

Esperanza diseñada en el laboratorio

Amanda Denuc

—Nuevas tecnologías desarrolladas en el departamento de Genética de la Facultad de Biología de la UB abren la puerta a un diagnóstico más preciso de la retinosis pigmentaria—

Si imaginamos al ser humano en un entorno salvaje y primitivo, entenderemos que la vista es un sentido esencial para la supervivencia: se deben evitar los depredadores, se debe detectar a las presas, se debe establecer un contacto con los congéneres, etc. ¿Deja de serlo si nos encontramos en un entorno social y civilizado? Siguiendo el último informe de la OMS, publicado el octubre de 2011 (*WHO, Fact sheet 282*), el 90% de las personas con deficiencias visuales vive en países desarrollados. Globalmente, la cifra es de 285 millones de afectados, de los cuales 39 millones son ciegos.

Así, la ceguera representa un 14% de las afecciones visuales y, aunque se puede afirmar que actualmente en nuestra sociedad no hay peligro para la supervivencia del individuo, sí limita considerablemente la autosuficiencia y la libertad personal de quien la sufre. El ojo es un órgano complejo, formado por diferentes estructuras, cada una de ellas con una función única. A través de una abertura de tan sólo 2 mm de diámetro, el ojo selecciona una pequeña fracción de lo que hay a nuestro alrededor y, junto con el cerebro, reconstruye la posición, la forma, el color y el movimiento de cada objeto de nuestro campo visual. Las enfermedades que pueden llevar a desarrollar ceguera se clasifican en cuatro grupos, dependiendo de la estructura anatómica que se vea comprometida (*Figura 1A*): (1) las que afectan a las

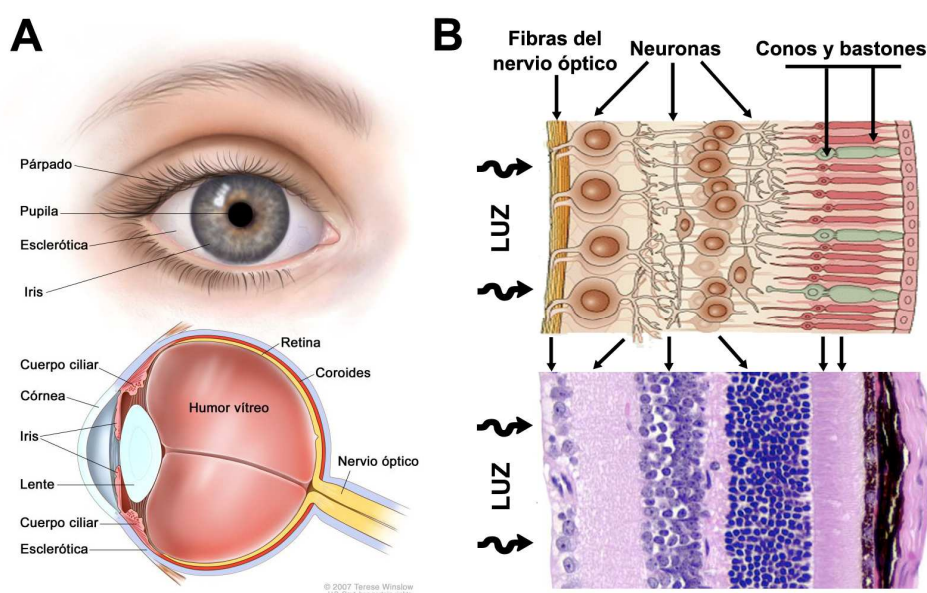


Figura 1. A) Estructura anatómica del ojo. B) Estructura celular de la retina (arriba, diagrama, abajo, retina real tratada experimentalmente, delimitando secciones).

estructuras transparentes del ojo, como por ejemplo las cataratas; (2) las que afectan al nervio óptico, como por ejemplo el glaucoma; (3) las que afectan al cerebro, como por ejemplo la ceguera cortical; y por último, (4) las que afectan a la retina, como por ejemplo la retinosis pigmentaria.

Estudiar sus bases moleculares, es decir, la diana —la molécula— que se encuentra afectada directamente en estas enfermedades, y que por lo tanto es su origen, es el primer paso para encontrar una cura. Es en este contexto en el que se encuentra el trabajo realizado en el laboratorio del departamento de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. El grupo de la Dra Roser González trabaja desde hace más de 20 años en el estudio de las bases genéticas de la retinosis pigmentaria (RP) y otras distrofias de retina, la causa principal de ceguera hereditaria en adultos.

