

GENES

CHIVATOS

SON CAPACES DE PREDECIR UN CÁNCER DE MAMA ANTES DE QUE SE DESARROLLE, DE ANTICIPAR QUE UN FÁRMACO NO VA A FUNCIONAR O DE AVENTURAR LA PREDISPOSICIÓN A ENFERMEDADES COMUNES. HABLAMOS DEL ADN

TEXTO OLGA FERNÁNDEZ

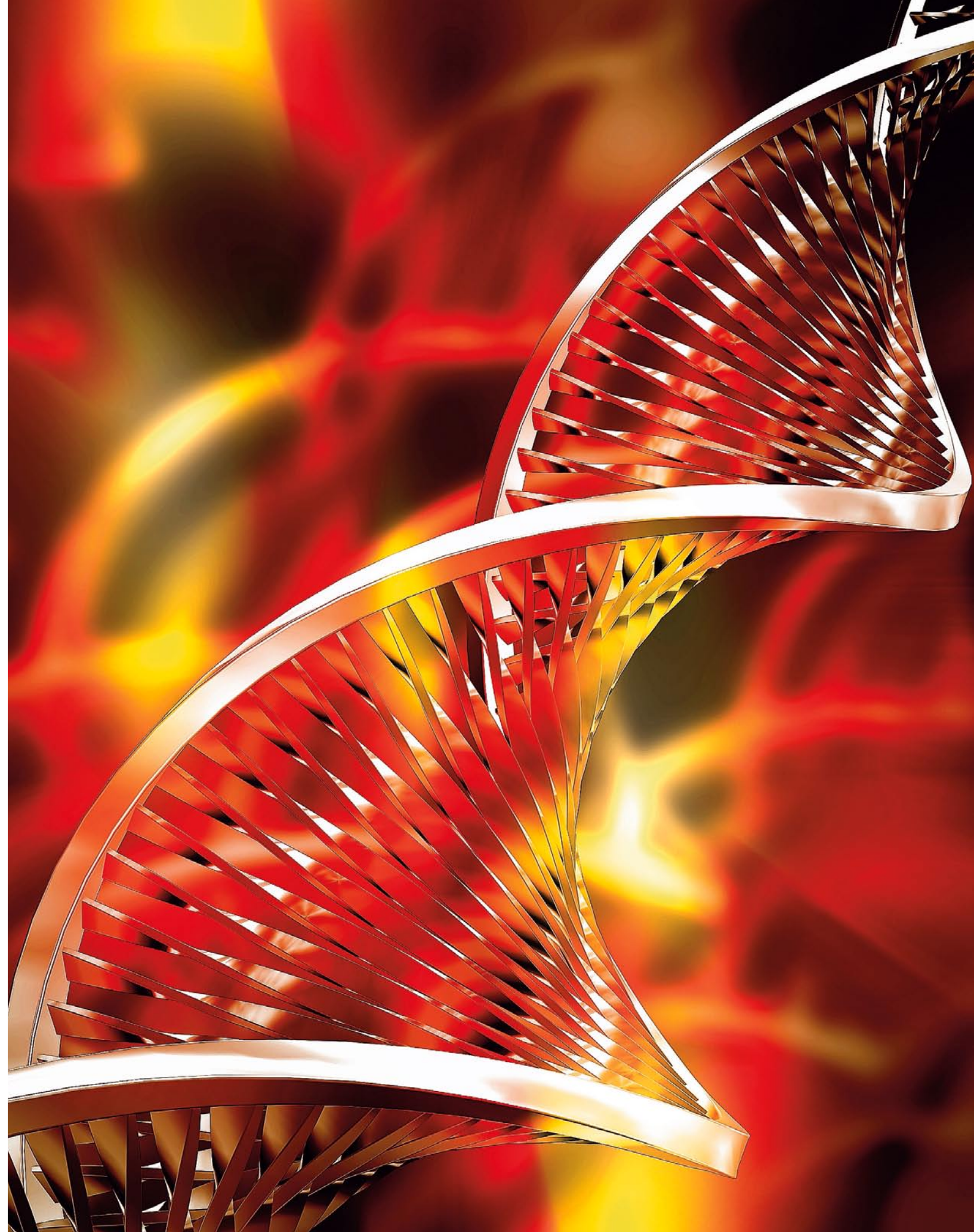
EL MATERIAL GENÉTICO ESCONDIDO en el interior de cada célula encierra infinitos secretos: desde la predisposición a desarrollar graves enfermedades, como el cáncer, hasta la tendencia a alimentarse de una determinada manera. Las últimas estimaciones sitúan el número de genes en unos 20.500, no muchos, si lo comparamos con los de otros seres vivos, como el ratón (29.000) o el gusano (unos 19.000). La importancia de este material genético es vital, ya que representa el libro de instrucciones por el que se rigen la células, y entenderlo supone descifrar las claves del funcionamiento del organismo. Cada vez se conocen más, y más interesantes, relaciones entre nuestros genes y la propensión a padecer enfermedades. Por ejemplo, los investigadores han identificado dos mutaciones genéticas (BRCA1 y BRCA2) que convierten a sus portadoras en personas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres con antecedentes de dicha enfermedad en la familia deben realizarse un estudio genético para descartar este tipo de mutaciones; cuando se detectan, los médicos aplican tratamientos con el objetivo de evitar que desarrollen la enfermedad.

