

# Implicaciones de los resultados de un Estudio Genético en la ELA

## **Dr. Alberto García Redondo**

Investigador principal  
Laboratorio de enfermedades raras y neuromusculares  
Unidad de ELA  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avda. Córdoba s/n  
28041 Madrid

Tlf.: 91 779 2784  
Correo electrónico: [mito@h12o.es](mailto:mito@h12o.es)

En general los resultados de un estudio genético se deben tomar como un dato que podría correlacionarse con la aparición de una característica externa en la persona (como puede ser la altura, el color de los ojos o el desarrollo de una enfermedad), pero esto no ocurre en el 100% de los casos. Es decir, no siempre que se tiene una característica de tipo genético, se puede asegurar por completo que finalmente la persona va a tener cierta altura, cierto color de ojos o va a presentar los síntomas relacionados con una u otra patología.

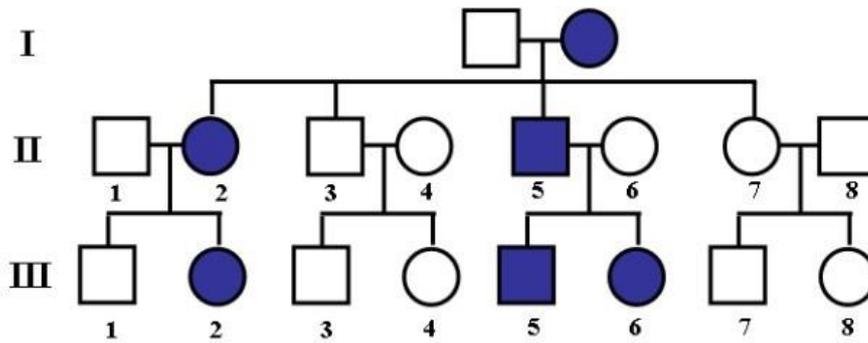
También se debe tener en cuenta que esta información, además de ser propia de la persona, implica a las personas emparentadas directa e indirectamente con ella. Por lo tanto, la información se deberá gestionar teniendo en cuenta esta característica, pues si un familiar desea conocer los resultados de un estudio genético y otro familiar directo con el anterior no (un hermano, un padre o un hijo) se deberá primar la privacidad de la persona que desea no conocer esta información sobre todo lo demás, cuidando en todo momento que se proceda de forma correcta y respetuosa en este sentido.

Por otro lado, el conocimiento del resultado de un estudio genético puede estar relacionado con algún tipo de intervención médica, tanto si es de tipo farmacológico, como si se relaciona con la progresión de la enfermedad o con diferentes tipologías de la misma, o como si estuviera relacionado con algún tipo de intervención médica, entre las que incluiríamos las quirúrgicas, asistencias de todo tipo y, por supuesto, la fecundación in vitro (bien sea realizando diagnóstico preimplantacional o no). En este caso, la decisión del médico responsable, siguiendo el código deontológico será la de primar sobre todo la salud de los individuos implicados.

## **Familia con perfil autosómico dominante**

La herencia autosómica y dominante se produce cuando aparecen personas con la característica en estudio en todas las generaciones dentro de una familia y en ambos sexos. Además, la transmisión de dicho carácter se debe producir tanto de varón a varón como de varón a hembra y viceversa (no se produce ningún tipo de selección por sexos en ninguna generación).

Un árbol genealógico típico de herencia de este tipo es el siguiente:



Los círculos representan a los miembros femeninos, mientras que los cuadrados representan a los miembros masculinos. Además, los que se encuentran rellenos representan aquellos miembros de la familia que poseen la característica en estudio.

Esto significa que, aquellas personas que posean una característica genética que se relacione con la característica en estudio y sigan este tipo de herencia (por ejemplo, el color del pelo oscuro) tendrán su descendencia, al menos en el 50% de los casos, con la misma característica genética, que primará sobre la que porte su pareja, pues es dominante.

Si un estudio genético relaciona algún tipo de extrañeza o anomalía genética (llamadas comúnmente mutaciones pues no aparecen en la población en general) con el desarrollo de una enfermedad y, además, la herencia de esta característica es de tipo autosómico dominante, esto quiere decir que el 50% de la descendencia que tiene la persona que posee la enfermedad será susceptible de desarrollarla también, pero en el otro 50% no ocurrirá.

## Herencia en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Por lo general, en la mayor parte de las familias en que aparecen varios casos de ELA en familiares emparentados en primer o segundo grado (ELA familiar) la herencia es de tipo autosómico y dominante.

