

¿QUÉ ESCUDO GENÉTICO PROTEGE A QUIENES NUNCA ENFERMAN?

El ADN de los superhéroes

La biomedicina lleva años buscando las claves de enfermedades en el ADN de sus pacientes. Se han descrito miles de mutaciones relacionadas con la hipertensión, la diabetes y el alzhéimer, sin embargo, algunos científicos han decidido cambiar de perspectiva. ¿Por qué no estudiar también a los que, a pesar de poseer una herencia genética desfavorable, están sanos, para saber qué les protege? El Proyecto Resiliencia busca entre la población a esos héroes inesperados.

Lucía Caballero

23/1/2015 09:00 CEST



Los científicos buscan a esos superhéroes inesperados que siempre están sanos para analizar su secreto genético. / [Wikia \(superman20comics\)](#)

Gregor Johann Mendel no era un monje cualquiera. El checo plantaba guisantes en el patio del monasterio y su curiosidad le hizo preguntarse por qué las plantas que nacían eran diferentes a sus progenitoras. ¿Cómo se transmitían el color o la forma de las semillas?

El religioso encontró tres reglas que se cumplían una vez tras otra y que permitían predecir estos rasgos en cada generación conociendo los atributos de los ejemplares que había elegido para el cruce. Las tres leyes de

este apasionado de las leguminosas constituyen hoy en día la base de la teoría clásica de la herencia genética.

Lo que Mendel no sabía cuando publicó su trabajo, allá por el siglo XVIII, es que su apellido iba a relacionarse con algunos capítulos no tan amables del legado que los humanos dejan a sus hijos: las enfermedades mendelianas. La causa de estas patologías es una mutación o alteración en el ADN de un solo gen, que, al transmitirse a la descendencia con cierto patrón, provoca la aparición de disfunciones en el organismo.

El Proyecto Resiliencia busca a quienes, a pesar de estar genéticamente predestinados a enfermar, se mantienen sanos

“Todos llevamos variaciones en nuestro ADN que nos predisponen a tener enfermedades”, señala a Sinc [Eric Schadt](#), director del Instituto Icahn de Genómica y jefe del departamento de Genética en la facultad de Medicina del Hospital Monte Sinaí, en Nueva York. Pero no todas las alteraciones del material genético son negativas y, aunque lo sean, no siempre acaban manifestándose. Schadt y su compañero Stephen Friend han puesto en marcha el [Proyecto Resiliencia](#), que buscará a quienes, a pesar de estar genéticamente predestinados a sufrir unos síntomas, se mantienen sanos.

Ambos expertos publicaron en 2014 en la revista *Science* un artículo donde explican [los fundamentos de su trabajo](#). “Lo más normal es estudiar a las personas afectadas para identificar las mutaciones”, afirma Schadt. Ya se han encontrado miles de variantes genéticas que causan no solo enfermedades mendelianas, sino también otras más comunes como la diabetes, la esquizofrenia y el alzhéimer. Son las denominadas polimórficas, porque se deben a cambios en varios genes y su desarrollo depende mucho de las condiciones ambientales del individuo a lo largo de su vida.

video_iframe

En busca de los más fuertes

“El problema es que cuando se determinan las mutaciones en enfermos no es fácil llegar a generar un tratamiento tan específico. Y menos si hablamos de terapias preventivas, una de las metas de los estudios en genética”. Por eso, en la Facultad de Medicina Icahn han decidido cambiar de estrategia para encontrar a los que han bautizado como “héroes inesperados”.

“Si hallamos un gen o un factor ambiental que hace a alguien resistir una enfermedad, ese elemento será la base para buscar una terapia –explica el investigador–. En el caso de que la inhibición de un gen tenga efecto protector, se podrá diseñar un medicamento que lo inactive”. Un ejemplo de este mecanismo es el del gen PCSK9 que, cuando está desactivado por una mutación, mantiene los niveles de colesterol bajos. “Las personas que tienen esta alteración genética nunca sufren un infarto”, asegura.

Los voluntarios envían una muestra de células de su boca; solo uno de cada 20.000 será un superhéroe

Los participantes en el proyecto son voluntarios que, después de registrarse en la página web del proyecto, deben remitir al centro neoyorkino una muestra de células de su boca. Basta con pasar varias veces por el interior de los carrillos el pequeño cepillo incluido en el *test kit* que les envían a casa tras inscribirse.

“Estimamos que solo uno de cada 20.000 será uno de estos héroes, por lo que necesitamos un número enorme de participantes que no podemos conseguir por métodos tradicionales, así que hemos recurrido al poder de internet”, explica Schadt.

Los científicos extraerán muestras ADN de las donaciones para buscar las mutaciones que causan ciertas patologías. Inicialmente, han elegido una lista de 675 enfermedades de las que deben su nombre al monje checo, porque su manifestación depende de menos factores que las polimórficas.