En el entorno de la genética se han desarrollado otras disciplinas. Es el caso de la farmacogenética, que estudia cómo determinadas mutaciones genéticas influyen en la respuesta del organismo ante un medicamento. Por ejemplo, se ha comprobado que los pacientes con una determinada mutación no deben ser tratados con estatinas

(medicamento para reducir los niveles de colesterol), pues presentan un riesgo muy elevado de sufrir efectos secundarios. O de la epigenética, que investiga el efecto del ambiente en la expresión de los genes. "Una información basada solo en el genoma para detectar riesgo de enfermedades comunes es poco fiable. Hay que tener en cuenta los factores no genéticos (dieta, agentes tóxicos ambientales, fármacos, estilo de vida...) que actúan sobre los genes modificando su expresión", explica el doctor José Ignacio Lao Villadóniga, especialista en genética clínica del Centro Genomic Genetic del Hospital Quirón Dexeus de Barcelona.

En la práctica clínica, los test genéticos se utilizan para detectar enfermedades hereditarias, para administrar fármacos más eficaces o determinar su toxicidad en la persona, e incluso para descubrir la predisposición a enfermedades comunes. Aunque los más conocidos son los estudios genéticos que se realizan a las embarazadas de alto riesgo con el fin de detectar anomalías cromosómicas en el futuro hijo o los cribados neonatales (prueba del talón) que se practican a todos los recién nacidos para descubrir algunas enfermedades, existe un abanico mucho más amplio donde son útiles. No en vano se contabilizan 8.000 enfermedades raras (genéticas o hereditarias) distintas que afectan a entre un 6% y un 8% de la población. "La aplicación de los test genéticos se realiza en muchísimas enfermedades: desde la fibrosis quística o distrofias musculares, →

FOTO INSTITUTO ROCHE / KIRSTY PARGETER



Investigadores.

En la imagen de la derecha, el doctor Jose María Ordovás, profesor de Nutrición y Genética y director del laboratorio de Nutrición y Genómica en el USDA-Human Nutrition Research Center on Aging de la Universidad de Tufts (Boston). Es uno de los mayores expertos en nutrigenética, la ciencia que estudia cómo adaptar la dieta a la genética de cada individuo. Junto a estas líneas, el doctor José Ignacio Lao Villadóniga, especialista en genética clínica del Centro Genomic Genetic, en Barcelona. Aplica un programa basado en la genética para mejorar la calidad de vida de los niños con trastorno del desarrollo neurológico, como los autistas.



FOTO: JULIETA E. DE ZULUETA

→ hasta el cáncer hereditario o la muerte súbita por causa genética. En todas ellas se usan los análisis genéticos para confirmar el diagnóstico clínico y saber la mutación que lo ha causado”, confirma la doctora Carmen Ayuso, jefa del Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid, y directora científica del Instituto de Investigación Sanitaria del centro homónimo.

Un análisis genético también es capaz de adivinar cómo va a responder el organismo a un determinado fármaco. En la actualidad, este tipo de estudios se emplean principalmente en enfermedades psiquiátricas, cardiovasculares y en cáncer. Y tampoco podemos olvidarnos de los orientados a averiguar la predisposición a desarrollar enfermedades no puramente hereditarias, las llamadas comunes. Aunque, en esta última aplicación, la doctora Ayuso matiza que “los estudios genéticos son aún poco precisos y útiles, pero con el tiempo o para algunas enfermedades llegarán a serlo, en combinación con otros datos clínicos”.

La mayoría de los test mencionados se encuentran cubiertos por la sanidad pública, excepto los utilizados para conocer la predisposición a desarrollar enfermedades comunes y algunos análisis farmacogenéticos. El precio de los mismos varía mucho de un laboratorio a otro, aunque en términos generales pueden oscilar entre los 100 y los 2.000 euros. “Depende de la complejidad del estudio. Lo más caro es secuenciar un exoma completo o mirar muchos genes en

una persona para detectar una enfermedad que puede estar originada por diversas causas, y lo más barato, constatar que existe una mutación concreta en una persona”, puntualiza la doctora Ayuso.

COMER POR MANDATO GENÉTICO ¿Por qué un mismo alimento no afecta a todos por igual? De desvelar el enigma se encarga la nutrigenómica. “Investiga cómo las mutaciones en los genes hacen que cada uno de nosotros responda de manera diferente a la dieta. Ejemplos de ello están en el hecho de que unos engordan más que otros comiendo lo mismo, o a unas personas les sube el colesterol al consumir huevos o mantequilla y a otros no, o también cómo la sal sube la tensión en unas personas pero no en otras”, razona uno de los mayores expertos en esta materia, José María Ordovás, profesor de Nutrición y Genética y director del laboratorio de Nutrición y Genómica en el USDA-Human Nutrition Research Center on Aging de la Universidad de Tufts (Boston). Los genes pueden avisarnos de si somos o no candidatos a desarrollar enfermedades comunes (diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares o neurológicas). Por tanto, si sabemos de antemano que nos encontramos en riesgo de padecer una determinada enfermedad, también es posible poner los medios para retrasarla o evitarla. En este punto, el doctor Ordovás matiza: “Es importante recalcar que estamos hablando de mayor o menor riesgo y no de seguridad →

