticar, tratar y curar la EM.



Fotografía: Stacy J. Caillier, Grupo de genética de la EM de la UCSF

Progresos en la genética y la EM

Stephen Sawcer, Universidad de Cambridge, Servicio de Neurociencias Clínicas, Hospital de Addenbrooke, Cambridge, Reino Unido y Mark Daly, Hospital General de Massachusetts, Boston, y Broad Institute de Harvard y MIT, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos

La observación de que existen factores genéticos que influyen en la susceptibilidad a la EM llevó a que se realizara un enorme esfuerzo por identificar los genes responsables, ya que la identificación de esos genes seguramente esté relacionada con los mecanismos responsables de la enfermedad. Es lógico esperar que ese conocimiento tenga efectos profundos y beneficiosos que, a la larga, permitirán reducir el alcance de la EM, curarla o incluso prevenirla.

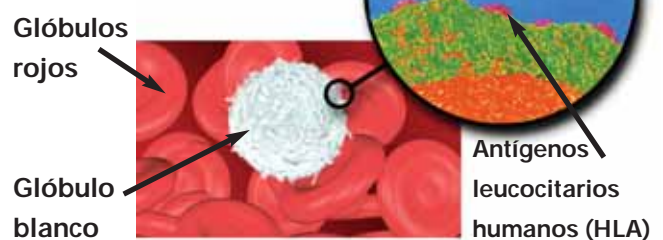
Hasta ahora, el descubrimiento más importante que surgió de esas investigaciones ha sido la identificación de la asociación entre la EM y los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Esos antígenos son proteínas que se encuentran en la superficie de las células y son importantes en el proceso que permite al sistema inmunológico diferenciar las células sanas de las que deben eliminarse porque, por ejemplo, pertenecen a un organismo extraño, están infectadas por virus o están desarrollando cáncer.

Los seis antígenos más importantes se conocen como HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1 y -DQB1. Al igual que todas las proteínas, cada uno de estos antígenos está codificado por un gen específico y lo que es interesante es que los genes que codifican para esas seis proteínas se encuentran muy cerca unos de otros en el cromosoma número 6. Cada uno de esos antígenos se presenta de muchas formas diferentes que se corresponden con secuencias de DNA subyacentes levemente distintas. Por ejemplo, existen más de 500 formas diferentes de HLA-B (el gen conocido más variable). Los científicos llaman a las

distintas versiones de un mismo gen "alelos" y, por lo tanto, dirían que existen más de 500 alelos diferentes conocidos para el gen HLA-B, y que cada alelo codifica para una forma levemente distinta de la proteína HLA-B.

Por cada uno de esos seis genes, un individuo hereda un alelo de su madre y uno de su padre. Es poco probable que ese conjunto particular de 12 alelos (dos por cada gen) de cada individuo sea igual al conjunto de otro individuo, a menos que sean familiares consanguíneos. Los médicos se refieren a ese conjunto particular de antígenos, determinado por los alelos heredados, como el "tipo de tejidos" de un individuo. Cuando una persona necesita un trasplante, los médicos hablan de "compatibilidad con el tipo de tejidos", lo que significa que se debe encontrar un donante con el mismo conjunto de antígenos. Si los tejidos no son compatibles, el sistema inmunológico de la persona que recibe el trasplante reconoce el conjunto diferente de antígenos y rechaza el órgano como un cuerpo extraño destruyéndolo.

Los HLA, que aquí se ven sobre la superficie de un glóbulo blanco humano, se han relacionado con la EM.



Algunos de esos antígenos son más frecuentes en personas con EM en comparación con la población general.

La asociación más estrecha se observa con el alelo 15 del gen HLA-DRB1, un alelo muy frecuente que portan 1 de cada 4 personas en el Reino Unido (25% de la población). Por lo tanto, en el Reino Unido, que tiene una población de aproximadamente 60 millones de habitantes, unos 15 millones de personas son portadoras de ese alelo de HLA. Sin embargo, entre los 60.000 pacientes con EM del Reino Unido, aproximadamente el 60% es portador del alelo 15. Esa cifra ejemplifica algunas de las características importantes de la clase de efectos genéticos que probablemente sean relevantes en la EM. En primer lugar, la gran mayoría de los portadores del alelo de riesgo no desarrolla la enfermedad: existen 15 millones de portadores del alelo 15 del gen HLA-DRB1 pero solo alrededor de 0,3% de ellos desarrolla la enfermedad. En otras palabras, aunque el hecho de ser portador del alelo 15 aumenta las posibilidades de que una persona desarrolle la enfermedad, el efecto es reducido y más del 99% de los portadores del alelo 15 no desarrolla EM. En segundo lugar, la presencia de ese alelo no es estrictamente necesaria para desarrollar la enfermedad, ya que alrededor del 40% de las personas con EM no son portadoras de ese alelo de riesgo en particular.

Aunque la relación entre la EM y los HLA se identificó por primera vez hace más de 30 años, la complejidad de esa región del genoma es tan grande que los científicos todavía están tratando de descubrir de qué manera el hecho de heredar determinados alelos de HLA llega a influir en el riesgo de desarrollar EM. Lo que queda claro es que los genes HLA determinan solo una pequeña parte de la susceptibilidad genética a la EM. Desde hace mucho tiempo, los científicos desean analizar el resto del genoma para detectar efectos similares. Desafortunadamente, el genoma humano es tan amplio y tan variable que existen literalmente millones de factores genéticos posibles que quizá sean relevantes. Más aun, dado que los efectos que ejercen los genes relevantes son modestos a nivel individual, es necesario estudiar cada uno de los posibles factores en cientos y quizá miles



de personas con EM para poder establecer una identificación concluyente.

Hasta ahora, la realización de pruebas con cientos de miles, si no millones de factores en cientos o

miles de personas ha sido técnicamente imposible. En el pasado, los científicos que investigan los factores genéticos que influyen en la susceptibilidad a la EM solo tuvieron la posibilidad de considerar un número reducido de factores relacionados con unos pocos genes seleccionados cuidadosamente.

Lamentablemente, esos esfuerzos no arrojaron ningún hallazgo sistemático más allá del HLA, pero nos han enseñado mucho sobre los métodos y problemas que es necesario superar para identificar las causas genéticas de la EM.

Ahora está claro que el análisis genético de la EM está listo para cosechar los beneficios de varias décadas de esfuerzos académicos, muchos de los cuales recibieron el apoyo de pacientes con EM y de sociedades para el estudio de esa enfermedad. Finalmente, se ha logrado reunir los requisitos para realizar búsquedas sistemáticas y bien dirigidas de variaciones de DNA en el genoma humano: grupos numerosos de pacientes con EM cuidadosamente evaluados han participado de proyectos de investigación genética; el Proyecto Genoma Humano y los proyectos posteriores han aportado conocimientos detallados sobre millones de variantes de secuencias de DNA en el genoma humano que quizá cumplan una función en la enfermedad; y recientemente se ha desarrollado una tecnología rentable para la evaluación de esas variantes de DNA. Las perspectivas de éxito son tan altas que en la actualidad se están sumando organizaciones con fines de lucro a este campo.

