

28 DE MAYO DE 2002

El HHMI anuncia la selección de nuevos investigadores que realizarán investigaciones orientadas al paciente



Image Title: Desde la izquierda (fila 1): Katherine A. High, Emmanuel J. Mignot, Brendan H.L. Lee, Charles L. Sawyers; (fila 2): Robert B. Darnell, Bruce D. Walker, Helen H. Hobbs, Todd R. Golub; (fila 3): Robert F. Siliciano, Edwin M. Stone, Christopher A. Walsh, Brian J. Druker. - Paul Fetters

El Instituto Médico Howard Hughes ha seleccionado a 12 de los mejores médicos científicos de la nación para nombrarlos investigadores del HHMI, en el marco de un programa innovador cuyo objetivo es mejorar la aplicación de los descubrimientos de ciencia básica para lograr mejores tratamientos para los pacientes.

Los nuevos investigadores se unirán a 324 investigadores del HHMI que se encuentran a lo largo de los Estados Unidos, grupo que recientemente ha conseguido premios tales como la Medalla Nacional de la Ciencia y el Premio Lasker. A principios de este mes, nueve investigadores del HHMI fueron elegidos miembros de la Academia Nacional de Ciencias.

“Este grupo de médicos científicos ya ha hecho contribuciones notables sobre el entendimiento de algunos de los problemas de salud más preocupantes, como el SIDA, la enfermedad cardiovascular y el cáncer”, dijo el presidente del HHMI, Thomas R. Cech. “Creemos que podrán continuar mejorando el cuidado de la salud al encontrar nuevas formas de aplicar los descubrimientos de ciencia básica en terapias útiles para pacientes”.

La investigación médica es exitosa, sobre todo como resultado de las nuevas y poderosas herramientas de biología molecular que han revelado nuevos conceptos sobre los funcionamientos internos de la célula humana”, dijo Joseph L. Goldstein, del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern, en Dallas, y presidente del Consejo Médico del HHMI. “Lo que se necesita de forma crucial son más investigadores orientados al paciente, con la habilidad para transferir y transformar estos avances moleculares en realidades de medicina clínica. En la conquista de cualquier enfermedad, los investigadores orientados al paciente son esenciales en cada etapa desde la descripción de un nuevo síndrome, hasta la comprensión de la patogénesis, el diseño y la evaluación de una droga nueva”.

Con la terminación de la secuencia del genoma humano y el advenimiento de otros avances tecnológicos, tales como los del área de procesamiento de imágenes biomédicas, se han originado nuevas oportunidades para acortar las distancias entre los avances de la ciencia básica y la investigación clínica. El propósito de este concurso de investigadores era el de identificar a aquellos cuyo trabajo científico está guiado por su interacción con los pacientes u otros sujetos humanos.

A pesar de que varios de los actuales 324 investigadores del HHMI están realizando investigación orientada al paciente sobre enfermedades tales como cáncer de colon, hipertensión y cardiomiopatía hipertrofica, la mayoría de los científicos de Hughes se centran en la investigación básica para el entendimiento de las bases genéticas, moleculares y celulares de las enfermedades humanas. Estos tipos de investigaciones se caracterizan generalmente por estar orientadas a las enfermedades, en lugar de al paciente, porque estas investigaciones no requieren de un contacto significativo con los pacientes.

En junio de 2001, se enviaron cartas solicitando candidatos a 119 instituciones, incluyendo facultades de medicina, institutos de investigación, escuelas de salud pública y algunos hospitales independientes. Antes del 10 de septiembre de 2001, fecha límite para las candidaturas, se habían recibido 138 nominaciones. Un comité de revisión de científicos biomédicos distinguidos evaluó a los candidatos. Tras las recomendaciones de los consejeros, se seleccionó a 12 médicos científicos para ser nombrados.

