

2.3. Alteración del imprinting

Error por el cual, en la línea germinal de los progenitores no se borra la marca de imprinting (impronta) que determina de qué progenitor procede el cromosoma 15. Este error hace que permanezca la impronta materna en un cromosoma transmitido por el padre, lo que implica que no se expresen genes de la región SPW. De este modo genes que deberían haberse activado, no lo hacen y permanecen silenciosos.

Cada individuo, en sus células reproductoras, debe borrar la impronta de sus padres y escribir la suya en función de su sexo. Así, si tomamos como ejemplo a una mujer, ésta tendrá un cromosoma 15 con impronta paterna, procedente del padre, y un cromosoma 15 con impronta materna, procedente de la madre, en todas las células de su organismo salvo en sus gametos (oocitos). Los gametos son células que tienen la mitad de cromosomas (23 en lugar de 46), por tanto sólo tendrán un cromosoma 15. Este cromosoma 15 deberá llevar únicamente una señal que haga referencia al sexo de esa persona (señal materna si es una mujer o señal paterna si es un hombre). Con esta señal se está indicando que una mujer transmite a su descendencia cromosomas “femeninos”, y un hombre cromosomas “masculinos”. Por este motivo, en la línea germinal, es necesario borrar la impronta del padre en las mujeres y la impronta de la madre en los hombres. Así todos los gametos producidos por una persona tendrán la misma impronta y estará haciendo referencia al sexo de esa persona. Un error de imprinting haría que un hombre transmitiera sus cromosomas con un imprinting materno.

El imprinting está relacionado con la metilación del ADN. Los genes metilados no se expresan. De este modo con la impronta se están inactivando genes, pero estos genes que se inactivan no son los mismos en el padre que en la madre, es lo que se llama expresión diferencial según el sexo. Cuando se altera el patrón de metilación por una mutación de imprinting, lo que está sucediendo es la inactivación de genes paternos en la región del SPW. El embrión interpreta que ha recibido los dos cromosomas de la madre, y esto conduce a la falta de expresión de genes paternos en los dos cromosomas 15.

Para concluir podemos decir que la mutación de imprinting lo que hace es fijar el epigenotipo (imprinting paterno o materno) del cromosoma en el cual ocurre esta mutación. Así si la mutación ocurre en un cromosoma paterno, éste continuará siéndolo de aquí en adelante aunque sea transmitido por el sexo opuesto. Ello implica que una mutación de imprinting pueda ser transmitida de forma silenciosa (no da lugar a las manifestaciones clínicas del SPW) a través de la línea germinal de un mismo sexo, pero se manifestaría (daría lugar a un SPW) en cuanto se transmitiera a través del sexo opuesto.

En la figura 4 se representa un árbol genealógico donde se muestra cómo se transmitiría una mutación de imprinting que sucediera en el cromosoma 15 materno de la abuela de los individuos afectados. La mutación se produce en la línea germinal de la abuela y por tanto ella no es afectada. Sin embargo, transmite a la descendencia un cromosoma 15 materno que no podrá cambiar su impronta. En sus hijos/as esta alteración del imprinting no tendrá ningún efecto (no manifestarán el síndrome), pero serán portadores silenciosos para las siguientes generaciones.

El riesgo de manifestarse el síndrome aparecerá en la tercera generación, pero solamente a partir de los hombres (hijos varones), las mujeres seguirán siendo portadoras silenciosas y no tendrán una descendencia afectada. El riesgo de que los hombres de esta segunda generación tuvieran hijos/as afectados sería teóricamente del 50%, uno de cada dos hijos/as podría presentar el síndrome.

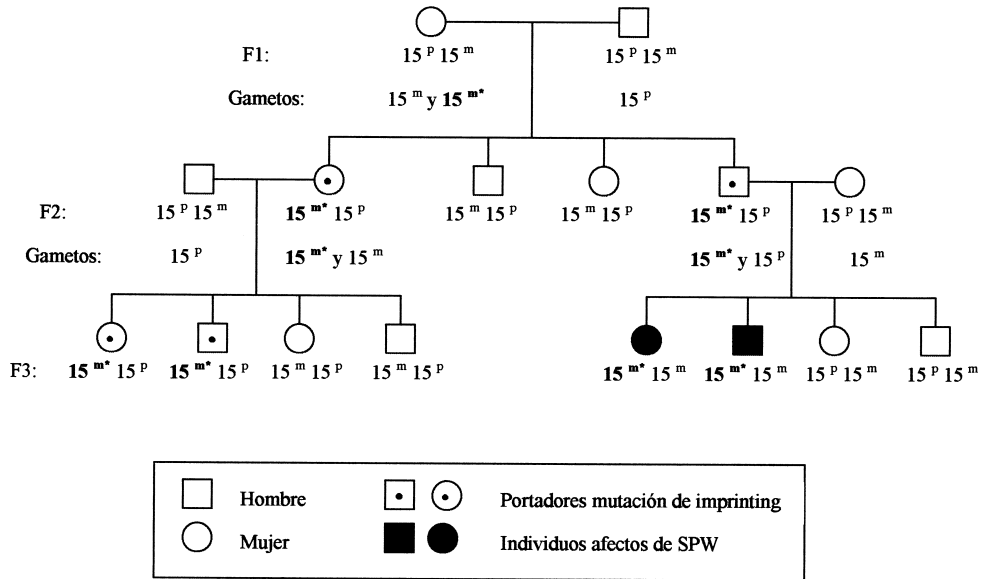


Fig. 4. Pedigrí de la transmisión de una mutación de imprinting en el cromosoma 15 materno que ocurre en la línea germinal de la generación F1.

3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico molecular se lleva a cabo a partir de sangre periférica del individuo con sospecha clínica y de sus padres. A partir de esta muestra de sangre se hacen una serie de tratamientos que consisten en: a) realizar un cultivo celular para observar los cromosomas y hacer el estudio citogenético, y b) extracción de ADN para el análisis molecular.

Una vez hecho este procesamiento inicial ya se pueden aplicar las diferentes técnicas de estudio con objeto de valorar si existe alguna alteración genética. El tiempo que puede transcurrir hasta la obtención de los resultados finales del estudio molecular oscila entre uno y tres meses, tiempo que viene determinado por las técnicas que deban aplicarse hasta conseguir un diagnóstico correcto.