Cada vez hay más entusiasmo con la idea de que la identificación de los genes que determinan la susceptibilidad a la EM está al alcance de la mano. A medida que en estos estudios se identifiquen nuevos genes, será esencial confirmar su relevancia por medio de más estudios de pacientes con EM. Por lo tanto, no se debe dejar de lado la estimulación a que se sigan sumando participantes a los estudios.



Genes, EM y familias

George C Ebers, Centro Wellcome Trust de Genética Humana y Servicio de Neurología Clínica de la Universidad de Oxford, Reino Unido, y A Dessa Sadovnick, Servicio de Genética Médica y Facultad de Medicina, División de Neurología, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá, y Hospital Notre Dame, Montreal, Canadá

Muchas personas conocen el concepto de enfermedad monogénica, en la que la presencia o ausencia de una forma del gen determina, en gran medida, si se desarrollará esa enfermedad o no, como es el caso de la enfermedad de Huntington, la distrofia muscular y la anemia drepanocítica. Hace relativamente poco tiempo que se ha demostrado que las enfermedades más frecuentes en la edad adulta, incluida la EM, son producto de interacciones complejas entre los genes y el medio ambiente.

Ese concepto surgió a lo largo de las últimas dos décadas, en gran parte debido a estudios

familiares longitudinales (llamados de epidemiología genética), en especial los realizados en Canadá. Esos estudios con gemelos, personas adoptadas, medio hermanos, hermanastros e hijos de primos hermanos han contribuido a formar un cuadro homogéneo. Está claro que el riesgo de susceptibilidad a la EM no se debe a un microambiente familiar compartido. Los efectos ambientales aparentemente ejercen su influencia a un nivel amplio, y comprenden el clima y/o la dieta como factores causantes importantes. El simple hecho de compartir el hogar con una persona afectada por EM o que desarrollará EM no aumenta el riesgo de

desarrollar la enfermedad. A esa interpretación se llegó cuando se realizó el estudio original con gemelos en Canadá hace 20 años.

¿Qué sabemos sobre los riesgos de heredar la EM?

Es posible que a las personas con EM les preocupe la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos. El riesgo de recurrencia (la posibilidad de que otro familiar desarrolle EM si ya hay un miembro de la familia afectado) entre familiares consanguíneos cercanos (padres, hijos, hermanos) de pacientes con EM se determinó a partir de observaciones sostenidas durante varios años. Si bien ese riesgo puede variar en circunstancias especiales, si un padre tiene EM, el riesgo de que un hijo con el tiempo desarrolle la enfermedad es aproximadamente entre 3% y 5%, según el sexo del progenitor y del hijo. Es muy similar al riesgo para hermanos y hermanas del padre afectado. El riesgo baja con la disminución de la proporción de genes que comparten los individuos. Por ejemplo, mientras que los hijos comparten la mitad de sus genes con cada uno de sus padres, los primos hermanos solo comparten un octavo de los genes y, por lo tanto, es probable que el riesgo de desarrollar EM sea apenas superior a 0,5%.

Posiblemente un riesgo total de recurrencia de 3% a 5% parezca bajo, pero aun así se trata de un aumento del riesgo de 50 veces en comparación con la población general. A modo de ejemplo, digamos que una persona que sufre de EM y tiene cinco hijos tiene una posibilidad entre cinco de que uno de esos hijos desarrolle EM.

A partir de los estudios sobre epidemiología genética, queda claro que el aumento entre los parientes biológicos respecto de la población general está determinado genéticamente. Una de las principales influencias se relaciona con el complejo mayor de histocompatibilidad, una región situada en el cromosoma 6 importante para la función inmunológica. Recientemente demostramos que el alelo (una forma del gen)



heredado por un hijo de cada uno de sus padres interactúa para influir en el riesgo total de EM. A partir de ese trabajo, es posible que en el futuro cercano las personas puedan contar con información más precisa sobre el riesgo que tendrán sus hijos de desarrollar EM, ya que se ha logrado identificar ciertos alelos que, aparentemente, suprimen la enfermedad. Esta línea de investigación seguirá expandiéndose en el futuro cercano.

Datos tomados de estudios canadienses sobre medio hermanos, gemelos no idénticos y sus hermanos no gemelos, y el momento de nacimiento sugieren que el riesgo de desarrollar EM es significativamente mayor cuando son las madres las que sufren de EM en comparación con los padres. Es posible que el riesgo de EM incluso esté determinado por factores ambientales durante la gestación o en un período muy temprano de la vida. Ese hecho también podría tener consecuencias importantes, no solo para desentrañar la fuente del riesgo de EM, sino también para definir cuál es el "período crítico"



para la prevención. Existen mecanismos tanto genéticos como ambientales que podrían explicar esas observaciones relacionadas con el progenitor que aporta el alelo y, efectivamente, es posible que exista una interacción entre genes y medio ambiente.

Riesgos adicionales para la aparición, ataque y evolución

Es importante diferenciar los factores que determinan la susceptibilidad a la EM de los que influyen en su aparición, desencadenan sus ataques y afectan su evolución a largo plazo. En el estudio longitudinal canadiense con gemelos se observa que la edad de la aparición y la evolución a largo plazo probablemente estén determinadas genéticamente. En aproximadamente 20% a 26% de los gemelos idénticos (que comparten el 100% de su material genético), solo uno de ellos desarrolla EM, pero cuando los dos gemelos idénticos sufren de EM, la edad de aparición y la evolución a largo plazo suelen ser similares. Es muy posible que los genes que influyen en la susceptibilidad a la EM estén bien diferenciados

de los que determinan la evolución o la forma en que una persona se verá afectada por la EM. Es razonable pensar que dos parientes biológicos (por ejemplo, padre e hijo o hermano y hermana) con EM posean genes de susceptibilidad en común. Sin embargo, cuando analizamos familias con dos o más miembros biológicamente relacionados y afectados por EM, encontramos en forma sistemática una llamativa variación en la evolución. Un resultado importante de esos estudios familiares ha sido la observación de que en las distintas familias se observa todo el espectro de posible evolución de la EM. Ese hecho puede ser tranquilizador, al menos en cierta forma, ya que un caso grave de EM en uno de los padres no impide que el hijo presente una forma mucho más leve de la enfermedad.