“Los que tienen las mutaciones deberían presentar los síntomas; si en alguien no se cumple, queremos entender qué es lo que le protege –dice

Schadt –. Si el sistema funciona podrá generalizarse después para dolencias más frecuentes”.

Una de las enfermedades que Schadt y Friend han incluido en su análisis es la fibrosis quística, el objeto de estudio de otro proyecto llamado Traducción Clínica y Funcional del CFTR –CFTR2 en su forma abreviada–, de la Universidad de Medicina John Hopkins.

Swab Instructions

- 1 Rinse your mouth with water. You will be using both swabs, one for inside each cheek.
- 2 Remove one sterile bristle brush from its tube, being careful to touch only the end of the stick and not the bristles.
- 3 Brush the inside of your mouth (one cheek) using 20 strokes. Twirl the swab to maximize the amount of cells collected for the test.
- 4 Air dry the brush for a minimum of 15 minutes at room temperature, taking care that the brush not touch other surfaces.
- 5 Place the brush back inside the tube and replace the cap. Apply the blue sealing dot sticker to the tube to hold cap in place.
- 6 Swab inside of other cheek.
REPEAT steps 2 - 5 for the second swab.
- 7 Return swabs in the envelope provided to The Resilience Project table at TED **by noon on Thursday March 20th.**

For any questions contact: resilienceproject@mssm.edu

Instrucciones para los voluntarios que quieran participar en el Proyecto Resiliencia.

“Sabemos que todos los afectados tienen una copia del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés) en ambos cromosomas, pero hay otras 2.000 mutaciones relacionadas que desconocemos cómo actúan”, indica Patrick Sosnay, uno de los científicos responsables de esta investigación.

Un directorio de mutaciones

Desde 2007, Sosnay y sus compañeros están construyendo una especie de biblioteca que recoja todos los elementos genéticos que influyen en el desarrollo de la enfermedad y en qué grado lo hacen. “Ya hemos analizado a 50.000 pacientes –afirma–. Existen tantas variables que hoy en día la medicina y la genética tienen que tratar con muchísimos datos”.

El experto señala que no solo se trata de padecer o no fibrosis quística, sino que el espectro de síntomas es muy amplio. “Algunas personas con 40 años no pueden llevar una vida normal y otras con 80 están prácticamente sanas”.

Son diversos los estudios que ya han demostrado que variables como la dieta y la exposición a ciertos compuestos o incluso a toxinas influyen en la salud humana y pueden modular químicamente el riesgo que viene determinado en los genes. Pero también, como explica Schadt, pueden hacerlo para bien. “En muchos casos los factores ambientales actúan mediante cambios epigenéticos, es decir, produciendo pequeñas modificaciones en el ADN que pueden tener efectos protectores contra enfermedades”.

“Las personas que tienen cierta alteración genética nunca sufren un infarto”, asegura Eric Schadt

Además, aunque el resultado sea negativo, “todos poseemos variantes genéticas que en mayor o menor grado temporizan la acción de los agentes externos”, señala Manel Esteller, del Instituto de Investigación Biomédica Bellvitge (Barcelona).

El trabajo del director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del centro catalán y su equipo consiste precisamente en estudiar cómo las circunstancias que rodean a un paciente afectan al desarrollo de su enfermedad. “El componente genético que no se puede evitar supone solo el 10% de las causas, la mayoría de contribuciones hereditarias tienen un valor variable”.

El experto hace alusión a otras dificultades añadidas con las que se encuentran en este tipo de estudios. “Cada persona es diferente, posee un genoma y epigenoma propio, pero es que además cada patología también lo es –expone Esteller–. Por ejemplo, la leucemia de cada paciente es distinta”.

Tanto el español como Sosney ven con buenos ojos el Proyecto Resiliencia y aseguran que la idea de buscar claves genéticas en individuos sanos lleva bastante tiempo rondándoles por la cabeza a los que dedican sus esfuerzos

a la investigación en esta área.

“Si logramos conocer los factores que provocan la resistencia a sufrir enfermedades quizá evitemos de forma temprana males tan terribles como el alzhéimer –aventura Esteller–. Podríamos saber su incidencia en la población y hacer estudios epidemiológicos para ver su interacción con factores ambientales o dietéticos, por ejemplo”.

Los secretos de la longevidad

Un ejemplo de investigación que ya trabaja en esta línea es el proyecto 100-plus, una iniciativa de la Facultad de Medicina de la Universidad Libre de Ámsterdam, cuyo objetivo es precisamente buscar las causas de que la demencia esté más presente en unas personas que en otras.