El Instituto es una organización de investigación médica que participa en acuerdos de colaboración a largo plazo con universidades y otras organizaciones de investigación académicas, donde sus investigadores tienen

cargos de profesores. Según los términos de estos acuerdos, los investigadores del HHMI, quienes son empleados del Instituto, realizan su investigación con considerable libertad y flexibilidad en laboratorios del HHMI situados en varios campus. Este modelo hace hincapié en “las personas, no en los proyectos” y difiere de la metodología de subsidios que otras entidades utilizan. El Instituto espera proporcionar presupuestos de investigación iniciales de hasta 1 millón de dólares anuales para cada uno de sus nuevos investigadores, además de pagos a las instituciones anfitrionas por el espacio para laboratorios.

Los gastos de investigación biomédica del Instituto para este año fiscal llegarán a un total de cerca de 450 millones de dólares. Además de conducir investigación médica, el Instituto tiene un extenso programa de subsidios que apoyan la educación de la ciencia en los Estados Unidos y la investigación de un grupo selecto de científicos biomédicos en otros países. Los subsidios del HHMI sumarán más de 100 millones de dólares durante el presente año fiscal.

El Instituto fue creado en 1953 por el aviador industrialista a quien debe su nombre, y mantiene sus oficinas centrales y centro de conferencia en Chevy Chase, en Maryland, situada en las afueras de Washington, D.C.

Investigadores y descripciones de sus trabajos Robert B. Darnell, M.D., Ph.D. Universidad Rockefeller New York, NY

El Dr. Darnell estudia trastornos neurológicos paraneoplásticos (PNDs, por sus siglas en inglés), los cuales se cree que se presentan cuando las células tumorales producen anormalmente proteínas que generalmente sólo se producen en las neuronas. En los pacientes que tienen PND, el sistema inmune produce anticuerpos y células T que atacan efectivamente al tumor. Pero las mismas células también pueden atacar a las neuronas sanas, constituyendo lo que se llama respuesta autoinmunitaria, que puede llevar a la degeneración neuronal en regiones específicas del cerebro.

Una de las metas de la investigación del Dr. Darnell es aprender más sobre las proteínas neuronales que son atacadas por el sistema inmune. Usando el suero de pacientes con PND, el equipo de investigación del Dr. Darnell ha identificado una serie de genes que codifican para proteínas específicas de las neuronas, que previamente eran desconocidas. El trabajo reciente se ha centrado en la función que desempeñan en el cerebro y en la enfermedad las proteínas de unión al ARN neuronal. Al estudiar los antígenos de PND, el Dr. Darnell y sus colegas encontraron que las neuronas son únicas en la forma en que regulan la expresión génica, mediante el procesamiento que realizan del ARN. Estos descubrimientos son relevantes para muchas enfermedades. Por ejemplo, el laboratorio de Darnell descubrió recientemente cómo la proteína de unión al ARN en conjunción con el retardo mental X frágil podría causar una serie de anomalías cognitivas y comportamentales características de esta enfermedad.

La segunda meta es comprender la naturaleza de la respuesta antitumoral y autoinmunitaria, con el objetivo de desarrollar inmunoterapias nuevas. El

laboratorio de Darnell ha comenzado con un grupo único de pacientes con PND, para entender de las bases de cómo el sistema inmune de las personas podría suprimir normalmente el cáncer y cómo se presentan las enfermedades autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple dos investigaciones que pueden originar estrategias nuevas para tratar estas condiciones que atentan contra la vida.

Brian J. Druker, M.D. Universidad Oregon Health and Science Portland, OR

Uno de los avances recientes más interesantes del tratamiento del cáncer es el desarrollo de la droga STI-571, comúnmente conocida como Gleevec, que inhibe la actividad de proteínas específicas, llamadas tirosinas quinasa, las cuales promueven la formación de leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) y de tumores estromales gastrointestinales (GIST, por sus siglas en inglés). Trabajando a partir de la premisa de que la tirosina quinasa Bcr-Abl específica de células leucémicas causaba CML, el Dr. Druker buscó una molécula que bloqueara la acción de esta quinasa alterada, sin interferir con las otras quinasa normales. Su búsqueda lo condujo hacia los científicos en Novartis, quienes proporcionaron varios de los compuestos químicos que el Dr. Druker probó para ver si bloqueaban la actividad de la quinasa descarriada. Los estudios dieron como resultado a STI-571, compuesto que el Dr. Druker supervisó durante el proceso de desarrollo de la droga yendo desde la terapia experimental precoz hasta los ensayos clínicos a gran escala en pacientes.