Un objetivo importante del estudio longitudinal canadiense fue identificar la forma en que los genes y el medio ambiente interactúan entre sí para poder dar con un tratamiento eficaz y llegar a averiguar cómo se podría prevenir la enfermedad.

Estudios genéticos en la EM infantil

Brenda L Banwell, MD, FRCPC, Clínica de Esclerosis Múltiple Pediátrica, Instituto de Investigación, Hospital para Niños Enfermos, Universidad de Toronto, Canadá

Aunque la mayoría de las personas a las que se diagnostica EM tienen entre 20 y 50 años de edad, los niños también pueden desarrollar EM. Ese hecho no es muy frecuente y los científicos todavía están tratando de comprender las causas y las características de la EM infantil.

Si la aparición de EM durante la infancia refleja un riesgo aumentado de EM, se desprende que esos niños y sus familiares quizá tengan una mayor susceptibilidad genética a la enfermedad. Sin embargo, en nuestro estudio internacional realizado recientemente sobre la EM infantil, solo 11% de los niños afectados presentaron antecedentes familiares de EM. Eso podría deberse a que los familiares de los niños con EM quizá desarrollen la enfermedad en el futuro. Por lo tanto, es necesario realizar estudios familiares a largo plazo antes de que se pueda evaluar por completo el riesgo de aparición de EM en familiares de niños con EM.

Poco se sabe de la frecuencia de aparición de la EM durante la niñez en familias en las que uno de los dos padres también sufre de EM. Asimismo, en pocos estudios se ha analizado específicamente los aspectos genéticos de la EM infantil. En un estudio realizado en Rusia, se observó que los niños con EM presentaron un aumento de la frecuencia de un rasgo genético específico (el fenotipo HLA-DR2 (15)) en comparación con sus hermanos, padres y otros niños sanos. Se han llevado a cabo otros estudios genéticos con la intención de descubrir un defecto genético específico en la EM infantil, pero



en dichos estudios no se encontró ninguna anomalía. En un estudio en el que se investigó la presencia de mutaciones en los genes de la neuropatía óptica hereditaria de Leber, la cual afecta los nervios ópticos, en niños con EM, se identificaron muchas variaciones frecuentes pero no se identificó ningún error genético que efectivamente provocara la enfermedad.

En estudios de los que participaron más de 20.000 adultos con EM, hasta la fecha solo ha sido posible identificar en forma sistemática el sistema HLA como un marcador de susceptibilidad a la enfermedad. Dado que la EM es relativamente infrecuente en niños, es poco probable que incluso a través de estudios colaborativos se logre reunir un número suficiente de participantes para realizar estudios similares en el campo de la EM infantil. Para realizar análisis genéticos más detallados de la EM infantil, se esperará a que se hayan identificado genes específicos de la EM en adultos, cuyo análisis se podrá extender posteriormente a los estudios genéticos de la enfermedad que se desarrolla durante la infancia.

Formar parte de un estudio sobre genética de la EM

Robin Lincoln, BS, Grupo de Genética de la Esclerosis Múltiple, Universidad de California, San Francisco, Estados Unidos

Un estudio de investigación genética en seres humanos es un emprendimiento colaborativo entre el equipo de investigación científica y los voluntarios que participan de él. Las dos partes invierten una cantidad considerable de tiempo en el proyecto y su objetivo último es prevenir o curar la EM.

Preparación

Mucho antes de que un posible voluntario se entere de la existencia de un estudio de genética, el equipo de investigación debe tener preparado un plan en el que se mencionen los objetivos del proyecto, cómo se llevará a cabo el estudio y en el que se incluya un formulario de consentimiento para pacientes; el comité de revisión interna de la institución debe revisar y aprobar todos esos elementos. El propósito es asegurar la protección de los voluntarios. No es posible comenzar una investigación sin esa aprobación y se debe someter a revisión nuevamente al menos una vez al año.

¿Cómo se enteran los pacientes de la existencia del estudio?

Las personas con EM muchas veces se enteran

de que se llevará a cabo un estudio a través de Internet, en el centro donde se atienden o a través de su neurólogo. Muchas veces, en las salas de espera de las clínicas es posible hallar folletos en los que se explica el estudio y cómo comunicarse con el grupo de investigación. Las publicaciones de las sociedades para el estudio de la EM pueden aportar información o bien es posible que se invite a hablar a los investigadores en grupos de apoyo para personas con EM o en las reuniones de las sociedades para la EM. Otros métodos utilizados para publicitar los estudios de investigación incluyen los avisos en los periódicos y en la radio.

Reclutamiento de voluntarios

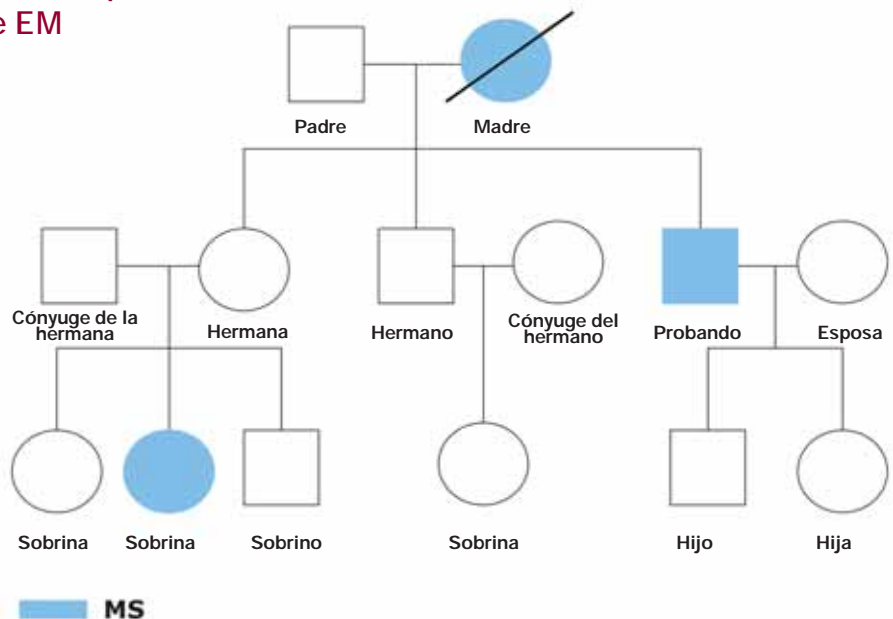
Pueden pasar muchos, muchos meses entre el reclutamiento y enrolamiento de los participantes hasta que finalmente se comience con el análisis de los pacientes en el laboratorio.

Por lo general, el reclutamiento comienza con una llamada telefónica. Dado que es posible que el científico se encuentre a miles de kilómetros, en una llamada inicial entre el posible participante y un coordinador del estudio se explica cómo se desarrollará el mismo y el coordinador tiene la oportunidad de conocer mejor al voluntario.

