

Las enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff



INDICE

La enfermedad de Tay-Sachs	3
Desarrollo y variantes	4
Diagnóstico y tratamiento	6
La genética en Tay-Sachs	7
Historia y prevalencia	9
La enfermedad de Sandhoff	12
Glosario de términos	14
Bibliografía	18

La enfermedad de Tay-Sachs

La enfermedad de Tay-Sachs o Gangliosidosis GM2, es una enfermedad de herencia genética que afecta al sistema nervioso central, causada por la ausencia de una enzima esencial llamada **beta-hexosaminidasa**. La principal función de esta enzima que se encuentra en los lisosomas (orgánulos que degradan moléculas grandes para reciclarlas para la célula) es descomponer los residuos tóxicos que la actividad cerebral va dejando. Al no realizarse esa tarea de limpieza, esos residuos se acumulan en forma de **gangliósidos**, un tipo de esfingolípido que al acumularse provoca el deterioro del **sistema nervioso central** (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), causando un daño irreversible en las células que deriva en desórdenes neurológicos progresivos.

Por tanto un paciente de Tay-Sachs tiene dos problemas principales: que carece o no produce la suficiente cantidad de la enzima hexosaminidasa y que poco a poco va acumulando muchas toxinas del tipo GM2. La hexosaminidasa se crea fuera de la célula para ser absorbida posteriormente por la célula. Cuando el gen que desencadena la enfermedad tiene una mutación, la célula no reconoce a la enzima y los controles de calidad internos de la célula no permiten a la enzima mutada ser absorbida. El principal trabajo de la hexosaminidasa es descomponer ese sustrato tóxico en partículas lo suficientemente pequeñas para que la célula pueda absorberlo y reciclarlo dentro un área de depósito de la célula, **el aparato lisosomal**. Pero al acumularse en forma de GM2 adopta una forma demasiado grande para que la célula pueda absorberlo y descomponerlo dentro del lisosoma. Conforme las toxinas se van amontonando, las zonas donde se deposita se empiezan a hinchar y es esa inflamación la que provoca que las células empiecen a tener fallos y finalmente mueran. Distintos tipos de enzimas y toxinas se crean en diferentes partes del cuerpo. La hexosaminidasa y los gangliósidos GM2 se crean en las células cerebrales; esta es la razón por la cual Tay-Sachs es una **condición neurológica**.

La enfermedad de Tay-Sachs está englobada dentro de las **Gangliosidosis GM2**, que es un tipo de Lipidosis. Se han descrito mutaciones en tres genes distintos que pueden producir Glangliosidosis GM2: la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Sandhoff y la deficiencia del activador GM2.

Estas enfermedades denominadas **enfermedades de depósito lisosomal**, pertenecen al grupo de las **enfermedades metabólicas congénitas**, de las que se conocen en torno a 70 enfermedades que se caracterizan por la deficiencia de una enzima vital. No todas estas enfermedades afectan al cerebro, pero muchas de ellas, como Tay-Sachs y Sandhoff sí lo hacen, al igual que la enfermedad de Canavan o Gangliosidosis GM1. Algunas otras son la enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, la enfermedad de Alfa-Manosidosis, o las Mucopolisacaridosis como la enfermedad de Hunter o el síndrome de Sanfilippo o numerosas leucodistrofias. La esperanza de vida en estas enfermedades oscila entre la primera infancia y la adolescencia.

Desarrollo y formas clínicas

La enfermedad de Tay-Sachs desarrolla los mismos síntomas pero se manifiesta de distintas formas según cada paciente y según la mutación heredada. Su progresión está directamente relacionada con la cantidad de hexosaminidasa que tiene la persona afectada. Cuanta menos hexosaminidasa tiene una persona, más rápida es la acumulación de gangliosidos y más severo el daño cerebral. Por esta razón está clasificada en tres formas clínicas: la variante del lactante, infantil, precoz o aguda; la juvenil o subaguda; y la de desarrollo tardío o crónica.

La variante de gangliosidosis GM2 más frecuente es la enfermedad de Tay-Sachs **infantil** que se produce por mutaciones en uno de los componentes de la hexosaminidasa (en concreto en la subunidad alfa que produce ausencia de hexosaminidasa A). En la enfermedad de Tay-Sachs se da también la **variante B1**, generalmente de formas más tardías, en la cual la mutación específica produce una enzima mutante que aunque es igual a la natural, no realiza actividad catalítica frente al gangliósido GM2.