Con la aparición de los estudios de STI-571, las tirosinas quinasa se transformaron en blancos de ataque excelentes para nuevas terapias contra el cáncer. El Dr. Druker y sus colegas continúan estudiando cómo las tirosinas quinasa estimulan la transformación celular. Su grupo ahora está estudiando la tirosina quinasa FLT3, que se encuentra mutada en el 30 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Utilizando los estudios con STI-571 como guía para desarrollar drogas, el Dr. Druker y sus colegas esperan diseñar un inhibidor efectivo para la quinasa FLT3.

Todd R. Golub, M.D. Instituto para el Cáncer Dana-Farber Boston, MA

El Dr. Golub estudia problemas clínicos en la medicina del cáncer al estudiar materiales primarios de pacientes a nivel genético. Él y sus colegas están desarrollando pruebas de diagnóstico y pronóstico para la leucemia infantil, que se basan en el clonado de los genes involucrados en las translocaciones cromosómicas. Están ideando estrategias para predecir las respuestas a la quimioterapia, basándose en los patrones de expresión génica observados en microarreglos de ADN, y están explorando nuevas estrategias terapéuticas que se basan en análisis de genomas completos de las muestras de pacientes.

El Dr. Golub y sus colegas han demostrado que niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) son portadores de una reorganización en el gen *TEL*. Demostraron que el 27 por ciento de los pacientes que estudiaron eran portadores de una fusión específica *TEL/AML1* que se puede utilizar como marcador para diagnóstico, con el fin de predecir una respuesta favorable a la

terapia. La prueba *TEL/AML1* está siendo utilizada en algunos centros médicos para adaptar los planes individuales de tratamiento para los pacientes con LLA, con la esperanza de reducir la toxicidad causada por la quimioterapia.

A diferencia de lo que ocurre en las leucemias, la mayoría de los tumores sólidos de adultos se caracterizan por presentar reorganizaciones genéticas más complejas. El Dr. Golub actualmente está utilizando distintas metodologías para obtener una idea más exacta de cómo se desarrollan estos tumores, observando al cáncer desde un punto de vista que abarca a “todo el genoma”. Su equipo de investigación utiliza el poder de las tecnologías genómicas para enfrentar los dilemas clínicos del tratamiento del cáncer, con el objetivo de desarrollar metodologías más racionales para el planeamiento de los tratamientos y el desarrollo de drogas.

Katherine A. High, M.D. Hospital de Niños de Filadelfia Filadelfia, PA

Durante los últimos 16 años, la Dra. High ha estudiado la base molecular de la coagulación sanguínea, con énfasis en los trastornos sanguíneos hereditarios. Hace aproximadamente 10 años que se interesó en el desarrollo de una metodología de transferencia génica para el tratamiento de la hemofilia B, trastorno sanguíneo causado por la deficiencia en el gen del factor IX de la coagulación. La terapia génica es un área nueva de terapéuticas en las que el agente activo es una secuencia de ADN, en lugar de una proteína o una molécula pequeña. Las posibilidades terapéuticas de la terapia génica son enormes, pero se han visto limitadas por las dificultades prácticas relacionadas con la transferencia ineficaz de los genes, la expresión transitoria de los mismos o por toxicidades inaceptables.

