



Conocimientos Básicos de Genética en Esclerosis Múltiple

Aliza Ben-Zacharia, RN, CRRN, MSN, MSCN, ANP-BC

Linda Morgante, RN, CRRN, MSN, MSCN

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria más común del sistema nervioso central. Se desconoce su etiología con una interacción entre la susceptibilidad genética, la exposición ambiental, y una desregulación del sistema inmune. La EM probablemente puede ser provocada por un factor ambiental en personas que son genéticamente susceptibles. Las funciones de los genes y del medio ambiente no quedan totalmente claros en el caso de la EM. Los antecedentes familiares de EM ocupan un lugar decisivo para entender los factores genéticos y ambientales que producen la EM (Ebers y col., 1995; Sadovnick y col., 1996).

Conceptos Básicos de Genética

Los genes son las unidades de la herencia. Son piezas de una larga molécula en espiral conocida como ácido deoxiribonucleico (ADN). Cada gen ocupa un lugar específico llamado locus sobre un cromosoma y cada cromosoma lleva muchos genes. En los humanos, se estima que 30.000-40.000 genes son transportados en diferentes cromosomas. El grupo completo de genes se conoce con el nombre de genoma humano. Muchos genes presentan más de dos alelos. Los alelos representan las diferentes formas de un gen (Cummings, 2003; Gelehrter, Collins, & Ginsburg, 1998).

En los humanos, un grupo de genes en el cromosoma 6, conocido como el complejo principal mayor de histocompatibilidad (MHC), produce antígenos del linfocito humano (genes HLA. Por ejemplo, los trasplantes exitosos de órganos y los injertos de piel dependen de los enlaces entre los antígenos de histocompatibilidad del donante y del receptor. Los HLAs son proteínas que se encuentran en la superficie de los glóbulos blancos que cumplen una función en la respuesta inmune. El complejo HLA está formado por varios grupos de genes. Un grupo denominado clase I, consiste en HLA-A, HLA-B, y HLA-C. Junto a esto se encuentra un racimo denominado clase II, que consiste en HLA-DR, HLA-DQ, y HLA-DP. Cada uno de nosotros tiene dos copias del cromosoma 6, por lo tanto, cada uno tiene dos haplotipos HLA (Gelehrter, Collins, & Ginsburg 1998). Además, debido a que es posible contar con tantas combinaciones de alelos, resulta extraño que dos individuos tengan una combinación HLA idéntica. La excepción son los gemelos idénticos, que presentan haplotipos HLA idénticos, y los hermanos, que tienen un 25% de probabilidad de ser combinados.

Las secuencias únicas de alelos de HLA determinan la capacidad del sistema inmune de responder ante un antígeno. El sistema HLA determina si los antígenos pertenecen a tejido propio o no propio. Por lo tanto, una disfunción en el sistema HLA puede causar una enfermedad autoinmune. Los investigadores han descubierto una relación entre ciertos alelos de HLA y enfermedades autoinmunes específicas, tales como la EM. Estas enfermedades probablemente son el resultado de una combinación de efectos del HLA y

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@m scare.org Página de internet <http://www.m scare.org> Federal ID # 22-3216416



no HLA con la activación ambiental, es decir, la infección (Edlin, 1990). Las diferencias en la secuencia de ADN son únicas y se copian a través de las generaciones.. La EM es una enfermedad que probablemente sea producida por genes múltiples, y no por un gen único.

El Rol de la Genética en la EM

Los factores genéticos pueden afectar el sistema inmune de una persona y su respuesta ante antígenos extraños. Los genes determinan la variedad de moléculas MHC que los individuos llevan en sus células. Los genes también influyen en la selección de receptores de célula T presentes en las células T. Algunos genes MHC están asociados con las enfermedades auto inmunes, tales como la EM. Sin embargo, los genes no son los únicos factores involucrados en la determinación de la susceptibilidad de una persona a padecer una enfermedad autoinmune. Por ejemplo, algunos individuos que llevan moléculas MHC asociadas a la enfermedad en sus células no desarrollarán una enfermedad auto inmune (Haines y col., 1996; DeJager & Hafler, 2004). Los nuevos hallazgos muestran que las variantes de gen interferón gama ubicado en el cromosoma 12 puede estar relacionado con la susceptibilidad a la EM (Kantarci y col., 2005). Estas variantes se presentan en forma diferente en hombres y mujeres, y puede estar relacionado con la alta prevalencia de esclerosis múltiple en las mujeres (Kantarci y col., 2005). Por lo tanto, probablemente múltiples genes diferentes estén relacionados con la susceptibilidad a la EM. En 1996, los investigadores informaron que 20 lugares del genoma pueden contribuir a la susceptibilidad a la EM (National MS Society, 2002). En síntesis, los científicos creen que una persona es susceptible a desarrollar EM sólo si se hereda una combinación específica de genes.