La retina y las retinopatías

Al detalle, la retina es la estructura posterior del ojo que convierte las señales luminosas en señales nerviosas que son interpretadas por el cerebro y originan la visión tal y como la entendemos. Esta habilidad nace de la capacidad sensitiva del tejido, formado por distintas unidades sensoriales, distintos tipos de células fotorreceptoras —llamadas conos y bastones— capaces de captar la luz que reciben y transformar los estímulos luminosos en impulsos nerviosos. En la RP, y en otras distrofias degenerativas, son éstas las células diana de la enfermedad y, poco a poco, van degenerando, dejando el tejido sin función (*Figura 1B*).

Aquello que sí se conoce es que esta degeneración no viene provocada por lesiones, infecciones o cualquier agente externo, sino que se habla de enfermedades con un origen genético, un error en un gen. Los genes son paquetes de información que contienen dos copias de datos —una procedente del padre y otra procedente de la madre— que definen y caracterizan todos los rasgos de nuestro cuerpo. En este caso, la enfermedad conlleva que la información contenida en un gen —que tiene los datos para un rasgo de la retina— sea errónea, que haya un defecto genético —llamado mutación—, el cual hace que las células funcionen de forma inadecuada y tengan dificultades para percibir la luz. Estos defectos, por su carácter genético, son heredables, es decir, que pueden transmitirse a la descendencia y, como consecuencia, los hijos del/a afectado/a son susceptibles de sufrir la misma enfermedad.

Ahora bien, la herencia de la información, en este caso de las mutaciones que causan la enfermedad, no es al azar, sino que sigue un patrón concreto que se conoce con el nombre de patrón de herencia mendeliano —así denominado por seguir las leyes de Mendel. Esto significa que dependiendo del tipo de herencia que siga la enfermedad pueden darse tres situaciones: (1) estar afectado por la enfermedad, (2) llevar una de las copias, procedente de uno de los progenitores, con la mutación, pero sus efectos no ser suficientes como para desarrollar la enfermedad —individuos llamados “portadores” pero sanos— o (3) estar completamente sano, sin mutaciones. ¿Cómo se clasifican entonces los tipos de herencia en RP? (*Figura 2*)

1. Retinosis pigmentaria de herencia autosómica dominante (adRP, *autosomal dominant RP*): “autosómica” quiere decir que es independiente del sexo del individuo y “dominante”, que con sólo la presencia de una mutación en una de las dos copias que

son heredadas, sea del padre o de la madre, es suficiente para desarrollar la enfermedad. En este caso, el 50% de los hijos se ve afectado, aunque en retinosis esta es la forma más leve, pues la enfermedad progresa lentamente y, por regla general, se preserva una buena visión central hasta edad avanzada.

- II. Retinosis pigmentaria de herencia autosómica recesiva (arRP, *autosomal recessive RP*): en este caso, siendo también independiente del sexo del individuo, para llegar a desarrollar la enfermedad es necesario que las dos copias de la información codificada por el gen, la del padre y la de la madre, contengan una mutación. En este caso, el 25% de los hijos se ven afectados y un 50% son portadores de una copia mutada que, a su vez pueden transmitir a su descendencia, aún sin manifestar la enfermedad. Por desgracia, en retinosis este caso es más severo que el anterior y los problemas de adaptación a la luz pueden manifestarse ya en la adolescencia. Es el patrón más frecuente y se relaciona en algunos casos con situaciones de consanguinidad en la familia –cuando los padres presentan un grado de parentesco común, pues la probabilidad que se reúnan en una misma persona dos copias mutadas del gen es mucho más elevada.

