



Si tú me dices gen... lo digo casi todo

J. F. Navarro* y J. Villar**

*Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

**Director, Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

La medicina del nuevo milenio se ha iniciado con la secuenciación completa del genoma humano^{1,2}. Los 3.000 millones de pares de nucleótidos agrupados en los cerca de 38.000 genes de la molécula de ADN humano van a ser los pilares de una nueva visión de la medicina: la medicina molecular. El desarrollo de métodos para el análisis de la estructura y función de los genes (conocidos como tecnología del ADN recombinante) ha creado unas oportunidades sin precedente para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Y es que muchas de las enfermedades y alteraciones fisiopatológicas que afligen al ser humano, sean o no hereditarias, tienen una base genética. La genética clásica o mendeliana indica que el genotipo dicta el fenotipo. Sin embargo, cada vez está más claro que la mayoría de las patologías son el resultado de una interacción compleja entre el genotipo, el medio en que vivimos y la naturaleza del proceso que inicia el daño celular, tisular, orgánico o sistémico. Los mecanismos celulares involucrados en la inflamación, daño tisular o reparación son controlados a nivel molecular y no pueden ser entendidos completamente sin considerar las funciones de los genes relevantes y sus productos.

Probar que existe una predisposición o susceptibilidad individual a padecer enfermedades ha resultado ser algo muy difícil, y precisa del estudio de poblaciones homogéneas en las que pueda probarse el papel de un determinado producto génico. El principio que subyace en la susceptibilidad es la diferencia interindividual, que confiere sensibilidad o resistencia a determinada enfermedad. Los marcadores de susceptibilidad pueden incluir características genéticas, enfermedades preexistentes, diferencias en el metabolismo, variaciones en los niveles de inmunoglobulinas, o la capacidad de un órgano para recuperarse de una agresión. En 1988, Sø-

rensen y cols.³ publicaron un trabajo que analizaba por primera vez las influencias genéticas sobre la muerte prematura en un millar de familias danesas que incluían niños que habían sido entregados en edades muy tempranas a padres adoptivos no relacionados con ellos. Los resultados de este estudio sugerían que la muerte prematura en adultos tiene una base genética muy fuerte: la muerte prematura de un padre biológico antes de los 50 años de edad se asociaba con un riesgo relativo de muerte en sus hijos, que habían sido adoptados por otras familias, de casi seis veces superior para enfermedades infecciosas y cerca de cinco veces para enfermedades cardiovasculares. Así, el aumento de la mortalidad en los adoptados con padres biológicos que murieron por infecciones puede interpretarse como una prueba de los efectos que tienen las variaciones genéticamente determinadas sobre el sistema inmunitario.

EL RIÑÓN Y LA NEFROLOGÍA MOLECULAR: SI TÚ ME DICES GEN...

Existen datos que prueban que la bien conocida diversidad de las manifestaciones clínicas, el pronóstico y el riesgo de cronicidad entre los pacientes afectados de una misma enfermedad está sujeta a control genético polimórfico⁴. Los polimorfismos son formas variantes de genes que ocurren en al menos un 1% de la población. Son responsables de las diferencias inmunológicas entre individuos a la vez que pueden influir en la estructura o función de los genes o sus productos. Dado que es relativamente fácil conocer la secuencia de nucleótidos de un segmento de ADN, además de que es posible determinar si un sujeto tiene una o dos copias o la pérdida de un gen, también puede conocerse dónde están situadas las formas variantes de ese gen. Si se identificaran cientos de miles de polimorfismos de un simple nucleótido a lo largo del genoma, sería posible realizar estudios de asociación para identificar las regiones con genes susceptibles de enfermedades. Así sabemos que hay individuos «normales» que son más susceptibles que otros a padecer una determinada enfermedad. Esta-

Correspondencia: Dr. Jesús Villar
Unidad de Investigación
Hospital N. S. de Candelaria
Carretera del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: jvillar@hcan.rcanaria.es

mos pues ante respuestas individuales en condiciones idénticas. Sabemos que el gen que codifica para la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) juega un papel importante en la patogénesis de la hipertensión arterial y de las enfermedades cardiovasculares. El polimorfismo basado en la presencia (I) o ausencia (D) de un segmento de 287 pares de bases en un intrón del gen de ECA produce tres genotipos diferentes: DD, II y DI. Pues bien, el genotipo DD se asocia con un aumento de las concentraciones celulares y circulantes de ECA y con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares⁵.