Hallazgos epidemiológicos sustentan una predisposición poligénica heredada a la EM. El portador del antígeno del leucocito humano (HLA) DR2 está asociado con un riesgo aumentado de EM. El HLA-DR2 es una de las asociaciones genéticas definidas para la EM. Sesenta por ciento (60%) de los pacientes con EM en Europa del Norte son DRB1 1501 (haplotipo DR2) positivos, en comparación con un 30% de individuos sanos. Por lo tanto, el HLA-DR2 está asociado con un grupo de alelos, que presentan un riesgo doble de desarrollar EM. El riesgo para este haplotipo es bajo, y no es necesario ni suficiente para desarrollar EM (DeJong y col., 2002). Existe un análisis de sangre que detecta la presencia o ausencia de HLA-DR2. Pero, debido a que los datos no son fehacientes, este análisis no se recomienda como análisis de rutina en la práctica clínica.

La esclerosis múltiple es más frecuente en las mujeres que en los hombre con una relación de 2:1. Un estudio reciente mostró que la expresión para interferón gama (γ) varía según el sexo. El interferón γ está asociado con un efecto de empeoramiento de la EM. Las variantes genéticas que afectan la expresión de interferón gama pueden influir en la susceptibilidad a la EM y la severidad de la enfermedad. Por lo general, una mayor expresión de interferón γ produce una respuesta aumentada de células Th-1 que se relaciona a una mayor susceptibilidad a la EM. El gen interferón γ está ubicado en el cromosoma 12. Este estudio sugiere que los hombres tienen la variante genética que causa altos niveles de interferón gamma con menos frecuencia que en las mujeres

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@mscare.org Página de internet <http://www.mscare.org> Federal ID # 22-3216416



(Kantarci et al., 2005). En resumen, el polimorfismo del gen interferón gama puede contribuir a las diferencias de susceptibilidad de desarrollar EM.

Riesgo Familiar de Esclerosis Múltiple

El riesgo de desarrollar EM en personas cuyos familiares no padecen esta enfermedad es de alrededor de 1 en 1.000. Ochenta por ciento (80%) de las personas que desarrollan EM no tienen miembros en su familia con esta patología, y 20% tienen al menos un familiar afectado por la enfermedad. El riesgo de EM entre hermanos de una persona con EM es significativamente más alto. Una medición de la medida del componente genético de susceptibilidad a la enfermedad es el riesgo entre hermanos, el cual se define como la relación entre el riesgo de la enfermedad en un hermano/a de un individuo afectado y la población en general. El riesgo entre hermanos para desarrollar EM puede oscilar entre 1 en 20 y 1 en 50. A medida que uno avanza de los hermanos a los primos carnales y primos terceros, el riesgo disminuye. Sin embargo, los parientes de primer, segundo y tercer grado de personas con EM tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad que la población en general (Dyment, Ebers, & Sadovnick, 2004). Los parientes adoptivos, a pesar de ser criados desde la infancia por un paciente con EM, presentan la misma susceptibilidad a la EM que la población en general. Esta evidencia refuerza el hecho de que la agregación familiar de EM está relacionada con la carga genética y no con el ambiente que se comparte (Ebers et al., 1995).

Los estudios con medio hermanos y hermanos mostró un 2,35% de EM en hermanos que comparten la misma madre con EM, y 1,31% para quienes comparten el padre con EM, lo cual indica un efecto materno. El riesgo de transmitir EM de madre a hermanos fue más alto (Dyment, Ebers, & Sadovnick, 2004; Ebers, 1996).