Se solicita a los pacientes que completen un formulario sobre antecedentes familiares, en el cual se aporta información sobre el paciente y los miembros de su familia, cónyuge y amigos que hayan accedido a participar. No se establece

Árbol genealógico para una familia que participa de un estudio sobre EM

El probando es un individuo o miembro de una familia que se encuentra bajo estudio en una investigación genética y que es el punto de referencia para identificar a otros miembros de la familia. El resto de los miembros de la familia se identifica según su relación con el probando. El círculo o cuadrado azul indica una persona con EM. El círculo tachado indica un familiar fallecido.



ningún contacto con aquellas personas que no deseen participar.

Se genera un árbol genealógico para cada familia que participa del estudio genético (véase la figura), basado en la información proporcionada en el formulario de antecedentes familiares. La información se puede utilizar como referencia diagramática y también en combinación con datos genéticos para comprobar si existen patrones hereditarios.

Se solicita a personas con diagnóstico de EM que completen una autorización para visualizar sus registros médicos, ya que es fundamental contar con dichos registros. Localizar los registros médicos lleva mucho tiempo, en especial cuando un paciente ha sido tratado por varios médicos.

Una vez que se han conseguido suficientes registros médicos, el coordinador del estudio los revisa y un neurólogo determina si se cumplen los criterios de inclusión. En este punto, los voluntarios que cumplen con los criterios del estudio están listos para el paso final del enrolamiento: proporcionar una muestra de sangre.

¿Cómo se toma la muestra de sangre y qué se hace con ella?

Para recoger las muestras de sangre para nuestra investigación, se envían kits de flebotomía a la casa del participante para tomar la muestra de sangre en el consultorio de su médico o en la clínica local. En algunos casos, se dispone que una persona vaya a la casa del participante para tomar la muestra. En todos los casos, la muestra se envía inmediatamente al laboratorio para su procesamiento.

Se procesan todas las muestras y se suman a los experimentos en curso del laboratorio. Es frecuente que se compartan las muestras de sangre con colaboradores. Algunos grupos de investigación también comparten las muestras de sangre con otros científicos que solicitan esos materiales importantes y que tienen una necesidad y propósito científicamente válidos para su uso.

Por lo general, solicitamos a los pacientes con EM, a sus padres y en ocasiones a sus hermanos que donen una muestra de sangre. Además, otro procedimiento de rutina es tomar muestras de sangre de amigos o cónyuges/parejas para utilizarlas como control.

Influencia geográfica: Genética de la EM en Japón

Jun-ichi Kira, MD, PhD, Servicio de Neurología, Instituto de Neurología, Graduada de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Kyushu, Fukuoka, Japón

En las personas de ascendencia asiática, la EM se suele caracterizar por un compromiso selectivo y grave del nervio óptico y la médula espinal. Entre 15% y 40% de los japoneses con EM presentan este tipo opticomedular, en tanto que otros pacientes presentan rasgos similares a los de la EM observada en caucásicos (tipo convencional).



La EM opticomedular se caracteriza por recidivas frecuentes, discapacidad grave, pocas lesiones cerebrales visibles en la resonancia magnética (RM) y lesiones de gran extensión visibles en la RM de la médula espinal. Más aun, aproximadamente 90% de las personas con EM presenta una serie de bandas bien definidas que se encuentran en la inmunoglobulina del líquido cefalorraquídeo, conocidas como bandas oligoclonales de IgG. En el tipo de EM no convencional, no se observan esas bandas. Además, entre los pacientes caucásicos, es bien conocida la presencia de EM familiar pero ese fenómeno no es frecuente entre los pacientes japoneses. A partir de una encuesta nacional sobre EM realizada en Japón en el año 2004, se descubrió que los casos de EM familiar se encuentran por debajo del 1%. Se desconocen los mecanismos subyacentes que provocan esas diferencias pero, aparentemente, se basan en parte en diferencias en los antecedentes inmunogenéticos.

En personas de ascendencia europea, la susceptibilidad a la EM se asocia con un haplotipo específico o con un conjunto de alelos estrechamente relacionados (genes o polimorfismos de DNA) que se heredan como una unidad (HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602). Recientemente, se identificó que un alelo de ese haplotipo (HLA-

DRB1*1501) también está asociado con la susceptibilidad a la EM en pacientes estadounidenses de ascendencia africana. Entre los grupos que presentan las proporciones más altas de EM opticomedular —como japoneses, chinos, oriundos del sudeste asiático y del Golfo Pérsico— ese mismo haplotipo no se asoció con susceptibilidad a la EM. Sin embargo, si se realiza una clasificación clínica de la EM en términos de EM convencional u opticomedular, en los pacientes japoneses el tipo convencional se asocia con el mismo alelo identificado en pacientes estadounidenses de ascendencia africana mientras que el tipo opticomedular se asocia con un alelo diferente (HLA-DPB1*0501).

Incluso en el caso de la EM convencional, la EM con bandas oligoclonales positivas de IgG se asocia con el tipo observado en estadounidenses de ascendencia africana en tanto que la EM con bandas oligoclonales negativas de IgG se asocia con un alelo que se identificó en personas con EM oriundas de la isla de Cerdeña, Italia, y Turquía (HLA-DRB1*04). Esas observaciones sugieren que las diferencias entre los rasgos clínicos y la respuesta inmunológica en la EM se relacionan en parte con polimorfismos o con una variación o mutación común del DNA, en genes HLA clase II, un tipo de gen que codifica para una proteína.

No se han realizado estudios sobre los genes de susceptibilidad a la EM que abarquen todo el genoma en pacientes asiáticos. Sin embargo, es posible que esos estudios contribuyan a identificar nuevos genes responsables de ciertas formas de la enfermedad, incluida la EM opticomedular, que es común entre los japoneses.

Resultados de la encuesta en línea sobre genética y EM

Las respuestas de la encuesta en línea publicada en el sitio web de la MSIF (www.msif.org) han revelado las experiencias de algunos de nuestros lectores cuando comenzaron a aprender sobre genética y EM y qué influencia tuvo esa información desde que se enteraron de su diagnóstico. También preguntamos qué recursos utilizan los lectores para informarse sobre genética y EM y cuál es su opinión sobre la financiación de la investigación en esa área. Doscientas setenta y cuatro personas con EM respondieron la encuesta.