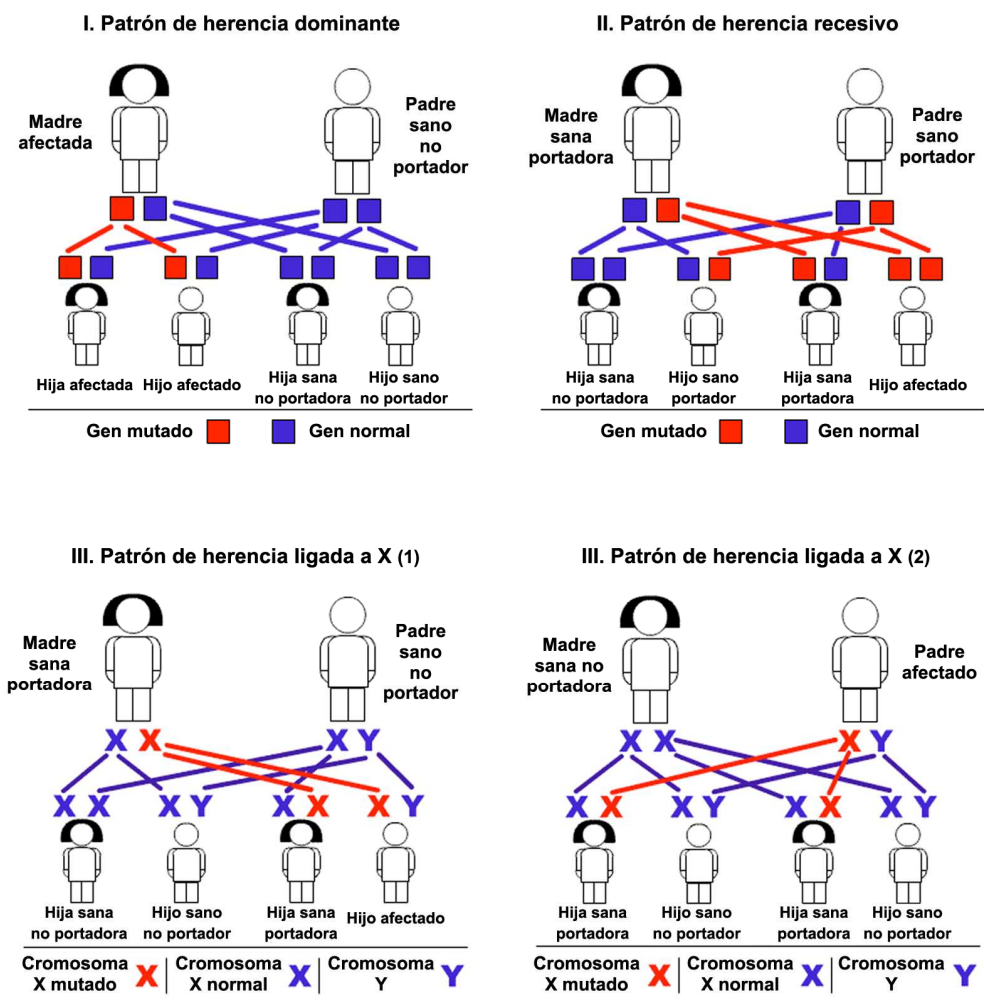


Figura 2. Cuadro explicativo de los distintos patrones de herencia. Ver texto (Modificado de www.distrofia-mexico.org Artículo: Ricardo Rojas).

- III. Retinosis pigmentaria de herencia ligada al sexo: en este caso, el gen afectado se localiza en la misma ubicación que los genes que definen en un individuo el sexo femenino –el cromosoma X– y es por ello que la probabilidad de desarrollar o no la enfermedad depende del hecho de ser mujer o hombre. Si la mutación proviene de la madre, el 50% de los hijos caerán enfermos y el 50% de las hijas, serán portadoras. Si la mutación proviene del padre, el 100% de los hijos no tendrán ninguna mutación, pero el 100% de las hijas será portadora. Es el caso más severo y progresivo de retinosis.

Lo más destacado es que, aún tratándose de una enfermedad monogénica, esto es, que la afectación de un sólo gen es suficiente para desarrollarla, hay diferentes genes que pueden ser los responsables individualmente. Además, en un único gen pueden aparecer distintas mutaciones que lleven a la retinosis pigmentaria. Técnicamente hablando, se dice que no hay genes causales mayoritarios ni mutaciones prevalentes. Hasta hoy se conocen unos 150 genes para distrofias retinianas (www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/), y es necesario tener en cuenta que en un 40-50% de los casos de RP, los genes afectados son desconocidos.

Esta diversidad de situaciones tiene una consecuencia evidente: la dificultad del diagnóstico genético y la escasez de información para la elaboración de fármacos e ideación de terapias. Y aquí es donde destaca el trabajo realizado por el grupo de investigación de la Dra Roser González: el diseño de una nueva herramienta que permite una mejor aproximación para el diagnóstico y la identificación de nuevos genes y nuevas mutaciones de retinosis pigmentaria.