En 1999, el equipo de investigación de la Dra. High demostró que mediante la terapia génica se podría lograr una mejora a largo plazo en una hemofilia que afecta a perros naturalmente. Utilizando un virus diseñado genéticamente, llamado virus adeno-asociado, como vector para liberar a los genes terapéuticos, la Dra. High y sus colegas continuaron mejorando los resultados obtenidos en el modelo de hemofilia en perro, y recientemente han demostrado que hay un alto nivel de expresión del factor de coagulación en estos animales. Concurrentemente, han realizado los primeros estudios de vectores virales adeno-asociados administrados por vía parenteral en seres humanos. Estos estudios clínicos están en curso en pacientes con hemofilia B severa.

Helen H. Hobbs, M.D. Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern Dallas, TX

La Dra. Hobbs y sus colegas estudian cómo las anomalías en el procesamiento de los lípidos de la dieta causan enfermedades humanas. Su equipo de investigación está identificando los factores genéticos que influyen en la acumulación sanguínea de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), las dos lipoproteínas principales que transportan colesterol. Muchos genes y factores ambientales distintos contribuyen a las variaciones en los

niveles de LDL y HDL. En un intento por identificar a los factores genéticos que llevan a las variaciones en los niveles de las lipoproteínas, la Dra. Hobbs y sus colegas han colectado y caracterizado los niveles de lipoproteínas del plasma en más de 500 familias en la que varios miembros tienen niveles plasmáticos de lipoproteínas elevados. Su grupo también ha identificado recientemente los genes que desempeñan funciones críticas en la determinación del límite de la cantidad de colesterol de la dieta que se acumula en el cuerpo. La Dra. Hobbs está investigando por qué es más probable que algunos individuos desarrollan niveles de colesterol plasmático más altos que otros, cuando son sometidos a dietas ricas en colesterol.

Los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)] que en niveles altos puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca puede variar dramáticamente entre individuos y grupos étnicos. La Dra. Hobbs y su equipo de investigación han demostrado que las variaciones en la secuencia del gen apo(a) son las principales determinantes de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) dentro de los grupos étnicos, pero no se sabe por qué los individuos descendientes de africanos tienen una media de Lp(a) sanguínea tres veces mayor, o si los niveles de Lp(a) en los afroamericanos son un factor de riesgo de enfermedad cardíaca. Su grupo examina estos interrogantes realizando estudios familiares y estudiando la relación entre los niveles plasmáticos de Lp(a) y la aterosclerosis en afroamericanos.

Como investigadora principal del Proyecto de Prevención de Enfermedades Cardíacas de Dallas, la Dra. Hobbs y sus colegas están estudiando la enfermedad cardíaca en una población de 3.000 individuos aleatoriamente seleccionados, que están siendo caracterizados por su comportamiento, ambiente, factores metabólicos y genéticos de enfermedad cardiovascular. La extensa base de datos generada a partir de este estudio se utilizará para identificar nuevos factores de riesgo cardíaco que sirvan para predecir y explorar la relación entre el síndrome metabólico X, que se caracteriza por obesidad, resistencia a la insulina, altos niveles del triglicéridos, presión sanguínea alta y enfermedad cardíaca.

Brendan H. L. Lee, M.D., Ph.D. Facultad de Medicina Baylor Houston, TX

El Dr. Lee está estudiando las vías bioquímicas y de desarrollo que regulan el desarrollo del tejido y de órganos en mamíferos. Está aplicando el conocimiento de estos estudios al diseño de herramientas de diagnóstico y terapéuticas nuevas para los trastornos que resultan de anomalías en estas vías.

En las vías que no se comprenden bien, tales como las que regulan el desarrollo precoz de los órganos, el Dr. Lee y sus colegas se han centrado en las redes de transcripción que gobiernan la formación de patrones y la diferenciación celular. En sus estudios sobre el desarrollo esquelético y renal, han correlacionado los fenotipos de enfermedades genéticas humanas con modelos en ratón para elucidar los reguladores y blancos de ataque de los factores de transcripción claves que especifican programas de desarrollo

únicos. Estos estudios básicos y de transferencia en el laboratorio se relacionan con la investigación clínica coordinada de la Clínica de Displasia Esquelética del Hospital de Niños de Texas. En este ambiente, el cuidado multidisciplinario de pacientes pediátricos con malformaciones esqueléticas se complementa con estudios cuyo propósito es comprender las consecuencias de las mutaciones genéticas en el desarrollo esquelético craneofacial y de los miembros, y en la cuantificación y tratamiento de la osteopenia (que se caracteriza por la presencia de una cantidad de hueso inferior a la normal) asociada a displasias esqueléticas.