Tay-Sachs infantil

La forma infantil es la **forma clásica** y más agresiva de la enfermedad. Los niños afectados generalmente **no tienen hexosaminidasa** y el proceso de destrucción cerebral empieza en la mayoría de los casos durante el embarazo. Los bebés parecen sanos al nacer pero los síntomas pueden empezar a manifestarse en torno a los **3 y 6 meses** de edad. Es entonces cuando el desarrollo normal parece ralentizarse y pueden observarse problemas en la visión del bebé (reducción del contacto ocular y del enfoque visual) e hiperacusia (aumento del sentido del oído con respuesta de sobresalto aumentada a ciertos estímulos auditivos-clonias audiógenas-). Un síntoma muy típico a través del cual se diagnostica la enfermedad es una mancha de color rojo-cereza en la mácula, cerca del nervio óptico, que se puede detectar con un simple control oftalmológico.

Gradualmente se va manifestando una pérdida de las capacidades psicomotoras y la aparición de hipotonía progresiva, que consiste en un bajo tono muscular que se va acentuando con una debilidad generalizada. Con el tiempo los bebés son incapaces de rodar, gatear, sentarse, agarrar objetos o tener control cefálico. Otros síntomas que van apareciendo son la progresiva incapacidad para tragar y el aumento de las dificultades para respirar, espasticidad y rigidez de miembros.

A partir de los dos años la mayoría de los niños con la forma infantil ha desarrollado tetraplejía espástica, crisis epilépticas y convulsiones cada vez más recurrentes, pierden la movilidad muscular, la visión, la conexión con el entorno y la mayoría de sus funciones mentales. En muchas ocasiones se desarrolla un

tamaño craneal mayor sin que exista hidrocefalia (la macrocefalia que aparece en las formas precoces se debe a megalencefalia, que es el aumento anormal del tamaño y volumen del cerebro debido a la acumulación de gangliósidos). En torno a la edad de 2 años, el sistema nervioso está tan dañado que las posibilidades de supervivencia son nulas incluso con los mejores cuidados paliativos. Los niños con la forma infantil mueren durante su infancia, normalmente entre los 2 y los 4 años, generalmente por aspiración o neumonía, aunque algunos pueden llegar a vivir un poco más.

Tay-Sachs juvenil

Los niños afectados con la forma juvenil nacen con una **baja producción de hexosaminidasa**, que va decayendo en los primeros años. Generalmente desarrollan síntomas entre los **2 y los 5 años** (entre los autores especializados no hay consenso en el inicio de esta forma que algunos sitúan entre los 1 y 10 años y otros entre los 1 y 18 años), en la mayoría de los casos similares a los descritos en la forma infantil. A pesar de que el desarrollo de la enfermedad es más lento, las etapas finales no suelen pasar de la adolescencia, en torno a los 20 años, aunque muchas formas juveniles no llegan a los 6 o 10 años de edad. Cuando los síntomas empiezan a manifestarse después de los 5 años, pueden ser mucho más suaves que los que se presentan en formas más tempranas y la esperanza de vida puede alargarse hasta la adolescencia.

Los primeros síntomas suelen ser ataxia, un trastorno caracterizado por la disminución de la capacidad generalizada para coordinar los movimientos, marcha inestable, atrofia muscular (debilidad), disartria (dificultad para hablar) y en general movimientos anormales e involuntarios como la distonía o mioclonías. El deterioro del habla suele ser más rápido que el de la marcha, se produce incontinencia de esfínteres y la pérdida de visión es más tardía no observándose la mancha rojo-cereza en la mácula del ojo. También suelen presentar disfagia (dificultad para tragar), signos piramidales (afectación de la vía motora encargada de los movimientos voluntarios) y trastornos del sueño. Gradualmente los niños con la forma juvenil se van deteriorando, perdiendo sus habilidades para caminar, comer y comunicarse. Desarrollan tendencia a infecciones respiratorias y frecuentemente neumonía. También van apareciendo focos epilépticos, crisis y convulsiones.

La supervivencia en esta forma es muy variable. Existen niños que presentan un curso muy agresivo y mueren en torno a 2-4 años después de su diagnóstico, aunque la mayoría de los casos no llegan a superar la primera década de vida. Algunos otros con desarrollo adolescente suelen llegar a las dos décadas.

Desarrollo tardío de Tay-Sachs

El abanico de posibilidades de síntomas y momento de su aparición es muy amplio en la **forma adulta**. Generalmente se suele presentar en la adolescencia

con disartria, ataxia, temblores e hipotonía, aunque también pueden aparecer algunos signos en la niñez o no presentarse ningún síntoma hasta la vida adulta. Los calambres y espasmos musculares, sobre todo en miembros inferiores por la noche, son síntomas habituales. No todos los síntomas se presentan por igual en todas las personas afectadas por la enfermedad, sin embargo la debilidad en los músculos proximales es un denominador común. Algunos ejemplos de debilidad en músculos proximales son dificultad en levantarse al estar sentado, problemas en levantarse de la cama o problemas de equilibrio al vestirse. También se suelen presentar síntomas como depresión o episodios psicóticos en aproximadamente el 30% de los casos.

Diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico

La enfermedad de Tay-Sachs se diagnostica realizando un análisis bioquímico de los **niveles de hexosaminidasa** en una muestra de sangre del niño que presenta alguna sintomatología. Los niños afectados mostrarán una ausencia total o muy bajos niveles de la enzima en sangre. Es recomendable realizar un análisis genético para confirmar la enfermedad e identificar las **mutaciones** en el gen HEX-A que causan la deficiencia.

Los portadores de la enfermedad, los padres, pueden hacer un análisis para medir su nivel de hexosaminidasa en sangre, o para buscar las mutaciones en el ADN. Es recomendable hacer este último, para hacerlo extensivo al grupo familiar y buscar otros posibles portadores de la enfermedad para poder acceder a consejo genético.

Tratamiento

A pesar de diversos ensayos clínicos desarrollados con algunos fármacos y de las investigaciones en curso, actualmente **no existe ninguna cura** para la enfermedad de Tay-Sachs ni otras enfermedades asociadas. Los niños afectados por estas enfermedades no tienen ninguna esperanza a menos que recaudemos fondos para ayudar en el avance de las investigaciones que ya están encaminadas hacia una terapia génica.

Una cura para Tay-Sachs significaría también una cura para más de 70 enfermedades de depósito lisosomal así como para otras condiciones neurológicas tales como el Parkinson, el Alzheimer o la esclerosis múltiple.

Terapias, equipamiento y cuidados sintomáticos

Los niños con la enfermedad de Tay-Sachs reciben **terapias** y cuidados paliativos comunes a otras enfermedades degenerativas o neuromusculares. La estimulación temprana, fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, terapia de deglución, fisioterapia respiratoria, hidroterapia, estimulación musical, entre otras, juegan un papel clave en la gestión del bienestar y ayudan a mantener al niño afectado en mejores condiciones de salud y confort.

Existe **equipamiento ortopédico** a medida que se puede aplicar en función de los síntomas que el niño va desarrollando. Algunos elementos interesantes para el bienestar del niño son:

- Férulas rígidas para miembros inferiores para ayudar a una progresión más lenta de la pérdida de movilidad.
- Férulas blandas para favorecer la conservación de buen posicionamiento.
- Muñequeras y férulas de mano.
- Chalecos para ayudar a la postura del tronco.
- Sillas posturales y de ruedas.
- Bipedestador.
- Inmovilizadores de rodilla para una bipedestación correcta.

Los **cuidados paliativos** entrarán en juego cuando el avance de la enfermedad deteriore ciertas condiciones básicas del niño, para aliviar el desarrollo de los síntomas. Es de especial importancia cuidar el sistema respiratorio y digestivo, pues suelen deteriorarse en un punto medio de avance de la enfermedad. La mayoría de los pacientes requerirán la utilización de una sonda nasogástrica o la realización de una gastrostomía para alimentarse adecuadamente y de cuidados respiratorios con aerosoles, oxigenoterapia y terapia respiratoria para gestionar las secreciones típicas de la enfermedad.

Conforme empiezan a aparecer síntomas de crisis epilépticas, convulsiones, espasticidad, rigidez muscular, problemas de salivación, entre otras cosas, el niño será medicado con un cóctel que generalmente irá en aumento. Algunos de los medicamentos que más suelen utilizarse son el baclofeno para controlar la rigidez muscular y la espasticidad, y antiepilépticos (levetiracetam, ácido valproico, zonisamida o benzodiacepinas) para controlar las crisis. No es fácil medicar estos síntomas, por lo que los especialistas en ocasiones suelen probar diferentes principios o combinaciones hasta que se consiguen estabilizar los síntomas, lo cual no siempre se logra, o se logra por cortos períodos. Un seguimiento médico estrecho por parte de neurología, gastroenterología y neuro-ortopedia, entre otras especialidades, es esencial para supervisar el avance de la enfermedad y el bienestar del niño.

El **apoyo al entorno** del niño y a las familias afectadas es un aspecto crítico que requiere la intervención de un equipo multidisciplinario, tanto desde el hospital como desde la comunidad, que apoye a la familia en diversos aspectos sociales, psicológicos e incluso burocráticos. Esta es otra cara de la enfermedad que

excede a los aspectos netamente médicos que afectan al niño y que no siempre está bien planteada para muchas familias.