Los mellizos monozigóticos (idénticos) tienen más concordancia para la EM que los dizigóticos (26% versus 2.4%), lo cual se correlaciona con el componente genético. Sin embargo, con un seguimiento a mellizos monozigóticos que pasan los 50 años de edad, y utilizando los datos de los hallazgos clínicos y de la RMI, menos del 50% presentaron concordancia, lo cual sugiere que los factores ambientales cumplen un rol (Ebers et al., 1986; Hupperts et al., 2001).

Un alto contacto con el niño durante los primeros seis años de vida estuvo asociado a un riesgo reducido de EM. El alto contacto con el niño también estuvo asociado a un riesgo reducido de anticuerpos elevados para el virus de Epstein Barr o mononucleosis infecciosa entre los controles sanos. Esto enfatiza el hecho de que la asociación entre el contacto con el infante y la EM se relaciona con la exposición temprana a la infección y la respuesta inmune a las infecciones. Además, los números en aumento de hermanos jóvenes estuvo altamente asociado a un riesgo reducido de EM (Ponsonby et al., 2005). Este estudio refuerza la creencia de que la EM esta mediada por células T autoreactivas que puede ser inducidas por factores virales o demás factores ambientales.

Implicancias de la Lactancia

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que trata de la ocurrencia o riesgo de padecer un desorden genético en una familia, tal como la esclerosis múltiple. Los

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@m scare.org Página de internet <http://www.ms care.org> Federal ID # 22-3216416



psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales, y médicos especializados en EM pueden brindar información a las parejas con EM sobre el riesgo de desarrollar EM en sus familias. Se identificaron las pruebas que evalúan los riesgos de desarrollar EM, pero aún no se encuentran disponibles para su uso público. Por lo tanto, la información que se brinda a los pacientes con EM se basa en los antecedentes familiares de cada paciente con EM (es decir, árbol genealógico) (Sadovnick, Dircks, & Ebers, 1999).

Los enfermeros están en condiciones de brindar una reseña básica a los pacientes y sus familias sobre el componente genético de la EM. Los enfermeros pueden brindar apoyo emocional, y consuelo a los pacientes con EM al mismo tiempo que les brindan información sobre la susceptibilidad genética de desarrollar EM en sus familias. Pocas familias tienen EM en cada una de sus generaciones. Richard Cohen, autor del libro, *Blindsided*, es el tercer miembro de su familia diagnosticado con EM; su abuela paterna, y su padre ambos, tuvieron EM. “Nunca se me ocurrió que yo, también, estaría en la cola para desarrollar un desastre neurológico.” (Cohen, 2004). Esto implica que el riesgo de desarrollar EM de padres a sus hijos aún permanece muy bajo, alrededor del 3-5%.

Resumen

Definitivamente, los genes forman una parte importante en el desarrollo de la EM, lo cual hace que algunas personas tengan mayor susceptibilidad (Ebers & Sadovnick, 1994; Sadovnick et al., 1988). El objetivo es el de identificar los genes y sus funciones. Al encontrar los genes que dan susceptibilidad de desarrollar EM, podemos entender mejor la causa de la EM, y desarrollar nuevas medidas preventivas y enfoques terapéuticos efectivos.

Referencias

- Billings, D. M., & Halstead J. A. (2005). *Teaching in nursing: A guide for faculty*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Bird, T. D. (2002). Approaches to the patient with neurogenetic disease. *Neurologic clinics*, 20 (3).
- Cohen, R. (2004). *Lifting a Life Above Illness, Blindsided*. Harper Collins Publishers: New York.
- Cummings, M. R. (2003). *Human Heredity: Principles and issues* (6th ed.). Pacific Grove, CA: Thompson Learning, Brooks/Cole.
- De Jager, P. L., & Hafler, D. A. (2004). Gene expression profiling in MS: what is the clinical relevance? *The Lancet Neurology*, 3 (5).
- De Jong, B. A., Huizinga, T. W. J., Zanelli, E., Giphart, M. J., Bollen, E. L. E. M., Uitdehaag, B. M. J., Polman, C. H., & Westendorp, R. G. J. (2002). Evidence for additional genetic risk indicators of relapse – onset MS within the ALH region. *Neurology*, 59 (4).
- Dyment, D. A., Ebers, G. C., & Sadovnick, A. D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 3, 1-15.
- Ebers, G. C., & Sadovnick, A. D. (1994). The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunology*, 54, 1-17.