Chips de diagnóstico

Las personas afectadas por RP –una de cada 3700– desarrollan una degeneración progresiva e irreversible de la retina que conlleva, en una primera fase, una disminución de la visión nocturna o con poca claridad –nictalopia–, seguida de una pérdida de la visión del campo periférico –visión túnel– y, al final, ceguera. Además, en un 30% de los casos, la retinosis pigmentaria se encuentra relacionada con lesiones en otros órganos, y engloba hasta una treintena de síndromes, conocidos como retinosis pigmentarias sindrómicas.

Aunque se nace con la enfermedad, es frecuente que sus signos no se manifiesten hasta la adolescencia. Es por este motivo que la persona afectada no es consciente de su enfermedad hasta que ésta se encuentra en estadios avanzados. El problema empieza cuando, después de una media de 7 visitas a distintos oftalmólogos para conseguir el diagnóstico clínico adecuado, el paciente debe asumir que tiene una enfermedad incurable y que puede llegar a desarrollar ceguera. Además, puede que otros miembros de su familia e incluso su descendencia también estén afectados. En este momento se requiere un diagnóstico genético que analice la información heredada de los progenitores de cada individuo y así poder identificar los miembros enfermos, sanos o portadores de la familia.

En el laboratorio de Genética Molecular de la UB, liderado por la Dra Roser González, trabajan tres investigadoras y dos técnicos especializadas (*sección de entrevistas*) que se encargan del diagnóstico genético de distintas familias que sufren distrofias de retina. Los pacientes llegan desde asociaciones de afectados, como la ONCE, por colaboraciones con centros oftalmológicos, como IMO –Instituto de Microcirugía Ocular– o por propia iniciativa, a través

de la página Web de OrigoGEN (*cuadro en el texto*). Actualmente, el diagnóstico genético requiere el estudio de 150 genes conocidos y, como se ha comentado, se debe tener en cuenta que en un 40-50% de los casos no se encontrará ni el gen ni la mutación causal. En estos casos sin determinar será necesario empezar una búsqueda exhaustiva y manual del origen de la retinosis pigmentaria. Esta búsqueda supone una gran inversión de tiempo y de dinero, haciéndola inviable a nivel particular. Una de las mayores aportaciones de este grupo de investigación de la Universidad de Barcelona ha sido el diseño de un chip automatizado, y que se actualiza continuamente, para el diagnóstico de casos familiares de RP.

Esther Pomares, investigadora postdoctoral del laboratorio, es la responsable del diseño y puesta a punto de un sistema que se basa en el estudio detallado del material genético del individuo de interés mediante un **chip de SNPs**. Para entender el funcionamiento de este chip, se debe tener en cuenta que la información que contienen los genes que definen los rasgos de una persona, se encuentran codificados en una secuencia ordenada de sólo 4 letras, llamadas nucleótidos. Es la secuencia de ADN –ácido desoxiribonucleico. A nivel poblacional, esta secuencia puede presentar variaciones, que no se consideran mutaciones por su elevada frecuencia. El 90% de todas las variaciones que presentan los genes de un individuo afectan a

una sola posición de esta secuencia de letras, un sólo nucleótido, y se conocen científicamente con el nombre de: polimorfismos de un sólo nucleótido o SNPs, del inglés *single nucleotide polymorphism*. El diseño de este chip automatizado se basa, conceptualmente hablando, en un diagnóstico indirecto asumiendo que todos los individuos de una misma familia afectados por la enfermedad han heredado una secuencia de información común, diferente de los individuos sanos, que contiene la mutación causal y, a la vez, SNPs característicos para cada gen que se quiere estudiar.

ORIGOGEN

(www.origogen.com)



Es el portal que da a conocer un servicio de la Universidad de Barcelona fundado en el 2008 por las doctoras Esther Pomares, Gemma Marfany y Roser Gonzàlez, con la llegada de la patente del chip de SNPs desarrollado en el departamento de Genética. “Hoy por hoy no podemos dedicar todos los esfuerzos necesarios para hablar de empresa, pero sí es cierto que todos los casos que llegan son diagnosticados”, declara Esther Pomares. Cuando en una familia aparece un afectado surgen muchas dudas en el resto de miembros, referentes a su propia afectación de la enfermedad o a la probabilidad de transmitirla a su descendencia. El diagnóstico es una realidad y puede predecir la progresión de la afección o discernir cual será el mejor tratamiento. Siempre complementando el diagnóstico clínico, OrigoGEN permite a cualquier persona interesada a acceder de un modo directo a la profesionalidad, experiencia y conocimiento del grupo liderado por la Dra Roser Gonzàlez.