Fotografía: Stacy J. Caillier, Grupo de genética de la EM de la UCSF

Diagnóstico de EM e información sobre susceptibilidad genética

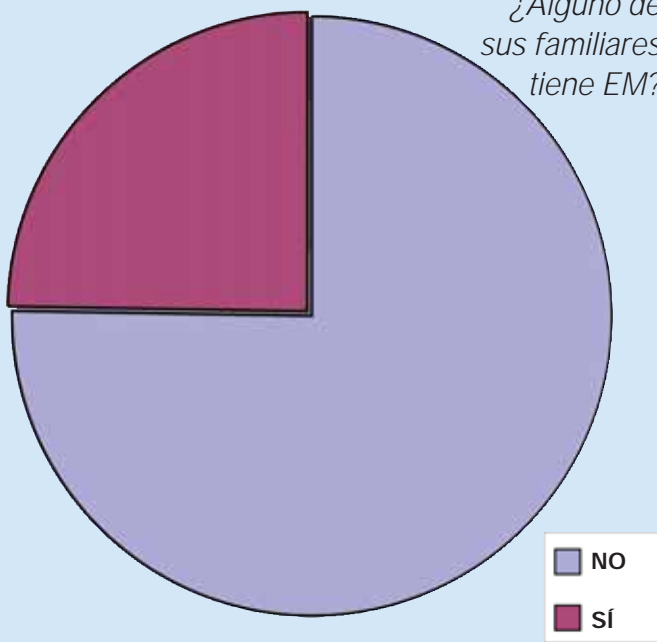
La gran mayoría de las personas que respondieron (82%) no recibió información sobre susceptibilidad genética cuando se le diagnosticó EM. Entre los que sí recibieron esa información, alrededor de un tercio (27%) opinó que había sido incompleta y confusa. De las 48 personas que recibieron información sobre genética en el momento que se hizo el diagnóstico, un tercio informó que esa información influyó en su decisión de tener hijos o no.

EM familiar

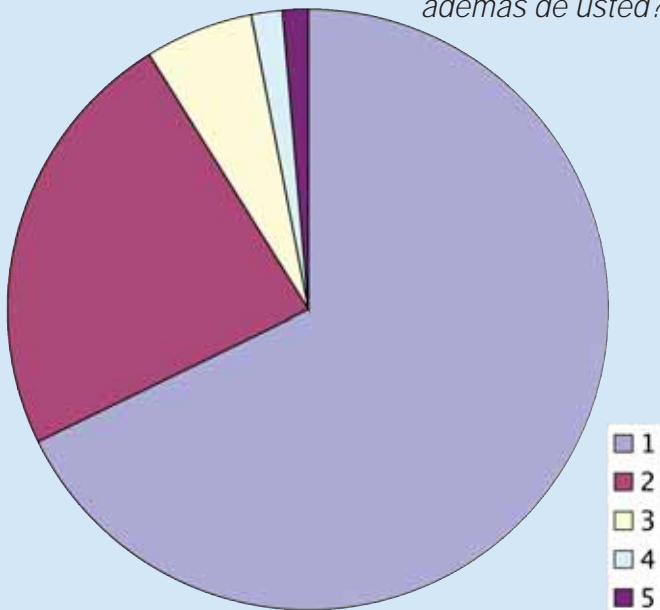
De 274 participantes, 68 personas (25%) informaron que más de un miembro de su familia tenía EM. En la Tabla 1 se presenta un desglose de los detalles.

En una minoría de casos, el hecho de tener varios familiares con EM fue un factor relevante en la decisión de tener hijos (10 de los 68 participantes con un familiar con EM - 15%).

¿Alguno de sus familiares tiene EM?



Si respondió que sí, ¿cuántas personas de su familia tienen EM además de usted?



cantidad de familiares con EM (incluido el respondedor)	cantidad de respondedores
2	46
3	16
4	4
5	1
6	1
más de 6	0

Aprender sobre genética y EM

La gran mayoría de los encuestados expresó que no tenía suficiente información sobre el progreso de la investigación genética en la EM (68%). Internet es el recurso utilizado con mayor frecuencia para aprender sobre genética y EM y para recibir actualizaciones sobre temas relacionados (70%). Otras fuentes incluyen las publicaciones de sociedades para el estudio de la EM, neurólogos y publicaciones médicas y científicas.

Apoyar la investigación

Algunos encuestados opinaron que las sociedades para el estudio de la EM y otros organismos de financiación no destinan suficientes fondos a los estudios sobre genética (24%) en comparación con 46 participantes (17%) que expresaron que se destina dinero suficiente a ese tipo de estudios. En la encuesta se observó que un gran número de pacientes con EM aparentemente no está muy bien informado respecto de la cantidad de dinero que la sociedad para la EM a la que pertenece destina a los estudios de investigación en genética (aproximadamente 60% de los encuestados).

Conclusión

La encuesta indica que el tema de la susceptibilidad genética muchas veces no se trata cuando se diagnostica al paciente. Sin embargo, es posible que haya un sesgo en ese resultado, relacionado con el momento en que se haya realizado el diagnóstico. Es de esperar que, dado que el conocimiento sobre la genética aumentó en los últimos años, se trate el tema de la susceptibilidad a la EM con mayor frecuencia en el momento de informar al paciente el diagnóstico de EM.

Afortunadamente, las personas interesadas en informarse y mantenerse actualizadas sobre los avances en la investigación genética en la EM tienen a su disposición muchas fuentes de información. Las sociedades nacionales para el estudio de la EM tienen la posibilidad de ayudar a los pacientes a revisar la información disponible en Internet, que muchas veces es complicada y, en ocasiones, inexacta.

Respuesta a sus preguntas

Preguntas de los lectores de MS in focus a la editora, Michele Messmer Uccelli

P. Mi pareja y yo estamos pensando en comenzar una familia, pero yo tengo EM y me preocupa transmitir la enfermedad a nuestros hijos. ¿Qué debería tener en cuenta?

R. Se estima que la posibilidad de que el hijo de una persona con EM desarrolle la enfermedad es entre 3% y 5%, según el sexo del progenitor y del niño. Consulte el artículo "Genes, EM y familias" en las páginas 13-15 para ver un panorama completo de los factores de riesgo.

Otros temas importantes que deben tener en cuenta si están considerando un embarazo son: el posible efecto de suspender cualquier medicamento que esté tomando (como un tratamiento modificador de la enfermedad) durante el embarazo y/o durante la lactancia; el aumento del riesgo de recidiva durante los primeros tres meses posteriores al parto; deberá prepararse para el posible empeoramiento de algunos síntomas, como problemas intestinales y de vejiga durante el embarazo y pensar en conseguir ayuda adicional en su casa si fuera necesario. Consulte el Número 3 de MS in focus dedicado a la familias, página 17, para ver más consejos.