La genética en Tay-Sachs

El **gen** es la unidad física y funcional de la herencia que se pasa a lo largo de las generaciones. Los genes que nos componen y caracterizan están compuestos por el ADN que contiene la información necesaria para elaborar las proteínas. Las proteínas son las principales biomoléculas que poseen todas las funciones necesarias para la vida y los fundamentos para la morfología y funcionalidad específica de cada célula, que componen redes funcionales, tejidos, órganos y el organismo vivo en su conjunto. Cada gen tiene una localización específica en un determinado cromosoma, y el conjunto de todos los genes contenidos en todos los cromosomas es el genoma.

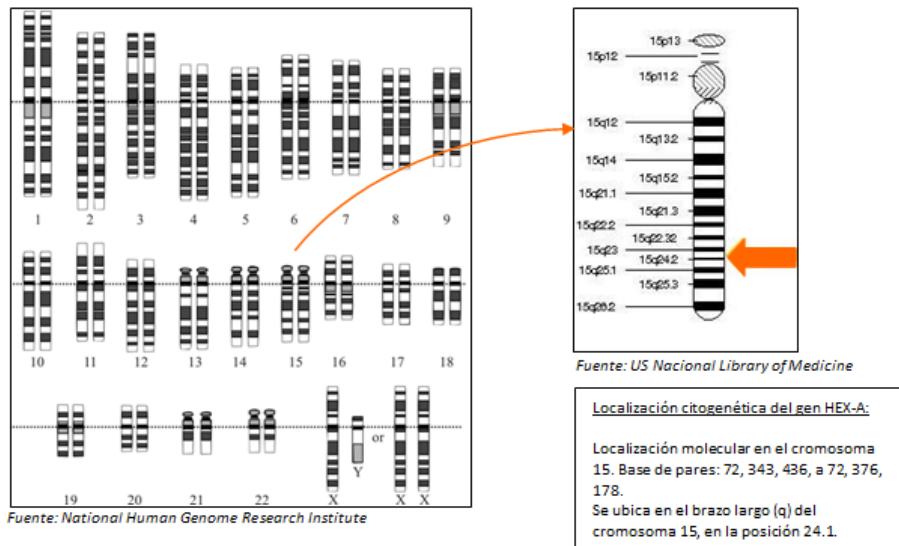
El **genoma** es lo que distingue a las especies entre sí. El genoma humano (genoma del *homo sapiens*) se transcribe en la secuencia de ADN que está contenida en los cromosomas que se ordenan formando un cariotipo. El cariotipo de la especie humana tiene 23 pares de cromosomas distintos. Las células de nuestro organismo poseen en su núcleo un total de 46 cromosomas que se dividen en 22 procedentes de cada progenitor más un par de cromosomas sexuales que determinan el sexo del individuo (cromosoma X de la madre y cromosoma X ó Y del padre).

Las **enfermedades genéticas** pueden estar causadas por la mutación de uno o varios genes o por alteraciones cromosómicas. Una mutación es una expresión anómala permanente presentada en la secuencia del ADN de un gen. Al alterarse el código genético se producen cambios en el genotipo del organismo que la padece y al ser permanente se puede transmitir a la descendencia. Cuando se da una mutación hay cuatro posibilidades: que no suceda nada porque la mutación no impacta en la funcionalidad o estructura del ADN; que se produzca una evolución positiva para la especie; o que se produzca un daño visible bien por que la mutación dé lugar a una nueva proteína que es dañina, o bien porque se produzca una insuficiencia de algún elemento esencial.

El **gen responsable** de la enfermedad que regula la beta-hexosaminidasa A, **HEX-A**, está en el brazo largo del cromosoma 15 (15q23-q24). Una mutación en este gen causa la enfermedad de Tay-Sachs por insuficiencia de hexosaminidasa. El gen HEX-A contiene las instrucciones para hacer parte de la enzima beta-hexosaminidasa A, un alfa-polipéptido que tiene un papel crítico en el cerebro. Esta enzima está localizada dentro de los lisosomas, que son estructuras que forman parte de las células encargadas de descomponer las sustancias tóxicas y por tanto tienen cualidades similares a las de un centro de reciclaje. Dentro de los lisosomas, la beta-hexosaminidasa A ayuda a descomponer una sustancia grasa llamada gangliosidósido GM2.

Cuando el gen HEX-A está mutado, se genera una interrupción de la actividad enzimática que tiene como resultado una acumulación de toxinas, particularmente en las neuronas del cerebro. El daño progresivo de esa acumulación deriva en la destrucción de esas neuronas que causan los síntomas de la enfermedad.

Representación gráfica del cariotipo Localización del gen HEX-A



Historia y prevalencia

La enfermedad toma su nombre de los médicos que investigaron su origen y desarrollo. **Warren Tay** (1843-1927), un oftalmólogo británico que en 1881 describió un paciente con unas manchas de color rojo-cereza en la retina de sus ojos, uno de los síntomas clave para su diagnóstico. También toma el nombre de **Bernard Sachs** (1858-1944), un neurólogo de Nueva York, cuyo trabajo dio las primeras descripciones sobre los cambios celulares durante la enfermedad y reconoció el origen familiar de los desórdenes y su procedencia y etnias.