En la actualidad existen varios genes relacionados con el desarrollo de esta patología, pero aún no se conocen en todos los casos, y tan sólo se pueden encontrar relaciones diagnósticas desde el punto de vista genético con la enfermedad en aproximadamente un 65-70% de los casos de ELA familiar.

Los genes directamente relacionados con la ELA familiar más habitualmente extendidos en todas las poblaciones del mundo (con escasos tipos de peculiaridades geográficas) son: *C9orf72*; *SOD1*; *TARDBP* y *FUS-TLS*.

Podemos generalizar que en todos estos casos la herencia es de tipo autosómico y dominante, si bien existen algunas excepciones. Pero hay algunas preguntas que son difíciles de responder al intentar generalizar pues, como siempre, cada caso es muy particular. De todos modos, intentemos responderlas:

## ¿Siempre que se porte una característica de tipo genético relacionada con el desarrollo de la ELA, la enfermedad aparecerá a lo largo de la vida?

Este concepto ha sido ampliamente estudiado y, efectivamente, la respuesta habitual a esta pregunta es SÍ. Pero existe un factor que en la ciencia de la herencia llamamos penetrancia, que relaciona de forma directa la presencia de una mutación con la aparición de la enfermedad dentro de cada familia.

Si la penetrancia es del 100%, la respuesta a nuestra pregunta es un SI rotundo. Pero si la penetrancia es menor, por ejemplo, de un 80%, esto significa que no todos los miembros de la familia que porten la mutación desarrollarán la enfermedad, y que su aparición está relacionada con otros factores de tipo medioambiental e incluso genético. (El cálculo de este factor es independiente en cada familia, y en algunas no se puede realizar pues no hay suficiente información y conocimiento de los miembros de la familia menos cercanos).

## ¿La enfermedad siempre aparece del mismo modo en cada individuo afecto de una familia?

La respuesta a esta pregunta la conocen en muchos casos los miembros de familias extensas en que han sido previamente diagnosticados varios familiares, sobre todo si son de primer grado. Y la respuesta es NO. Dentro de la misma familia, los primeros síntomas de ELA pueden aparecer a diferentes edades y en distintas áreas musculares (partes del cuerpo).

Por ejemplo, un hombre puede experimentar los primeros síntomas espinales (caídas) en la década de sus 40 años de vida, mientras que su hermana podría no padecer una enfermedad de tipo bulbar (problemas al hablar) hasta la década de sus 60 años. Ambos han portado el mismo error genético durante toda su vida, pero la enfermedad se ha tomado tiempos diferentes para aparecer. Esto nos vuelve a confirmar que existen otros factores que influyen también en el momento de aparición de la enfermedad.

### Implicaciones familiares

Por otro lado, como ya se ha comentado, existe la posibilidad de que una persona de la familia desee conocer su carga genética en relación con la enfermedad y, además de las dificultades sobre el resultado que ya hemos comentado, existen otras relacionadas con la implicación directa que el conocimiento de estos resultados pueda tener sobre nuestros familiares.

Un ejemplo muy evidente podría ser el siguiente:

*En una familia el miembro afecto ha sido un abuelo, y a él se le realizó un estudio genético confirmativo (es decir, se ha pasado la primera barrera relacionada con el desconocimiento de la causa genética de la enfermedad, que sólo se puede averiguar en el 65-70% de los casos como se ha comentado anteriormente).*

*Uno de los nietos mayores de edad desea realizarse el estudio genético, por diferentes causas, entre las que podrían encontrarse el deseo de tener descendencia y las decisiones derivadas de la realización del estudio.*

*En este caso se deberá tener muy en cuenta que el resultado de la prueba va a ser decisivo en la vida de su padre (pues en nuestro ejemplo el abuelo era abuelo paterno) puesto que, en caso de ser positivo el resultado del estudio, el padre también deberá ser positivo, y por tanto susceptible de desarrollar la patología.*

En relación con las implicaciones familiares, un hecho muy temido desde el punto de vista emocional es la transmisión de la enfermedad como ya venimos comentando.

Una de las opciones que se pueden considerar es evitar tener hijos, si bien siempre se debe tener en cuenta que la persona que nazca, en caso de desarrollar la enfermedad, lo haría en la vida adulta.

## **¿Existe algún modo de prevenir la transmisión de la ELA al recién nacido?**

Las opciones que existen son también muy variadas, y dependen de la situación personal y del entorno familiar.

En aquellos casos de familias en que la causa genética de la ELA es conocida, es posible la realización de un diagnóstico genético preimplantacional (DGP)...

¿Qué significa esto y qué implicaciones tiene?

En primer lugar, debemos insistir en que sólo se puede realizar si la causa genética es perfectamente conocida y bien demostrada.