P. ¿Qué es el Proyecto Genoma Humano y de qué manera contribuye a la investigación sobre EM?

R. El Proyecto Genoma Humano es una iniciativa internacional que comenzó en octubre de 1990. El objetivo principal del proyecto era identificar todos los genes en el DNA humano y determinar las

secuencias de los tres mil millones de pares de bases químicas que conforman el DNA humano. En términos prácticos, el objetivo de aprender más sobre los efectos de las diferencias en el DNA de las personas debería llevarnos a establecer nuevas

maneras de diagnosticar y tratar muchas enfermedades y alteraciones así como, algún día, llegar a prevenirlas. Existen varios sitios web que brindan más información sobre el proyecto; escriba "proyecto genoma humano" en un motor de búsqueda por Internet.

P. Tengo artritis reumatoide y EM. El médico me dijo que las dos son

enfermedades autoinmunes. ¿Tienen algo en común en cuanto a los aspectos genéticos? ¿Es frecuente que las personas con EM tengan además otras enfermedades autoinmunes?

R. Las enfermedades autoinmunes comprenden aproximadamente 50 enfermedades distintas con diferentes síntomas. Aunque todas las enfermedades son diferentes, en todos los casos existe una alteración de la función del sistema inmunológico. Una persona que sufre de una enfermedad autoinmune tiene mayor predisposición a desarrollar otra. Además, en aquellas familias en las que un miembro tiene una enfermedad autoinmune, el resto de los familiares tienen más probabilidades de que se les diagnostiquen otras enfermedades de ese tipo. Por ejemplo, una persona con EM puede tener un familiar con artritis reumatoide y otro con diabetes mellitus. En los estudios sobre genética y EM que se presentan en este número de MS in focus se aborda la presencia de otras enfermedades autoinmunes en las familias que participaron de los estudios, con la esperanza de responder las preguntas sobre cómo y por qué se producen.





Entrevistas de *MS in focus*

Profesora Maria Giovanna Marrosu

La profesora Maria Giovanna Marrosu es una científica especialista en EM de Cagliari, en la isla de Cerdeña, Italia. Aquí habla con MS in focus sobre las formas en que se agrupan los casos de EM.

Profesora Marrosu, ¿puede explicar a nuestros lectores cuáles son las formas en que se agrupan los casos de EM?

El término "agrupar" tiene diferentes acepciones. Una es la forma de agrupación familiar de los casos de EM, que se refiere a un grupo de personas con EM dentro de una misma familia. Este tipo de agrupación puede involucrar a hermanos, un padre o hijo y otros familiares más lejanos afectados con EM. Otro tipo de agrupación de los casos de EM es la forma espaciotemporal. En este caso, se observa un alto número de personas con EM dentro de un marco definido de tiempo o que se encuentran en una región geográfica determinada.

¿Cómo se determina o verifica exactamente la forma de agrupación de los casos de EM?

Las formas de agrupación de los casos de EM se pueden verificar a través de estudios epidemiológicos. Por ejemplo, algunos investigadores que deciden estudiar la forma de agrupación familiar obtienen su información de grandes poblaciones de pacientes con EM (en general, pacientes que realizan seguimiento en una o más clínicas de EM), y para ello crean el árbol genealógico de todas las familias de sus pacientes. Si hay otras personas con diagnóstico de EM dentro de la familia de un paciente, se los incluye como "afectados" en el árbol genealógico de la familia. El número total de afectados se compara con el número total de esta categoría de individuos (número total de hermanos, o madres o padres...) para obtener datos sobre la prevalencia de la enfermedad en esas familias. Ese número, que es el porcentaje de personas con EM observado en las familias, se compara con el porcentaje de

personas con EM en la población general. En el caso de un estudio de casos agrupados temporalmente, los investigadores recogen información sobre todos los casos de personas con EM en un país determinado, que se hayan registrado durante un período determinado (por lo general 20 años o más). En ese caso, el objetivo del estudio es observar si existe alguna variación en el número de personas con EM durante un período determinado.

¿De qué manera las formas de agrupación pueden ayudar a los investigadores a mejorar la comprensión de la EM?

Los estudios de los casos agrupados en familias son muy útiles para comprender la base genética de la enfermedad. Los investigadores han confirmado que la agrupación familiar de los casos de EM está determinada por factores genéticos y no por factores ambientales. En consecuencia, es importante comprender de qué manera los genes están involucrados en la predisposición a la EM y cuántos son los genes que participan.

El estudio de la agrupación espaciotemporal contribuye a comprender si las variaciones en el medio ambiente pueden causar la enfermedad. Con ello se promueve el estudio de la función de los factores externos en la EM.

¿Por qué la prevalencia de la EM es tan alta en la isla de Cerdeña? ¿Los investigadores saben por qué es mucho más alta que en el resto de Italia?

La prevalencia de la EM en Cerdeña prácticamente triplica la del resto de Italia. No tenemos una explicación precisa para este



La profesora Marrosu (última fila, 5 desde la izquierda) y su equipo de investigación en Cerdeña

fenómeno pero creemos que la población de Cerdeña es particularmente propensa a la EM debido a su código genético. Los habitantes de Cerdeña son portadores de distintas variantes genéticas respecto del resto de Italia y Europa, lo cual probablemente sea el motivo de la alta predisposición a la EM y a otras enfermedades autoinmunes (como la diabetes autoinmune). Más aun, se ha demostrado por medio de estudios que existe un aumento progresivo de la enfermedad en la isla. Ese hecho, combinado con nuestro hallazgo de que durante las últimas décadas la edad de aparición de la enfermedad está disminuyendo gradualmente, nos sugiere que es posible que existan factores no genéticos responsables de ese número tan alto de pacientes con EM en Cerdeña.

¿La agrupación de los casos de EM presenta un patrón geográfico?

La EM es más frecuente en poblaciones de origen escandinavo, y es posible que ese hecho refleje que esa población es portadora de genes de susceptibilidad en su material genético. En general, la prevalencia de la enfermedad en Europa marca una pendiente norte-sur, ya que es más común en los países del norte. A pesar de que estos estudios son bastante antiguos, el concepto general sigue siendo aceptado. Hace muchos años, Kurtzke describió la agrupación espacial de la EM en las islas Feroe.

¿La isla de Cerdeña tiene algunos aspectos en común con otros sitios del mundo en los que se ha verificado la presencia de agrupación de casos de EM? ¿Todas las agrupaciones de casos se dan en islas?

No existen aspectos en común entre Cerdeña y los sitios donde se observaron otras agrupaciones de casos de EM, como las islas Feroe. Sin embargo, cuando elaboró su informe sobre las islas Feroe, Kurtzke pensó que agentes virales (un factor exógeno) transmitidos por soldados ingleses estaban relacionados con la presentación epidémica de EM. Es posible

plantear la hipótesis de eventos similares para explicar el aumento temporal y la disminución de la edad de aparición de la enfermedad que se observan en Cerdeña. Sin embargo, es poco probable que los casos que se agrupan en Cerdeña estén relacionados con agentes virales específicos; más bien se trata de una variación ambiental compleja que ha experimentado la isla durante los últimos 30 a 40 años.