En el año 1969 el Dr. Shirato Okada y el Dr. John S. O'Brien publicaron el descubrimiento de la falta de beta-hexosaminidasa A en la enfermedad. El gen que causa la enfermedad fue identificado a finales de la década de 1980 y a mediados de la década de 1990 ya había identificadas más de 75 mutaciones de ese gen. Actualmente hay casi 200 mutaciones reportadas por todo tipo de grupos étnicos.

Origen y prevalencia

Algunos desórdenes genéticos tienen su origen en individuos cuyos ancestros pertenecen a ciertas comunidades étnicas. Este es el caso de la enfermedad de

Tay-Sachs cuyo origen se halla en la población de ascendencia judía Ashkenazi. Esto no significa que la enfermedad se dé solo en esa etnia: hoy en día puede afectar a cualquier comunidad.

Hace muchísimos años las comunidades judías eran pequeñas y solían estar aisladas de grandes centros urbanos, por lo que los matrimonios entre sus miembros se daban con cierta frecuencia. Esto implica que un pequeño número de individuos a lo largo de muchas generaciones desarrollaron ciertas anomalías en su ADN, que se han seguido pasando a pesar de que esas comunidades ya no sean aisladas y cerradas como antes. Esta es la razón por la que muchos grupos étnicos desarrollan enfermedades genéticas que tienen un porcentaje de prevalencia mayor entre ellos que entre el resto de la población.

Calificada como la más grave de las lipidosis, la enfermedad de Tay-Sachs ocurre con mayor frecuencia en los descendientes de origen judío Ashkenazi (Europa central y del este). Estando estimada la prevalencia en la población general en 1 cada 360.000 nacimientos, entre los judíos Ashkenazi se eleva a 1 por cada 27 nacimientos. Otras poblaciones localizadas de alto riesgo son comunidades franco-canadienses de la zona de Québec, la población Cajún de Luisiana, en el sur de los Estados Unidos y la población de origen irlandés emigrada a Estados Unidos.

Para la población general hay estudios que han demostrado que existe la posibilidad de que 1 de cada 250 personas sea portadora (no afectada) de la enfermedad.

Cuadro: Prevalencia de heterocigotos y estimación de frecuencia al nacer

Población	Heterocigotos	Homocigotos afectados
Europa y América	1 en 300	1 cada 360.000 nacidos
Judíos Ashkenazi	1 en 27	1 cada 2.900 nacidos
Americanos irlandeses	1 en 50	1 cada 10.000 nacidos
Canadienses francófonos (sudeste Quebec)	1 en 30	1 cada 3.600 nacidos
Cajún (Sudeste de Luisiana)	1 en 30	1 cada 3.600 nacidos

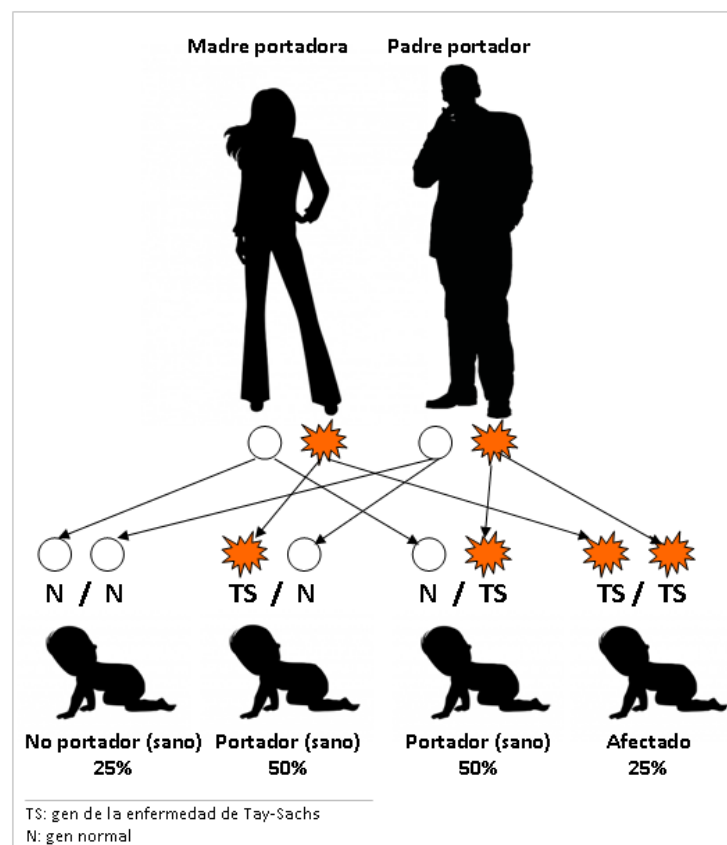
Fuente: Fundación CATS según datos del Profesor Timothy Cox, Universidad de Cambridge, Gran Bretaña. .