→ de que tales enfermedades se manifiesten en el futuro". La razón reside en dos claves: aún no se conocen todos los genes implicados y el desarrollo de las enfermedades comunes depende también del ambiente. "Justo porque aproximadamente la mitad del riesgo nos viene de la genética y la otra mitad, del ambiente, podemos prevenir o retrasar la aparición clínica de las enfermedades en aquellos individuos que estén genéticamente predispuestos a ellas. El remedio sería un estilo de vida adaptado a nuestros genes. Esto incluiría un tipo de dieta más apropiada, pero también se podría actuar sobre otros aspectos conductuales para conseguir esa prevención eficaz", argumenta Ordovás.

¿Qué enfermedades podrían evitarse? El doctor José María Ordovás cita varias: "Por ejemplo, hay personas en las que un gen conocido como PLIN1 predispone a la obesidad. Hemos visto que, a ellas, una dieta baja en calorías no les hace perder peso (como sería de esperar), mientras que con una dieta rica en hidratos de carbono sí lo consiguen. Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, hemos demostrado también recientemente que la dieta mediterránea beneficia mucho a ciertos individuos que tienen una predisposición genética a la diabetes debido a que son portadores de una forma del gen llamado TCF7L2. En otros casos, como el del riesgo del síndrome metabólico, la solución para aquellos que son portadores de determinadas variantes genéticas relacionadas con la inflamación sería aumentar el contenido de omega-3 en sus dietas, es decir, comer más pescado azul".

La combinación de genética y nutrición también se encuentra presente en el tratamiento que aplica el doctor José Ignacio Lao: un programa de estimulación neurológica –así lo denomina– para mejorar la calidad de vida de los niños con trastorno del desarrollo neurológico, como por ejemplo los autistas o los niños con TDAH (Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad). "En el 70% de los autistas, hemos visto que está comprometida la función del sistema inmunológico: son niños con tendencia a padecer enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, asma) y baja tolerancia a tóxicos (polución, tabaco, metales pesados en alimentos); mientras que en los niños con déficit de atención es poco frecuente que se den los dos problemas, pueden tener uno u otro", explica. La clave del tratamiento consiste en realizar un estudio genético del niño y analizar su historia clínica para establecer una dieta personalizada y administrar suplementos médicos con el fin de modificar la expresión de los genes.

También es importante alertar de la poca fiabilidad que ofrecen algunos tests que se anuncian en Internet. ¿Cómo reconocer los serios de los banales? El doctor Ordovás recomienda "fiarse más de los que se llevan a cabo con la participación directa de un profesional de la salud y que dan recomendaciones personalizadas de hábitos de vida, incluyendo, por supuesto, pautas dietéticas apropiadas al genoma del individuo y a los objetivos que se quieren conseguir".

FARMACOS A MEDIDA Los tests genéticos han abierto la puerta a la medicina personalizada en el cáncer, que consiste en prescribir el mejor tratamiento en cada momento evolutivo de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que los tumores cambian y se adaptan al tratamiento prescrito. Para acertar con los fármacos, actualmente se realizan análisis genéticos del tumor con el fin de conocer su pronóstico y diseñar un tratamiento "a medida". "Existen mutaciones que impiden que un tratamiento específico sea eficaz y su identificación es útil en la administración de fármacos biológicos (nuevos tratamientos contra el cáncer) que solo se prescriben a los pacientes que no las presentan", explica el doctor Alfredo Carrato, jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, en Madrid. Determinadas alteraciones en los genes revelan si el paciente es más o menos sensible a la quimioterapia o incluso si va a desarrollar toxicidad. Por ejemplo, el oncogén RAS –presente en pacientes con cáncer colorrectal– delata a quienes no van a responder al tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, un fármaco biológico concreto. "Por el momento, tiene sentido identificar las alteraciones genéticas que condicionan la eficacia de fármacos conocidos y disponibles en la clínica diaria. En cuanto a la investigación, hay tests que analizan todas

las alteraciones genéticas presentes en un tumor, pero el nivel de complejidad de interpretación de los resultados es grande y no se utilizan, por el momento, en la medicina asistencial", puntualiza el doctor Carrato.

El doctor Eduardo Díaz-Rubio, catedrático y jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico de San Carlos, en Madrid, también deja constancia de la importancia de la genética en el tratamiento del cáncer: "Gracias a estos avances, se han introducido más de 20 nuevos fármacos y al menos 7 biomarcadores en tumores como el cáncer de mama, colon, pulmón, melanoma y tumores estomacales gastrointestinales. Y, lo que es más importante, ha permitido cambiar la historia natural de estas enfermedades". **DOM**



LOS GENES PUEDEN DESVELAR EL RIESGO DE PADECER ENFERMEDADES FUTURAS, COMO LA DIABETES O LA OBESIDAD