En segundo lugar, debemos tener en cuenta que en España su realización debe ser llevada a cabo por servicios médicos privados, apoyados por laboratorios de diagnóstico genético de muy alta calidad.

En tercer lugar, es importante señalar la dificultad que deriva de la implantación de embriones (fecundación *in vitro*) bien conocida hoy día por la mayor parte de la población y cuyo éxito es complicado y requiere de periodos de tratamiento hormonal previos que dilatan el proceso en el tiempo.

La explicación sencilla de cómo se realiza el diagnóstico preimplantacional es la siguiente: se utilizan células sexuales del padre (espermatozoides) y células sexuales de la madre (óvulos) y se fecundan *in vitro* (en el laboratorio). Una vez fecundados varios óvulos por los espermatozoides por separado, se deja el embrión crecer en sus primeras fases, e inmediatamente (tras el transcurso de tan sólo tres días de desarrollo) se separa una de las células del proto embrión (formado por aproximadamente 8 células en este momento, sería aproximadamente una bolita del diámetro de un cabello muy fino) en formación y se analiza genéticamente. Derivado de los resultados de este estudio

genético, tan sólo se implantarán en el útero materno aquellos embriones que hayan resultado negativos (o normales) en el estudio genético realizado.

Pero ¿es necesario que el padre o la madre conozcan sus resultados genéticos para la realización del diagnóstico preimplantacional? La respuesta a esta pregunta es NO, y vamos a intentar comprender cómo se lleva a cabo, puesto que en este caso se consigue que el estudio sea ciego y que, ni siquiera el técnico genetista que realiza el estudio conozca la carga genética procedente de los padres. Esta técnica se llama diagnóstico preimplantacional exclusivo.

Existen marcadores genéticos que se pueden estudiar a lo largo y ancho de todo el genoma humano (son como banderitas que se encuentran siempre en la misma posición del genoma, pero que son de diferente color en cada persona). Es sencillo encontrar marcadores alrededor de los genes que dan lugar a la ELA (*C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* o *FUS-TLS*).

Lo que se hace es estudiar estos marcadores en la familia. Por aclarar esta explicación, vamos a suponer que un hombre padece ELA (la tuvo también su padre, su abuelo paterno y una hermana de su padre según los recuerdos familiares) y es diagnosticado con una mutación en el gen *SOD1*. Su hijo quiere ser padre, y decide junto a su mujer realizar diagnóstico preimplantacional exclusivo (doblemente ciego). Lo que se realiza es el estudio de los marcadores alrededor del gen correspondiente (*SOD1*) en los padres de ambos padres y en ellos mismos (es decir, en nuestro caso, en el individuo afecto en que se descubrió la causa genética, en su esposa, en su hijo, y también en la esposa de su hijo y en los padres de ésta).

Una vez conocidos los marcadores en cada miembro incluido en el estudio, estos se pueden estudiar en los embriones que se fertilicen *in vitro*, y se seleccionarán tan sólo aquellos embriones que porten, procedentes de su padre, los marcadores que proceden de la abuela, y no los del abuelo. Con esto nos aseguramos de la selección embrionaria, y nadie de los participantes del estudio sabrá si el padre posee la mutación o no.

Por último, una consideración importante a tener en cuenta es que, si se decide realizar diagnóstico preimplantacional exclusivo, cabe la posibilidad de que se esté llevando a cabo la técnica del diagnóstico prenatal innecesariamente.

Finalmente, y a modo orientativo, se incluye una tabla en la que se pueden comparar las distintas opciones que existen a la hora de tener descendencia y las respuestas a las preguntas lógicas que una persona puede tener en este caso.

OPCIONES	¿Es necesario saber cuál es gen causante de la enfermedad en la familia?	¿Es necesario conocer si soy portador?	¿Cuánto costaría?	¿Existe un límite de edad?	¿La descendencia se considera biológica?	¿Cuánto tiempo puede suponer?
<u>Diagnóstico genético preimplantacional</u>	SI	SI*	Aprox. 15.000 €	< 40 años	SI	Puede ser muy largo y depende del coste y tratamiento
<u>Diagnóstico prenatal</u>	SI	Posiblemente	Gratis	NO	SI	Depende del laboratorio (puede llevar días)
<u>Donación de gametos</u>	NO	NO	Aproximadamente 10.000 € para la Fecundación in vitro Y otros 2.000 € para cada inseminación	<40 años	NO	Puede ser muy largo y depende del coste y tratamiento
<u>Adopción</u>	NO	NO	Variable	>18 años	NO	Como mínimo 6 meses

\* Existe la posibilidad de diagnóstico genético preimplantacional exclusivo, pero esto puede encarecer mucho el proceso.