

12 DE FEBRERO DE 01

Estudios genéticos de enfermedades revelan causas subyacentes

Al compilar y categorizar 923 genes que funcionan incorrectamente en enfermedades hereditarias, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han discernido los patrones que indican que esta metodología puede ser una herramienta nueva y poderosa para entender la contribución genética a las enfermedades humanas.

Dicen los científicos que futuros análisis de los genes involucrados en enfermedades humanas, recientemente descubiertos gracias a los proyectos de secuenciación del genoma humano, darán lugar a nuevas metodologías, basadas en principios fundamentales, para entender y tratar las enfermedades.

Los resultados del estudio fueron publicados en la revista *Nature* el 12 de febrero de 2001, por el investigador del HHMI, David L. Valle y sus colegas Gerardo Jimenez-Sanchez y Barton Childs de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. El artículo es parte de una colección de artículos publicados por *Nature*, que discute las implicancias de la labor de secuenciación del genoma humano.

"Estos descubrimientos representan sólo el comienzo de los tipos de descubrimientos de principios generales que se pueden hacer a medida que se desarrolla una lista completa de los genes involucrados en enfermedades y se compara con la lista de todos los genes humanos."

- David L. Valle

“La mayoría de los que hemos estudiado enfermedades genéticas nos hemos centrado en una enfermedad particular, o quizás en un sistema pequeño de enfermedades relacionadas”, dijo Valle. “Sin embargo, este es un ejemplo clásico de dar dos pasos hacia atrás para poder ver el bosque completo, en

lugar de ver árboles individuales. Decidimos armar una lista de genes involucrados en enfermedades, para correlacionar esos genes con varios aspectos de la enfermedad y ver si podíamos comenzar a discernir patrones generales”.

Los científicos iniciaron su trabajo realizando una lista de 923 genes que causan enfermedades hereditarias, para lo que utilizaron la lista de la séptima edición de *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* y de la base de datos de *Internet Mendelian Inheritance in Man*. Luego clasificaron al gen de cada enfermedad basándose en la función de la proteína que produce. Esta estrategia produjo cuatro categorías importantes: genes que codifican para enzimas; genes que codifican para proteínas que afectan la función de una segunda proteína—por ejemplo, estabilizando, activando o plegando otra proteína—; genes que codifican para receptores y genes que codifican para factores de transcripción.

Valle y sus colegas luego clasificaron a cada gen en esas cuatro categorías principales, basándose en las características clínicas de la enfermedad—como la edad de inicio, el modo de herencia, la frecuencia, la severidad, el grado de compromiso tisular y la asociación con malformaciones.

El análisis produjo una variedad de descubrimientos generales y sorprendentes, dijo Valle. Por ejemplo, los científicos encontraron que los genes que codifican para factores de transcripción están sobrerrepresentados entre los genes que causan enfermedades con malformaciones, que comienzan in utero. Esta frecuencia, dijo Valle, refleja la importancia de los factores de transcripción en el desarrollo embrionario.

Los análisis también indicaron que “una fracción extraordinariamente alta de enfermedades con inicio en el primer año de la vida, es causada por defectos en genes que codifican para enzimas. Este descubrimiento era esperado, escribieron los científicos, porque el sistema metabólico de la madre protege el feto, hasta el nacimiento, contra las deficiencias enzimáticas. Las deficiencias metabólicas generalmente se identifican después del nacimiento.

Los científicos encontraron que las enfermedades causadas por los genes que codifican para enzimas son sobre todo recesivas, mientras que las causadas por genes cuyas proteínas afectan a otras proteínas, están repartidas por igual entre dominantes y recesivas. Los investigadores también encontraron que es más probable que las enfermedades causadas por factores de transcripción sean dominantes.

Cada una de las cuatro categorías principales de genes presentaba una edad distinta para el inicio de la enfermedad, descubrieron los científicos. Las enfermedades debidas a factores de transcripción llegaron al tope in utero; aquellas debidas a enzimas, en el primer año; las causadas por receptores, entre el primer año y la pubertad; y las debidas a modificadores de proteínas, al comienzo de la adultez.

“Estos descubrimientos representan sólo el comienzo de los tipos de descubrimientos de principios generales que se pueden hacer a medida que se desarrolla una lista completa de los genes involucrados en enfermedades, y se compara con la lista de todos los genes humanos”, dijo Valle. “Claramente, los proyectos del genoma humano nos permitirán hacer esta comparación, y esta posibilidad nos parece muy emocionante”.

Valle agregó que los descubrimientos que surjan de tales comparaciones probablemente alteren la forma de ver a las enfermedades humanas. “En el pasado, los médicos veían a las enfermedades como algo que venía del exterior. Pero la perspectiva biológicamente correcta es que la enfermedad es, en realidad, una consecuencia del vivir. A medida que los investigadores continúen identificando estos patrones de enfermedades, obtendremos una visión más global de la biología de las enfermedades, y comenzaremos a verlas como una consecuencia normal de la selección natural y de la evolución de nuestra especie”.

“Así que en vez de tener un grupo de personas, digamos médicos, interesados en las enfermedades y otro grupo, digamos biólogos, interesados en evolución y biología normal, llegaremos a comprender que ambos grupos están trabajando en dos aspectos de la misma población. Probablemente nos demos cuenta que cada grupo funcionará mejor aprendiendo del otro”.