En la actualidad la enfermedad de Tay-Sachs se da entre **cualquier tipo de etnias**.

Cómo se transmite la enfermedad

La enfermedad de Tay-Sachs es hereditaria. Se adquiere bajo un patrón de herencia autosómica recesiva, lo que significa que el afectado hereda ambas copias del gen que codifica la hexosaminidasa con una mutación. Los padres de una persona con la enfermedad son ambos portadores de una copia de la mutación del gen, pero aunque pueden mostrar niveles más bajos de producción de hexosaminidasa, no desarrollan la enfermedad ni presentan síntomas.

Cuadro: Patrón de herencia autosómico recesivo



Fuente: Elaboración propia

Una persona puede estar afectada por la enfermedad cuando ambos padres son portadores de una mutación en el gen HEX-A. Cuando los dos padres son portadores se pueden dar tres posibilidades:

1. Ninguno de los padres le pasa el gen mutado al bebé, por lo tanto el bebé será normal.
2. Uno de los padres pasa la mutación al bebé, pero el otro no. El bebé no tendrá la enfermedad, pero será portador del gen mutado, al igual que sus padres.

3. Ambos padres le pasan el gen mutado al bebé. El bebé entonces estará afectado por la enfermedad y dependiendo de las mutaciones heredadas desarrollará alguna de las variantes.

Si en una familia solamente uno de los padres es portador del gen mutado, las posibilidades serán que sus hijos sean portadores o no de la enfermedad, pero en ningún caso la desarrollarán.

Detección y prevención

¿Cómo puedo saber si soy portador de gangliosidosis GM2?

Al igual que con muchas otras enfermedades hereditarias, un análisis de sangre puede darnos la información de si se está o no afectado de la enfermedad o si se es portador. Un análisis de sangre puede analizar un perfil químico para estudiar los niveles de hexosaminidasa en sangre (valores totales o valores desagregados, y con diferentes sustratos para poder identificar mutaciones más complicadas como la variante B1) determinando la actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos. O pueden utilizarse para hacer un análisis genético que estudie directamente las posibles mutaciones en el gen. Siempre es aconsejable confirmar el diagnóstico genéticamente para buscar las mutaciones que se han heredado o de las que se es portador.

¿Y si estoy **embarazada** o quiero tener hijos?

Cuando hay antecedentes familiares o por prevención de enfermedades congénitas, se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante una amniocentesis. Cuando los dos cónyuges son portadores es posible realizar un diagnóstico genético preimplantacional realizando una selección de embriones fecundados *in vitro*.

La enfermedad de Sandhoff

La otra enfermedad conocida también como gangliosidosis GM2 es la **enfermedad de Sandhoff**, que comparte el mismo defecto básico: déficit de hexosaminidasa. La diferencia entre ambas es que mientras la enfermedad de Tay-Sachs está causada por mutaciones en el gen HEX-A que se localiza en el cromosoma 15, la enfermedad de Sandhoff está causada por mutaciones en el **gen HEX-B** que se localiza en el cromosoma 5 (en concreto en el brazo largo del cromosoma 5: 5q1-13).

La enzima de la enfermedad tiene dos formas o isoenzimas: hexosaminidasa A y hexosaminidasa B. Ambas están compuestas por subunidades: alfa y beta. En la enfermedad de Sandhoff se produce una deficiencia de la subunidad beta que causa deficiencia en ambas isoformas de hexosaminidasa A y B. Como ambas

subunidades, alfa y beta, son necesarias para la función de la hexosaminidasa A, los niños afectados con la enfermedad de Sandhoff tienen deficiencia de hexosaminidasa A, además de la deficiencia de hexosaminidasa B causada por la mutación en el gen HEX-B. Por tanto esta es la gran diferencia con un afectado de Tay-Sachs que sí tiene hexosaminidasa B.

Toma su nombre del químico alemán **Konrad Sandhoff**, que describió la enfermedad por primera vez en 1968. El desarrollo y variantes de la enfermedad de Sandhoff es similar a los de la enfermedad de Tay-Sachs. Ocasionalmente, puede presentar afectación sistémica como facies tosca, visceromegalias, deformaciones óseas o cardiomegalia. La enfermedad de Sandhoff también presenta una forma en la **variante 0** que es menos frecuente. Sus posibilidades de curación son igualmente nulas y las investigaciones médicas y científicas apuntan a las mismas terapias y tratamientos.