¿En estas agrupaciones de casos hay algún tipo de EM más común que otros?

No, en estas agrupaciones de casos no hay tipos específicos de EM. El único tipo definido asociado con una agrupación de casos de EM es el que se conoce como "tipo asiático" de EM, una forma particular de la enfermedad que compromete la médula espinal y el nervio óptico y que es frecuente en Japón (véase página 19).

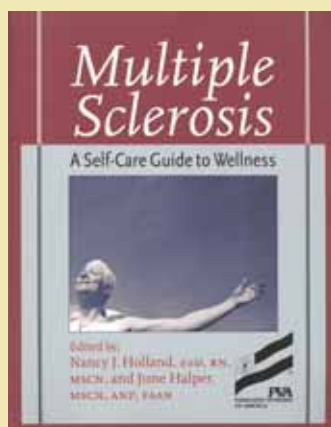
¿Qué aprendió usted a partir del estudio de la situación específica de Cerdeña?

Creo que la naturaleza de la EM sigue siendo un misterio y difícil de desentrañar y que posiblemente no lleguemos a comprenderla por completo mientras yo viva. A pesar de eso, es posible que Cerdeña sea muy interesante como experimento natural y que brinde un marco para comprender la función de los factores familiares, en especial los determinantes genéticos, y los factores ambientales en la EM.



Reseñas

Multiple Sclerosis – a Self-Care Guide to Wellness (Esclerosis múltiple – Guía de cuidado personal para el bienestar)



2ª edición 2005.
 Editado por Nancy J.
 Holland y June Halper
 Reseña de Elsa
 Teillimo, Sociedad
 Finlandesa para la EM

Cuando leí este libro me pregunté: “¿Por qué no lo habrán publicado hace veinte años cuando yo era más joven?”, porque es excelente. En él se explica todo lo que conviene saber sobre la EM y su tratamiento. El lenguaje es claro, las ilustraciones también y hasta una persona que no sepa hablar bien inglés podrá comprender todo lo que se dice.

Capítulos como “An Overview of Multiple Sclerosis” (“Perspectiva general de la esclerosis múltiple”) y en especial “Hope through Research” (“Esperanza a través de la investigación”) dan en el blanco ya que no solo son informativos sino también alentadores. Y eso es lo que las personas con EM más necesitan: información y aliento. Una de las autoras dice: “Este es el

momento más apasionante de la historia de la EM y nunca antes hubo mayores posibilidades de encontrar una cura”.

En la sección “Medications Commonly Used in MS” (“Medicamentos de uso frecuente en la EM”) se brinda información exhaustiva y detallada. En mi opinión, el capítulo en el que se describe el uso apropiado, las precauciones y los efectos secundarios de todos los medicamentos disponibles para tratar la EM es la mejor lista de ese tipo que haya visto hasta ahora.

Este gran libro fue escrito por especialistas de los Estados Unidos y, naturalmente, incluye consejos sobre algunas cuestiones que afectan a los residentes de ese país, pero en general, el libro es perfectamente adecuado para cualquier persona interesada en el cuidado personal, ya sea que sufra de EM o bien que tenga un amigo o familiar con esta enfermedad.

Nota de la editora: En la cubierta posterior del libro se lee: “En el libro se hace hincapié en las necesidades de los lectores que llevan algún tiempo conviviendo con la enfermedad y que posiblemente hayan desarrollado déficits neurológicos por esa causa”.

Demos Medical Publishing
 386 Park Avenue South, Suite 201
 New York, N.Y. 10016
 www.demosmedpub.com
 Precio \$19.95
 ISBN 1-932603-07-7

“But You Look So Well” (Pero, te ves tan bien)



*Video producido por la Sección Michigan de la Sociedad Nacional para la EM, Estados Unidos
Reseña de Brian Lee, Sydney, Australia*

Este video está pensado para personas con EM y sus familias.

EL objetivo es ayudarlos a comprender qué les espera después del diagnóstico de la EM.

Las familias que participaron del vídeo eran personas con las que cualquier televidente en una situación similar podría identificarse. La narración de las historias personales, en especial las de los niños, es muy buena y constituye una muestra representativa de las preocupaciones y pensamientos, sensaciones y reacciones de las personas con EM y sus familias.

En la cinta se aborda el tema de la depresión y la ansiedad con delicadeza y con un estilo realista que resulta muy agradable. Evitar hablar de ese problema es muy fácil, así que da gusto que se muestre la forma en que estas familias lo enfrentaron y que se escuchen sus reacciones.

El segmento sobre los aspectos positivos de tener un padre con EM desde la perspectiva de uno de los hijos me pareció particularmente bueno, en especial para pacientes con diagnóstico reciente.

La idea de incluir filmaciones de estas familias en sus hogares y asistiendo a eventos deportivos y otras salidas familiares es muy buena.

Desafortunadamente, el vídeo es demasiado largo. Me parece que sería mejor si estuviera dividido en tres segmentos de media hora para que el televidente pudiera decidir si los quiere ver todos seguidos o no. Otro aspecto que tampoco me gustó para nada fue la transición entre una escena y otra ya que son demasiadas y distraen la atención.

Aunque en la película se habló de la fatiga unas cuantas veces, en mi opinión se podría haber enfatizado un poco más el tema y describirlo en más detalle, en especial la sensación típica de la fatiga muy grave que es frecuente en la EM.

En el vídeo no se abordó el tema de los problemas urinarios en absoluto y, en mi experiencia, ése es un problema que afecta a casi todas las personas con EM. Al igual que la depresión, el tema de los problemas urinarios se puede tratar con delicadeza pero es necesario hablarlo frontalmente. En mi opinión, ésa fue una omisión importante.

En general, el vídeo es un recurso muy valioso para las personas con EM y sus familias, en especial aquellos que recién comienzan a transitar por esta enfermedad. A excepción de los problemas urinarios, se cubren la mayoría de los temas que seguramente afectarán a los pacientes. Felicitaciones a las valientes familias que abrieron sus hogares y sus corazones para compartir sus experiencias.

*Para encargar una copia, envíe un correo electrónico a AudreyGeyer@aol.com o Infolindenmuth@aol.com; visite el sitio web en www.geyerlindenmuth.com; o llame al (+1) 810 225 7796
Duración: 84 minutos*

La Organización Internacional de Personal de Enfermería dedicado a la EM publicó un folleto llamado *Genetics in Multiple Sclerosis – A Guide for Nurses (La genética en la esclerosis múltiple – Guía para personal de enfermería)*. Puede solicitar esta guía clara, informativa e ilustrada en forma gratuita escribiendo a (no incluye el envío postal):

International Organization of MS Nurses
PO Box 450, Teaneck, NJ 07666, Estados Unidos
o enviando un correo electrónico a: info@iomsn.org



Glosario de términos utilizados

Alelo – Cualquiera de varias codificaciones de DNA válidas pertenecientes a un mismo gen que ocupa una posición determinada en un cromosoma. Por ejemplo, un único gen puede controlar el color del cabello pero las variaciones de ese gen —los alelos— hacen que algunas personas tengan cabello claro y otras, oscuro.