“Queremos estudiar a ancianos que, a pesar de ser muy mayores, no tengan síntomas”, explica Henne Holstege, una de las científicas que trabajan en la institución holandesa. “Esperamos poder aprender de sus estilos de vida y sus genomas para saber cómo es posible que algunas personas comiencen a sufrir neurodegeneración a los 70, mientras que otras tienen un cerebro que funciona perfectamente a los 100”.

El precedente de 100-plus es otro trabajo, en el que Holstege y el equipo del que forma parte [analizaron el ADN de las células sanguíneas de Hendrikje van Andel-Schippers](#), una anciana que murió en 2005 a los 115 años sin presentar un solo signo de demencia. “Su madre también vivió hasta los 100 en las mismas condiciones, por lo que parecía seguro que su genoma incluía elementos que la protegían”, explica la investigadora.

Decidieron estudiar el material genético contenido en los glóbulos blancos de esta anciana porque los cambios que se producen en sus cromosomas a lo largo de la vida son más rápidos y numerosos que en las neuronas. Los resultados, publicados en la revista *Genome Research*, revelaron que la sangre de la anciana escondía nada más y nada menos que 400 mutaciones. “El problema es que el genoma es extremadamente complejo por lo que es imposible detectar factores genéticos protectores utilizado solo un individuo”, admite Holstege.



Los glóbulos blancos de Hendrikje van Andel-Schipper, una supercentenaria fallecida en 2005, albergaron más de cuatro centenares de alteraciones genéticas sin provocarle ninguna enfermedad. / EFE

Ahora, los investigadores de la universidad holandesa obtendrán también muestras del cerebro de aquellas personas que cumplan los requisitos y que deseen donarles este órgano para estudiarlo una vez hayan muerto. “Detectando las regiones del genoma de centenarios sanos que difieren de los mismos fragmentos en personas con demencia esperamos encontrar los elementos genéticos que les protegen contra la neurodegeneración”.

Al igual que sucede con los resultados de los estudios estadounidenses, los descubrimientos del trabajo 100-plus se almacenarán en una base de datos que podrá ser consultada por otros investigadores. Sin embargo, una de las diferencias entre el trabajo holandés y el Proyecto Resiliencia es que sus hallazgos no influirán en la vida de los voluntarios.

Una vez completado el análisis del ADN, los responsables de la universidad de Nueva York enviarán un informe donde se les indicará a los participantes si han detectado o no la presencia de mutaciones genéticas relacionadas con alguna enfermedad. A los que además tengan alguna alteración que potencialmente pudiera tener un efecto protector, se les ofrecerá la posibilidad de seguir en el estudio para un análisis más minucioso. Este incluiría desde la secuenciación de su genoma completo a la descripción de su proteoma, el conjunto de todas las proteínas que se sintetizan a partir de sus genes.

Anonimato relativo

Sosnay explica que en las bases de datos que generan los proyectos como este no constan los nombres de los participantes ni ningún tipo de dato personal. “Les damos un número de identificación asociado a su ficha genética, pero es imposible saber a quién corresponde el registro”, dice.

Tras completar el análisis del ADN, se indicará a los participantes si tienen mutaciones genéticas relacionadas con alguna enfermedad

“Si donas tu ADN para un proyecto así y encuentran que tienes una enfermedad, tienen que comunicártelo –asegura–. Hay que tener mucho cuidado con la información contenida en el ADN porque es como una huella dactilar, dice mucho de nosotros”. Según el investigador, el material genético de cada persona es diferente y analizándolo lo suficiente es posible saber conocer la identidad de su dueño, sobre todo en el caso de aquellas mutaciones más raras que solo están presentes en un pequeño porcentaje de individuos.

“Aún no conocemos la causa genética de todas las enfermedades, pero a medida que avancemos más y más en las investigaciones esta cuestión va a cobrar una importancia creciente”, advierte Sosnay, que pone el ejemplo de las empresas de seguros médicos en Estados Unidos: “Si pudieran acceder a exámenes de ADN y saber de qué pueden morir algunos de sus clientes, muchas personas podrían ser excluidas de sus servicios”.

No obstante, el experto hace hincapié en que la genética no cuenta toda la historia, por lo que es necesario evitar el determinismo en este campo. “Hay una ingente cantidad de variables implicadas y de hecho posiblemente nunca lleguemos al punto de conocer exactamente de qué va morir una persona –admite–. Existe demasiada complejidad en biología y medicina para que las cosas sean tan sencillas”.

En el estudio *Experimentos de hibridación en plantas*, publicado en 1866, el considerado como el padre de la genética solo hablaba de las semillas de

sus guisantes.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

SUPERHÉROE | RESILIENCIA | ADN | GENES | GENÉTICA | GENOMA |
ENFERMEDAD |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)