Uno de los aspectos más interesantes de la Nefrología es conocer los mecanismos que determinan la cronicidad de la enfermedad renal y la progresión hacia la enfermedad terminal. Hoy sabemos que un control inadecuado de la glucosa o de la presión arterial no son suficientes para explicar el inicio de la enfermedad renal. Existen datos que sugieren que un paciente desarrolla una nefropatía, sea o no diabética, después de que un suceso o agresión desencadena el «despertar» de una serie de genes que modifican la respuesta renal a la lesión⁶. Por ejemplo, en la diabetes tipo 1, una mutación específica en el gen del TGF- β 1 se ha asociado con el desarrollo de nefropatía⁷. Además, estudios poblacionales y familiares en busca de genes candidatos de susceptibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica y/o terminal han demostrado que la disminución de la velocidad de filtración glomerular tiene un componente genético⁶.

FARMACOGENÉTICA, VELCRO MOLECULAR Y MEDICINA PERSONALIZADA

El nuevo reto intelectual del nefrólogo clínico o investigador es integrar la fisiología, la clínica y la biología molecular para comprender mejor la función de los tejidos, de los órganos y del organismo en su conjunto. Muchas enfermedades van a ser vistas en este siglo no como disfunción de uno o más órganos, sino como disfunción de uno o más genes. Con ayuda de la informática, la secuenciación del ADN permitirá comparar e interpretar la información genética entre diferentes sujetos sanos o enfermos. El uso de esta información para diseñar fármacos específicos para cada tipo de pacientes es otra gran promesa para el futuro. Si supiéramos qué genes se activan ante un proceso patológico y qué pacientes van a desarrollar enfermedad renal, idealmente podríamos elegir el mejor tratamiento. Conociendo los genes responsables de susceptibilidad podremos evitar los fármacos o medicamentos que no funcionan.

La farmacogenética, dedicada al estudio de la influencia de la variabilidad genética en la respuesta a

los medicamentos, y la genómica funcional, orientada al entendimiento de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades como medio para identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevos fármacos, son dos disciplinas que generarán unas expectativas sin precedentes en la medicina de este siglo. Si toda la farmacología actual se basa tan solo en unas 400 dianas terapéuticas, los 38.000 genes de nuestro genoma serán esenciales para interpretar la heterogeneidad en la respuesta farmacológica. Las 150 enfermedades más importantes están reguladas por tan solo un millar de genes. Con la incorporación de los chips de ADN en los laboratorios clínicos seremos capaces de medir la expresión de miles de diferentes ARNm en un simple paso de hibridación y detectar variaciones en los genes responsables de la respuesta de cada paciente a un mismo fármaco. Las moléculas de ADN en un chip actuarían como cintas de Velcro molecular que adhiere genes específicos —segmentos cortos de ADN— permitiendo detectar sus anomalías. En el futuro, un examen físico de rutina podrá incluir un análisis del ADN de una muestra sanguínea o de tejido para conocer las interacciones genéticas entre las moléculas. Dicho de otra manera, llegaremos a ser capaces de recomendar y emplear el medicamento más idóneo en cada individuo.

ADN es inevitablemente parte de nuestro destino. Pero para que esto ocurra, los nefrólogos deberán adquirir una formación básica en biología molecular durante el período que dura su entrenamiento como especialista, no solamente para acortar el puente que existe entre la práctica clínica y la investigación básica, sino para convertir los avances de biología molecular en aplicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lander ES, Linton LM, Birren B y cols.: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW y cols.: The sequence of the human genome. *Science* 291: 1304-1351, 2001.
3. Sørensen TIA, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW: Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 318: 727-732, 1988.
4. Winkelstein JA, Childs B: Why do some individuals have more infections than others? *JAMA* 285: 1348-1349, 2001.
5. Kanazawa H, Okamoto T, Hirata K, Yoshikawa J: Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1235-1238, 2000.
6. Schelling JR, Zarif L, Sehgal A, Iyengar S, Sedor JR: Genetic susceptibility to end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 465-472, 1999.
7. Pociot F, Hansen PM, Karlsen AE y cols.: TGF-beta1 gene mutations in insulin-dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 2302-2307, 1998.