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666
Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@m scare.org Página de internet <http://www.m scare.org> Federal ID # 22-3216416



- Ebers, G. C., Sadovnick, A. D., Risch, N. J., and the Canadian Collaborative Study Group. (1995). A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature*, 377, 150-51.
- Ebers, G. C., Bulman, D. E., Sadovnick, A. D., et al. (1986). A population based study of multiple sclerosis in twins. *New England J Medicine*, 315, 1638-1642.
- Edlin, G. (1990). *Human genetics: A modern synthesis*. Boston: Jones & Bartlett.
- Gelehrter, T. D., Collins, F. S., & Ginsburg D. (1998). *Principles of medical genetics*. Williams & Wilkins, Maryland.
- Haines, J., Pericak-Vance, M., Sebon, E., Hauser, S., and the Multiple Sclerosis Genetics Group. (1996). A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for major histocompatibility complex. *Nat Genet*, 13, 469-71.
- Hupperts, R., Broadley, s., Mander, A., Clayton, D., Compston, D. A. S., & Robertson, N. P. (2001). Patterns of disease in concordant parent-child pairs with multiple sclerosis. *Neurology*, 57 (2).
- Kantarci, O. H., Goris, A., Hebrink, D. D., Heggarty, S., Cunnigham, S., Alloza, I., Atkinson, E. J., De Andrade, M., McMurray, C. T., Graham, C. A., Hawkins, S.A., Billiau, A., Dubois, B., Weinshenker, B. G., & Vandebroek, K. (2005). IFNG polymorphisms are associated with gender differences in susceptibility to multiple sclerosis. *Genes and Immunity*, 1-9.
- Martino, G., Adorini, L., Rieckmann, P., Hillert, J., Kallmann, B., Comi, G., & Filippi, M. (2002). Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *The Lancet Neurology*, 1 (8).
- National Multiple Sclerosis Society (2002). *Genetics: Multiple Sclerosis Basic Facts Series*. National Multiple Sclerosis Society EG 0750.
- Novotny, J. (2000). *Distance education in nursing*. NY: Springer Publishing Company.
- Oermann, M. H., & Gaberson, K. B. (1998). *Evaluation and testing in nursing education*. New York: Springer Publishing Company, Inc.
- O'neil, C. A., Fisher, C. A., & Newbold, S. K. (2004). *Developing an online course: Best practices for nurse educators*. Springer Publishing Company, New York.
- Ponsoby, A. L., Van-Der Mei, I., Dwyer, M. D., Blizzard, L., Taylor, B., Kemp, A., Simmons, R., & Kilpatrick, T. (2005). Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 293, 463-469.
- Sadovnick, A. D., Dircks, A., & Ebers, G. C. (1999). Genetic counseling in multiple sclerosis. *Clinical Genetics*, 56, 118-122.
- Sadovnick, A. D., Ebers, G. C., Dyment, D., Risch, N. J., and the Canadian Collaborative Study Group. (1996). Evidence for the genetic basis of multiple sclerosis. *Lancet*, 347, 1728-1730.
- Sadovnick, A. D., Baird, P. A., & Ward, R. H. (1988). Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genetics*, 29, 533-541.

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@mscare.org Página de internet <http://www.mscare.org> Federal ID # 22-3216416



Biografía

Aliza Ben-Zacharia, RN, CRRN, NSN, MSCN, ANP-BC

Aliza Ben-Zacharia, ANP-BC, es la Enfermera Especialista certificada por el consejo del Corinne Goldsmith Dickinson Center for Multiple Sclerosis de Mount Sinai Medical Center. Aliza es una enfermera especialista en atención primaria de adultos matriculada por la Academy of Nurse Practitioners y certificada como enfermera profesional de agudos por la ANCC. Antes de aceptar su puesto en el Centro, la Sra. Ben-Zacharia se desempeñó como Enfermera Especialista en Agudos en Medicina de la Rehabilitación, a cargo de la atención de pacientes internados con diversas condiciones médicas agudas, con énfasis en el área de la rehabilitación. A lo largo de su carrera, la Sra Ben-Zacharia ha sido una excelente educadora en muchos comités internos y externos, ha realizado trabajos especializados en el área de la EM y la rehabilitación, y ha publicado trabajos sobre Cuidados Paliativos en EM, los agentes que modifican la enfermedad, y la Sintomatología de la EM. Estuvo dentro del primer grupo de enfermeros que recibieron certificación para la Atención de la Esclerosis Múltiple en Enfermería. En la actualidad, la Sra. Ben-Zacharia está inscrita en un programa de doctorado en CWRU, siguiendo el camino formativo.