El Dr. Lee y sus colegas también están estudiando pacientes que tienen trastornos en el ciclo de la urea, que es el responsable de eliminar el amoníaco que se genera por la ingesta de proteínas en el alimento y por la ruptura de proteínas corporales en ciertas enfermedades. Si no se elimina el amoníaco de la sangre, éste puede alcanzar niveles tóxicos, causando daño cerebral y muerte. Dado que se encuentra disponible mucha información básica sobre el ciclo de la urea, el Dr. Lee ha procurado aplicar esa información a protocolos metabólicos que utilizan isótopos estables en pacientes con defectos en el ciclo de la urea, para desarrollar herramientas nuevas para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos. Al comprender las interacciones subyacentes entre genes y nutrientes en estos trastornos, el Dr. Lee y sus colegas podrían desarrollar nuevas estrategias para el manejo nutricional de niños sanos y gravemente enfermos. El objetivo más importante de la investigación del Dr. Lee en esta área es aplicar la información de estas vías a tratamientos, como la terapia de reemplazo génico, para los trastornos en el ciclo de la urea.

Emmanuel J. Mignot, M.D., Ph.D. Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford Palo Alto, CA

El Dr. Mignot y sus colegas están estudiando la narcolepsia, que es un trastorno severo del sueño que se manifiesta generalmente durante la adolescencia o al inicio de los 20 años de las personas. Con poco o nada de advertencia, una persona narcoléptica se siente soñolienta de forma incontrolable y rápidamente cae en un sueño profundo.

In 1999, el equipo de investigación del Dr. Mignot y otro grupo conducido por el investigador Masashi Yanagisawa del HHMI, en el Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern dieron con un sistema neuropéptido defectuoso que inducía narcolepsia en perros y ratones. El Dr. Mignot, cuyo grupo ha estado estudiando la narcolepsia por más de una década, demostró que las moléculas, a las que llamaron hipocretinas, no se encontraban en el cerebro de pacientes con narcolepsia.

El Dr. Mignot ahora se encuentra investigando si la narcolepsia se exacerba por una respuesta autoinmune contra células específicas en el cerebro. Los científicos también están estudiando la patofisiología subyacente de la narcolepsia en dos modelos animales, el pez cebra y el ratón, y están planeando estudios para mapear los genes de narcolepsia en seres humanos.

Los estudios que se están llevando a cabo en el laboratorio del Dr. Mignot pueden proporcionar información que puede mejorar el tratamiento de muchos trastornos del sueño que afectan a los humanos.

**Charles L. Sawyers, M.D. Jonsson Comprehensive Cancer Center
Facultad de Medicina David Geffen de la Universidad de California, Los Angeles Los Angeles, CA**

El Dr. Sawyers está investigando cómo las anomalías moleculares en leucemia y cánceres de próstata llevan al crecimiento anormal y a la transformación celular. Los estudios sobre la leucemia se centran en las vías de transducción de señales que involucran al gen *Abl*. La tirosina quinasa c-Abl está involucrada en una translocación cromosómica que genera el oncogen *Bcr-Abl* en pacientes con leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés).

En colaboración con el Dr. Brian Druker en la Universidad Oregon Health and Science (véase arriba), el Dr. Sawyers diseñó y condujo ensayos clínicos de fase I-II para STI-571 (Gleevec), con el fin de conseguir un tratamiento para la CML. El Dr. Sawyers demostró recientemente que la resistencia a STI-571 se debe a una mutación o la amplificación del gen *Bcr-Abl*.