Una tercera forma de gangliosidosis GM2 es la causada por **deficiencia del activador de GM2 o variante AB**. El defecto genético no se halla en las subunidades alfa o beta de la hexosaminidasa, si no que se genera en la proteína activadora de GM2. La actividad de HEX-A y HEX-B es normal, pero en este caso falla la **proteína** que debe activar la degradación de los gangliósidos, causada por una mutación en el **gen GM2A** localizado también en el cromosoma 5 (5q32-33). Es la forma más rara de todas y solamente se presenta en una forma clínica similar a la enfermedad de Tay-Sachs infantil precoz.

Glosario de términos

ADN: es el ácido desoxirribonucleico que contiene toda la información genética única e irreplicable de un ser vivo, que se construye con una combinación de elementos únicos. Codifica los genes de las células y contiene la información genética necesaria para fabricar las proteínas necesarias para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Está compuesto por cuatro moléculas diferentes (adenina, citosina, guanina y timidina) y su estructura es una doble hélice compuesta cada una por una larga cadena de nucleótidos y unidas entre sí mediante puentes de hidrógeno. Contiene los datos genéticos que serán hereditarios entre generaciones.

Alelo: representa cada forma posible y alternativa que puede tener un gen, que difiera en su secuencia de ADN y afecta a su función (a su producto como ARN o proteína). Un organismo diploide, como el de los humanos, siempre tendrá dos alelos de cada gen, que pueden ser iguales (homocigosis) o diferentes (heterocigosis).

ARN: el ácido ribonucleico es una molécula lineal cuya función es la de transferir la información genética del ADN para que se puedan fabricar las proteínas. Está compuesto por cuatro nucleótidos (adenina, uracilo, guanina y citosina). Es muy versátil y sirve tanto para intermediar en la expresión de genética como para actuar de catalizador en la síntesis proteica.

Ataxia: trastorno caracterizado por la disminución de la capacidad de coordinación de los movimientos.

Barrera hematoencefálica: formación protectora entre los vasos sanguíneos y los tejidos cerebrales que rodea al cerebro y que lo mantiene protegido y aislado de toxinas, aunque permite la llegada de nutrientes y oxígeno.

Código genético: es común para todos los individuos de una especie

Coreoatetosis: contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos, fundamentalmente de dedos y manos.

Cromosoma: es una ordenación lineal de ADN y proteínas, es decir, una ordenación lineal de genes.

Disartria: dificultad para articular palabras.

Disfagia: dificultad para la deglución.

Distonía: Trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos. Estas contracciones resultan en torsiones y movimientos repetitivos, y

en ocasiones pueden ser dolorosas. Pueden afectar a un solo músculo o a un grupo muscular.

Enfermedad autosómica recesiva:

Autosómico: quiere decir que la enfermedad afecta por igual al sexo femenino y al masculino. Se refiere a los genes que no tienen relación con los cromosomas del sexo (XX, XY).

Recesiva: quiere decir que ambos padres son portadores de la enfermedad para poder transmitirla a un hijo. Los portadores no desarrollan la enfermedad.

Enfermedad lisosomal o de depósito: Dentro de los errores innatos del metabolismo se encuentran las enfermedades de almacenamiento lisosomal o enzimopatías lisosomales, que se caracterizan por un déficit enzimático específico y por la acumulación de los compuestos no degradados en diferentes órganos y tejidos que ocasionan la disfunción de éstos.

Enfermedad neurológica: son trastornos del cerebro, la médula espinal y los nervios de todo el cuerpo, es decir del sistema nervioso que controla todas las funciones del cuerpo, que pueden provocar dificultad para moverse, tragar, hablar, respirar, aprender, con los sentidos, la memoria o el estado de ánimo.

Enzima: proteína o grupo de proteínas que actúan como catalizadores en reacciones bioquímicas específicas acelerando el ritmo de esas reacciones.

Espasticidad: contracciones involuntarias persistentes de un músculo.

Gangliosidosis: conjunto de enfermedades de almacenamiento lisosomal hereditarias producidas por una acumulación de un tipo de esfingolípidos (lípidos complejos derivados de la ceramida), sobre todo en las neuronas.

Gen: los genes están contenidos en los cromosomas, son las unidades funcionales y bases físicas de la herencia. Son secuencias específicas de bases que codifican instrucciones sobre cómo hacer proteínas. Son las proteínas las que realizan la mayoría de las funciones vitales y construyen la mayoría de las estructuras celulares. Cuando los genes están alterados, las proteínas no pueden decodificar la información para ejercer sus funciones normalmente, y por tanto aparecen los desórdenes genéticos.