Linda Morgante, RN, MSN, CCRN, MSCN

Linda Morgante se ha desempeñado como enfermera especialista en EM desde 1986. Se unió a la Práctica de la Esclerosis Múltiple en el Mount Sinai Medical Center en marzo del 2004. Su función incluye la atención directa de los pacientes, la educación, asesoría, coordinación de los servicios para los pacientes y sus familias en Mount Sinai y Maimonides MS Care Center en Brooklyn. La Sra. Morgante recibió la prestigiosa Distinción a la Excelencia en la Atención de la EM en el Area de Enfermería “June Harper” de la International Organization of MS Nurses (IOMSN) (Organización Internacional de Enfermeros Especializados en EM). La Sra, Morgante es la Secretaria actual de dicha organización. Ha dado conferencias en todo los EEUU, Canadá, y Europa sobre la Enfermería en la Atención de la EM.

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@mscare.org Página de internet <http://www.mscare.org> Federal ID # 22-3216416



Glosario

Alelo – Uno de las formas alternativas posibles de un gen que, por lo general, se distingue de otros alelos por sus efectos fenotípicos.

Antígeno – Una sustancia o molécula que es reconocida por el sistema inmune.

Célula presentadora de antígeno – Una célula que presenta un antígeno con una molécula MHC sobre la superficie celular.

Enfermedad auto inmune – Condición en la cual el sistema inmune ataca por error los propios órganos y tejidos del organismo.

Cromosomas – Las estructuras del núcleo que contiene ADN, que transportan y transmiten información genética; cada cromosoma está formado por miles de genes.

Concordancia – Igualdad entre las características de ambos gemelos

Mellizos dizigóticos (DZ) – Mellizos que provienen de dos fertilizaciones separadas y casi simultáneas, cada uno tiene un óvulo y un espermatozoide. Tales mellizos comparten, en promedio, 50% de sus genes.

ADN – Molécula en forma de hélice que consiste de dos cadenas de nucleótidos que es el conductor principal de la información genética.

Gen – Unidad fundamental de la herencia.

Asesoría genética – Proceso de comunicación que se refiere a la ocurrencia o riesgo de padecer una enfermedad genética.

Genotipo – La combinación básica de genes de un organismo.

Haplotipo – Un conjunto de genes altamente ligados que se heredan juntos. En el sistema inmune, los alelos HLA sobre el cromosoma 6 son un haplotipo.

Antígeno Leucocito Humano (HLA) – Los genes HLA codifican proteínas integrales de la membrana, esenciales para la presentación del antígeno a las células inmunes, los linfocitos-T. Ciertos HLAs estuvieron asociados con ciertas enfermedades, por lo general, enfermedades autoinmunes.

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) – El complejo de genes del antígeno del leucocito humano (HLA) está sobre el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas MHC se encuentran en las superficies celulares y presentan el antígeno; las moléculas del antígeno MHC luego puede interactuar con un receptor de la célula T. El MHC es un conjunto de genes altamente polimórficos (genes HLA) importantes para la regulación de la respuesta inmune.

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@m scare.org Página de internet <http://www.m scare.org> Federal ID # 22-3216416



Multifactorial – Enfermedad que resulta de la interacción de muchos factores.

Árbol genealógico – Un método esquemático para la clasificación de datos genéticos.

Fenotipo – La expresión del gen o rasgo en un individuo.

Tasa de prevalencia – Proporción de una población afectada por una enfermedad en un momento específico.

Riesgo de recurrencia – La relación de la reaparición de una enfermedad en una población enferma después de una remisión.

Riesgo relativo – Relación de la frecuencia de una enfermedad en poblaciones expuestas y no expuestas a un factor particular.

*** Nota: Las definiciones del glosario provienen de la siguiente fuente:
Cummings, 2003; Gelehrter, Collins, & Ginsburg, 1998.

Consortium of MS Centers

718 Teaneck Road, Teaneck, NJ 07666

Tel: (201) 837-0727 Fax: (201) 837-9414

Email: info@mscare.org Página de internet <http://www.mscare.org> Federal ID # 22-3216416