

Genética y dianas terapéuticas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías relacionadas

Francesc Palau

Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC

Las neuropatías hereditarias constituyen uno de los grupos de enfermedades genéticas más prevalentes en los seres humanos. A lo largo de las tres últimas décadas se ha venido utilizando una clasificación en función de los componentes lesionados del sistema nervioso periférico. Esta clasificación está en pleno cambio merced a los nuevos conocimientos que la moderna genética molecular va aportando, no sólo para ordenar los distintos tipos según los modos de herencia y los genes involucrados, sino también ofreciendo nuevas técnicas diagnósticas y la posibilidad de un consejo genético orientado, así como la creación de modelos animales de gran utilidad para investigar sobre nuevas herramientas terapéuticas.

Las neuropatías periféricas se clasifican en neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (NSMH), neuropatías motoras hereditarias (NMH), neuropatías sensitivas hereditarias (NSH) y neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias (NSAH). Las formas más comunes son las NSMH, conocidas también como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y otras neuropatías relacionadas. La enfermedad CMT se caracteriza por una atrofia de la musculatura distal de los miembros, fundamentalmente inferiores, con pérdida de los reflejos miotáticos u osteotendinosos y una gravedad muy variable en función del gen afectado y del tipo de herencia. La determinación de loci génicos mediante análisis de ligamiento y el aislamiento de genes que

se expresan en la mielina periférica o en los axones ha permitido la división de las distintas formas clínicas y electrofisiológicas de NSMH con criterios genéticos. Hoy se han descrito 22 genes y más de 30 regiones cromosómicas asociados a neuropatías periféricas. La forma más frecuente, que afecta al 60-70% de los pacientes, es la que está asociada a una duplicación de 1,5 megabases en el brazo corto del cromosoma 17. Es la forma conocida como CMT1A. La delección o pérdida de la misma región es la mutación más frecuente de la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (NHPP). El estudio de los genes, su expresión y su función celular en las células de la mielina de los nervios y en los axones de las neuronas, ha permitido conocer proteínas fundamentales del sistema nervioso periférico incluyendo proteínas estructurales de la mielina, proteína de uniones *gap*, factores de transcripción, componentes del citoesqueleto, proteínas involucradas en el crecimiento y diferenciación celular, receptores para factores neurotróficos, enzimas, motores moleculares de los microtúbulos y proteínas que participan en la estructura funcional de las mitocondrias, los orgánulos que producen la molécula energética de las células llamada ATP. En esta revisión se pretende hacer una puesta al día de las investigaciones genéticas de la neuropatías periféricas, los genes que se han definido, la patología molecular de los mismos y la fisiología celular de las proteínas correspondientes, su aplicación en el diagnóstico clínico y en el consejo genético y, finalmente, los aspectos terapéuticos, destacando el desarrollo de animales transgénicos como modelos para el ensayo de nuevas formas de tratamiento.