Basándose en lo aprendido durante el desarrollo y los ensayos clínicos de STI-571, el Dr. Sawyers se encuentra desarrollando un inhibidor terapéutico de la quinasa para ser utilizado en otros cánceres. Actualmente está estudiando cómo el gen supresor tumoral *PTEN* restringe el acceso a la vía de Akt, que regula las señales de crecimiento. Cuando se muta *PTEN*, la vía de Akt promueve el crecimiento celular rápido, que puede llevar al cáncer. Desde 1997, el Dr. Sawyers y sus colegas han obtenido información crítica sobre cómo interactúan *PTEN* y Akt. Los estudios pueden ayudar a identificar los cambios moleculares que acompañan a una forma de cáncer cerebral llamada glioblastoma y al cáncer de próstata, enfermedad que mata a 40.000 hombres por año en los Estados Unidos.

Robert F. Siliciano, M.D., Ph.D. Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins Baltimore, MD

El laboratorio del Dr. Siliciano está buscando la forma de prevenir o de tratar la infección por VIH mediante el desarrollo de nuevas drogoterapias o de nuevas vacunas. La terapia para la infección de VIH-1 basada en la combinación de drogas puede reducir la cantidad de virus en sangre a niveles imperceptibles en muchos pacientes. Sin embargo, el Dr. Siliciano y sus colegas han demostrado que el VIH-1 puede persistir de forma silenciosa, o latente, en una población de células T memoria de larga vida. Dado que este reservorio de VIH-1 decae muy lentamente, la infección latente en estas células, llamadas células CD4+ T memoria, proporciona un mecanismo para la persistencia de por vida del VIH-1, incluso en pacientes bajo terapia antirretroviral eficaz.

El objetivo principal del laboratorio del Dr. Siliciano es entender los mecanismos por los cuales se establece y mantiene el reservorio de células T. Esta información ayudará al desarrollo de metodologías que ayuden a erradicar o a contener el virus que se encuentra en las células CD4+ T. Su grupo también estudia cómo se ve afectada la evolución del VIH-1 por la drogoterapia. El VIH-1 puede mutar rápidamente para evadir la drogoterapia, así que el entender cómo medir y controlar la evolución del VIH-1 puede llevar a mejores tratamientos para la infección con VIH-1.

Edwin M. Stone, M.D., Ph.D. Facultad de Medicina de la University de Iowa Ciudad de Iowa, IA

Los intereses de investigación del Dr. Stone se centran en las enfermedades hereditarias del ojo. Estableció el Laboratorio Molecular de Oftalmología de la Universidad de Iowa en 1987 para facilitar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas del ojo. Desde 1990, el Dr. Stone ha colaborado con el Dr. Val Sheffield, investigador del HHMI en la Universidad de Iowa, para identificar la localización cromosómica de los genes que causan 14 enfermedades del ojo diferentes y cerca de 70 mutaciones diferentes que causan una gama de enfermedades, incluyendo obesidad hereditaria, distrofia corneal, vitreorretinopatía, neuropatía óptica, sordera y síndrome de Pendred.

El Dr. Stone y sus colegas también han creado el primer centro internacional de diagnóstico molecular oftalmológico y han asistido con diagnósticos especializados a médicos a lo largo de Estado Unidos y de quince países extranjeros. El grupo también ha iniciado estrategias para desarrollar vectores para transferencia de genes al ojo, para el tratamiento de una variedad de enfermedades hereditarias del ojo.

Bruce D. Walker, M.D. Facultad de Medicina de Harvard Hospital General de Massachusetts Charlestown, MA

El Dr. Walker y sus colegas están investigando la inmunorrespuesta celular a los patógenos virales humanos, particularmente el VIH-1, el VIH-2 y el virus de la hepatitis C. Varios estudios en modelos en ratón de la infección viral han demostrado que los linfocitos citotóxicos T específicos para virus forman un potente mecanismo natural de defensa contra los virus. El Dr. Walker ha estado investigando el papel de estas células en infecciones virales humanas crónicas, y está particularmente interesado en estudios de transferencia para responder las preguntas básicas relacionadas con la patogenia viral en seres humanos.