Genoma: conjunto de genes contenidos en los cromosomas, es decir, toda la información genética que tiene un organismo. El genoma en los humanos comprende el ADN contenido en el núcleo de las células, ordenado en cromosomas, con dos copias en las células (cada una heredada de un progenitor), por la existencia de pares de cromosomas homólogos.

Genotipo: propio de cada organismo

Heterocigoto: célula, organismo o individuo que tiene dos alelos distintos del mismo gen en los cromosomas homólogos.

Hiperacusia: aumento del sentido del oído, con sensibilidad dolorosa para ciertos sonidos.

Hipertonía: tono anormalmente aumentado del músculo.

Hipotonía: tono anormalmente disminuido del músculo.

Homozigoto: célula, organismo o individuo que tiene dos alelos iguales del mismo gen en los cromosomas homólogos.

Lentivirus: virus de larga incubación, con propiedades similares al virus adeno-asociado.

Lípidos: conjunto de moléculas orgánicas compuestas principalmente por carbono e hidrógeno y en menor medida oxígeno, cuya principal característica es ser hidrofóbicas (insolubles en agua) y sí en solventes orgánicos. Coloquialmente se les llama incorrectamente grasas, ya que las grasas son solo un tipo de lípidos procedentes de animales. Cumplen distintas funciones en los organismos vivos como la de reserva energética (triglicéridos), la estructural (fosfolípidos) y la reguladora (esteroides). Los lípidos también funcionan para el desarrollo del cerebro, el metabolismo y el crecimiento.

Lisosoma: Es un orgánulo celular que contiene enzimas hidrolíticas para la digestión intracelular controlada de macromoléculas. Participan en la digestión celular (son el estómago de la célula) y para ello contienen enzimas digestivas en su interior, que descomponen la materia orgánica compleja y residual transformándola en moléculas más sencillas. Es decir, digieren material residual y los nutrientes, tienen una función defensiva al ayudar a destruir bacterias o virus y actúan como basureros celulares al ayudar a limpiar el interior de la célula de restos no deseados.

Mioclonía: movimiento involuntario brusco y de corta duración de uno o varios grupos musculares, generados por el sistema nervioso central. Pueden tener distinta extensión y diferente origen de aparición clínica y de localización topográfica (corticales, subcorticales o espinales).

Sistema nervioso central: Es la parte del sistema nervioso formado por el encéfalo y la médula espinal encargado de elaborar las sensaciones y las percepciones y controlar los movimientos. El cerebro es su parte más evolucionada y es donde se dan la cognición, el pensamiento, las emociones, la memoria y el lenguaje.

Sistema nervioso periférico: Es la parte del sistema nervioso que se encuentra fuera del encéfalo y la médula espinal. Está constituido por 31 pares de nervios espinales que salen de la médula y por 12 pares de nervios craneales. Es el que coordina, regula e integra los órganos internos. A su vez está formado por el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo.

Vector viral: virus genéticamente modificado que actúa como vehículo que deposita la información correcta genéticamente modificada en las células afectadas por una enfermedad.

Virus adeno-asociado (VAA): Son pequeños virus no dañinos para el ser humano con un genoma muy simplificado. A estos virus se les puede insertar material genético con un 100% de seguridad de que lo absorberán. Este tipo de virus se suele usar por tanto para terapias génicas en el cerebro ya que los VAA tienen la capacidad de infectar células y neuronas transmitiéndoles de esa forma la información genética deseada.

Fuentes consultadas

Nacional Tay-Sachs and Allied Diseases (NTSAD), “The diseases”, www.ntsad.org. (Consultado 2014)

The Cure and Action for Tay-Sachs Foundation (CATS), “About Tay-Sachs”, www.cats-foundation.org. (Consultado 2014)

The Cure Tay-Sachs Foundation (CTS), “Carrier statistics”, www.curetay-sachs.org. (Consultado 2014)

MedllinePlus: National Library of Medicine´s of United States web site, “Genetics Home Reference”, <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/tay-sachs-disease>. (Consultado 2014)

Orphanet, “Enfermedades raras”, <http://www.orpha.net>. (Consultado 2014)

López Marín, Laura; González Gutiérrez-Solana. Luis. “Avances en el tratamiento de las enfermedades lisosomales en la infancia”. AEEECM, Ediciones Mayo S.A., 2011

López Marín, Laura; González Gutiérrez-Solana Luis, “Gangliosidosis GM1 y GM2”. En: Sanjurjo P., Baldellou A. “Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª edición. Ed. Ergon. 2013

Acción y Cura para Tay-Sachs se dedica a la lucha contra las enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff en España. Sus principales cometidos son captar fondos para la investigación, apoyar a las familias afectadas y crear conciencia y sensibilización sobre estas enfermedades

www.acciontaysachs.org