Enfermedad autoinmune – Grupo de alteraciones que se producen cuando el sistema inmunológico ataca equivocadamente los tejidos del propio cuerpo.

Cromosoma – Una de las estructuras en forma de hebra que se encuentra en el núcleo de la célula y que guarda la información genética en forma de genes.

DNA – Ácido nucleico que forma el material que conforma los cromosomas y los genes de casi todos los organismos vivos. El DNA contiene instrucciones codificadas para la transmisión de información genética de una generación a otra y para la fabricación de todas las proteínas necesarias para el crecimiento y desarrollo de un organismo completamente nuevo.

Estudio epidemiológico – Estudio estadístico sobre poblaciones humanas en el que se intenta relacionar efectos sobre la salud de los seres humanos con una causa específica.

Agrupación familiar – Grupo de personas con una afección o enfermedad dentro de la misma familia o conjunto de características de una familia o de sus miembros.

Genes – Características que se transmiten de padres a hijos. Los genes están codificados en material genético y controlan el desarrollo físico y la conducta.

Genoma – La carga completa de DNA. Contiene todas las instrucciones genéticas para crear y mantener un organismo.

Haplotipo – Conjunto de alelos estrechamente relacionados que se heredan como una unidad.

HLA – Antígenos leucocitarios humanos. Proteínas que se encuentran en la superficie de las células y que permiten que el sistema inmunológico distinga las células sanas de aquellas que deben ser eliminadas. También se los conoce como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Proyecto Genoma Humano – Mapa para identificar todos los genes presentes en el genoma humano.

Células inmunológicas – Células que contribuyen a proteger el cuerpo contra infecciones.

Inmunogenético – Estudio de la interrelación entre la inmunidad y la enfermedad y el código genético.

Inmunoglobulina – Proteína perteneciente a un grupo de proteínas presentes en el plasma sanguíneo que funcionan como anticuerpos.

Incidencia (de una enfermedad) – Número de casos nuevos de una enfermedad que se dan en una población durante determinado período de tiempo. Este valor es útil para los epidemiólogos porque es una medida del riesgo de la enfermedad.

Estudio longitudinal – Estudio de investigación en el que se realizan observaciones de los mismos pacientes durante períodos prolongados de tiempo que, muchas veces, duran varias décadas.

Fenotipo – Características de un organismo determinadas por la interacción entre su genotipo y factores ambientales.

Polimorfismo – Existencia de múltiples alelos de un gen dentro de una población.

Agrupación espaciotemporal – Alto número de personas con una afección o enfermedad dentro de un período de tiempo definido o en una región geográfica específica.

Susceptibilidad – Probabilidad de una persona de desarrollar una enfermedad o afección.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
Londres
SE1 0LX
Reino Unido
Tel: +44 (0)207 620 1911
Fax: +44 (0)207 620 1922

Correo electrónico: info@msif.org
La MSIF es una organización de
beneficencia y sin fines de lucro
registrada en Inglaterra y Gales.
No. de empresa: 5088553.
No. de registro de organización de
beneficencia: 1105321.

Suscripciones

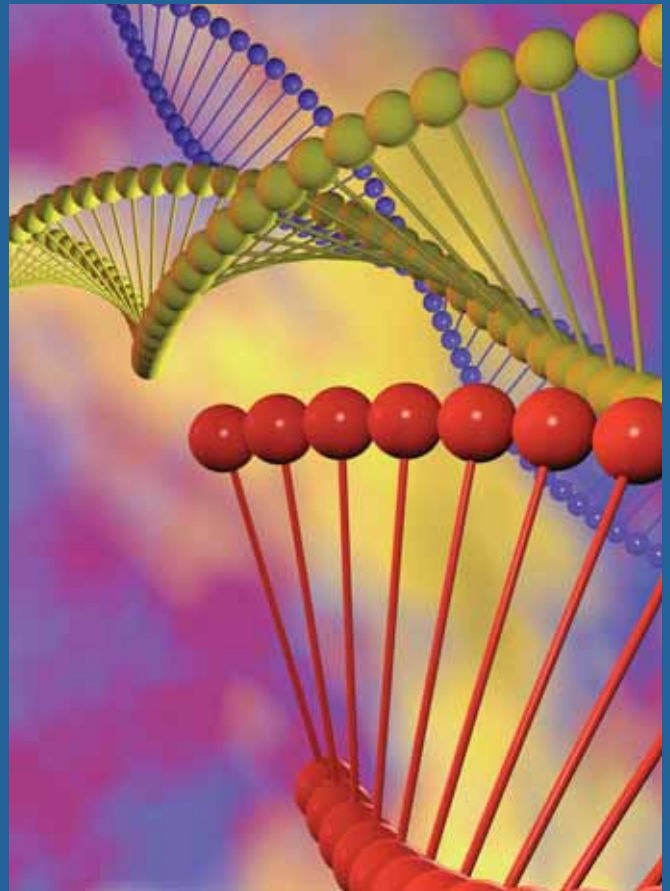
La Federación Internacional de Esclerosis Múltiple publica *MS in focus* dos veces al año. La revista *MS in focus*, respaldada por un equipo multicultural internacional, con un lenguaje fácilmente accesible y de suscripción gratuita, se ofrece a todas aquellas personas afectadas por la EM en el mundo. Para suscribirse, ingrese a www.msif.org

En el sitio web podrá descargar los números anteriores:

- Número 1 La fatiga
- Número 2 Los problemas de vejiga
- Número 3 Edición dedicada a la familia
- Número 4 Aspectos emocionales y cognitivos
- Número 5 Vida saludable
- Número 6 Intimidad y sexualidad
- Número 7 Rehabilitación

Agradecimientos

MSIF desea agradecer a Serono su generosa subvención ilimitada que hace posible la publicación de *MS in focus*.



Serono es la tercera empresa de biotecnología más grande del mundo y nuestros productos se venden a más de 90 países. Llevamos casi una década luchando activamente contra la EM. A través de la farmacogenómica, participamos activamente en la investigación para conocer la

base genética de la EM. Serono está comprometida con una investigación constante e invertimos esfuerzos por realizar nuevos descubrimientos, ya que nuestro objetivo es encontrar mejores tratamientos y, con suerte, algún día, una cura.