El grupo del Dr. Walker ha centrado su investigación en las personas con estadios tempranos de infección por VIH para determinar cómo combate el sistema inmune al virus durante su encuentro inicial. Además, han seguido a un grupo de personas infectadas con VIH por más de dos décadas y que presentan un buen estado de salud. Este es un grupo especial dado que la enfermedad no ha progresado a pesar del hecho de que nunca han sido tratados con drogas antivirales. Al entender cómo los sistemas inmunes de estas personas enfrentan tan eficazmente al virus, los investigadores esperan aprender cómo neutralizar o eliminar a las células infectadas con VIH y cómo

mejorar la inmunidad contra estos virus, como un medio para combatir estas infecciones.

Como director de la División de SIDA de la Facultad de Medicina de Harvard y del Centro de Investigación para el SIDA Partners, el Dr. Walker a estimulado activamente la colaboración entre la comunidad de investigación en SIDA de Harvard y del extranjero. Él y sus colegas han iniciado estudios en Uganda para probar posibles vacunas para el VIH y han instalado un laboratorio completamente funcional en Kampala para apoyar estos estudios. El Dr. Walker y sus colegas también están ayudando a varias instituciones en Sudáfrica (Universidades de Cape Town, Natal y Witwatersrand) para ampliar sus programas de inmunología y para proporcionar nuevas oportunidades a los científicos africanos que estudian virología.

**Christopher A. Walsh, M.D., Ph.D. Facultad de Medicina de Harvard
Centro Médico Beth Israel Deaconess Boston, MA**

El laboratorio del Dr. Walsh está interesado en las causas del retraso mental y de la epilepsia en niños. Aunque estas condiciones comunes afectan a muchos niños y a sus familias, sabemos poco sobre sus causas y en muchos casos no existen pruebas de diagnóstico específicas. Cada vez se descubren más niños con retraso mental y epilepsia que presentan un desarrollo anormal de la estructura más grande del cerebro humano, la corteza cerebral. La corteza cerebral, o “materia gris”, es una lámina plegada de neuronas que forma una cubierta alrededor del cerebro. El desarrollo anormal de la corteza cerebral en seres humanos también puede dar lugar al autismo, dislexia y otros desórdenes de aprendizaje, y quizás también a algunas condiciones psiquiátricas.

Al identificar los genes que están mutados en pacientes con trastornos cerebrales de desarrollo, el Dr. Walsh y sus colegas están aprendiendo qué proteínas están involucradas, así como dónde y cómo funcionan. Por ejemplo, se ha visto que algunas de las mutaciones génicas que ya se han identificado resultan en cerebros que son demasiado pequeños, que presentan patrones anormales o acumulación de células corticales en localizaciones anormales. Los distintos trastorno reflejan el sitio de acción y la función de los genes implicados, y otros integrantes de laboratorio estudian la función de estos genes en el desarrollo normal.

El Dr. Walsh tiene colaboraciones en curso con genetistas clínicos y neurólogos pediatras alrededor del mundo para mejorar el diagnóstico de los trastornos cerebrales de la niñez. Su grupo está iniciando una “Clínica por Internet”, en la cual se reciben historias clínicas e imágenes de resonancia magnética (MRI) de pacientes a través de correo electrónico. El Dr. Walsh, un consultor genetista, neurorradiólogos y otros especialistas revisan la información. Trabajando en conjunción con el médico que realiza la referencia, el Dr. Walsh y sus colegas refinan el diagnóstico y en algunos casos trabajan con el médico y la familia para obtener imágenes adicionales de MRI y para obtener muestras de ADN para el mapeo genético. La colaboración ha llevado a la descripción clínica de más de una docena de

síndromes neurológicos nuevos cuyas bases genéticas están siendo investigadas actualmente.