Para cada una de las muestras se realiza un análisis de los SNPs de cada gen, detallando el valor de cada nucleótido en su posición dentro de la secuencia de ADN. Con estos valores se efectúa un estudio de modo que, para cada individuo, se incluyen o descartan los genes analizados en el chip. Aquellos genes que no se han podido descartar se analizan manualmente, secuenciando todo el material genético en busca de nuevas mutaciones no descritas que puedan dar explicación a la enfermedad.

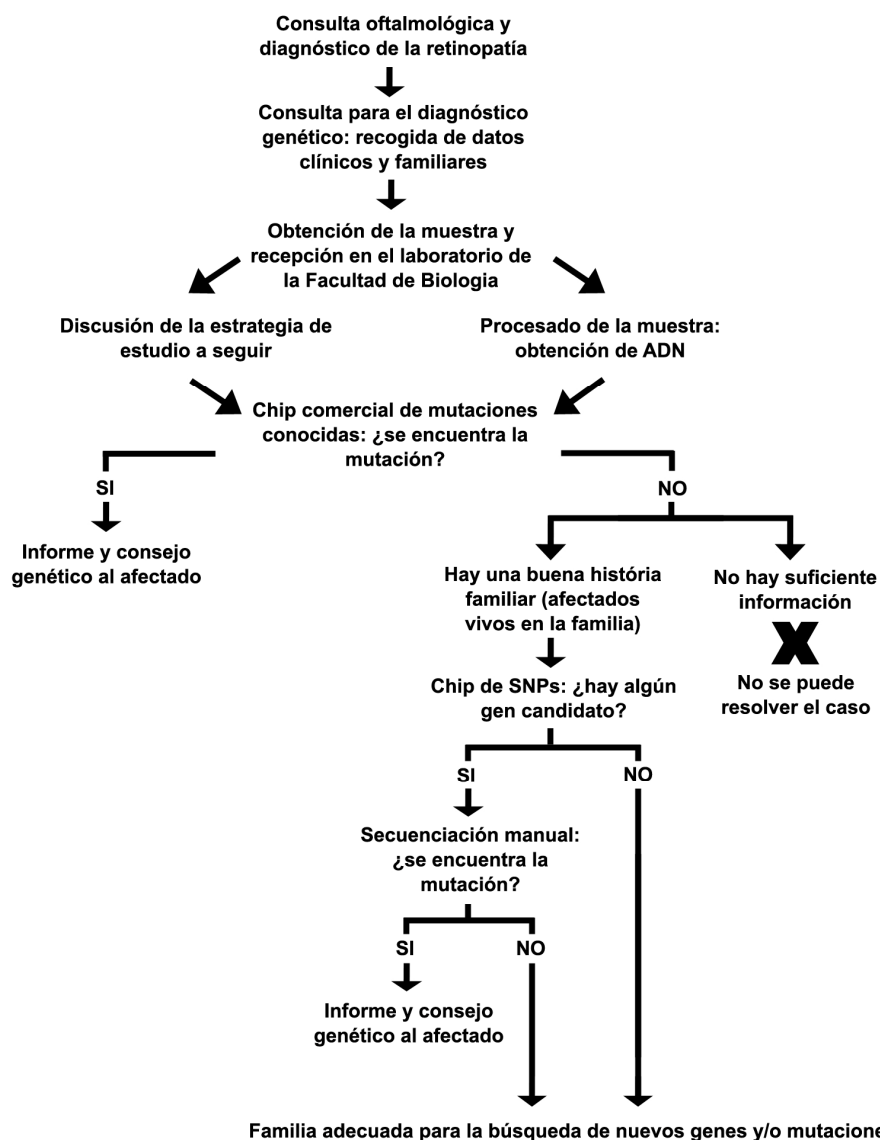


Figura 3. Esquema del protocolo de actuación seguido para el diagnóstico genético de retinopatías en el departamento de Genética de la UB

Así, el proceso de diagnóstico llevado a cabo en el laboratorio empieza cuando el oftalmólogo diagnostica clínicamente la enfermedad y obtiene una muestra de sangre o saliva del paciente. En este momento se realiza una extracción del ADN y se procesan las muestras en chips comerciales de mutaciones conocidas, que sólo cubren con éxito el 35-45% de los casos. Si con este primer estudio no se identifica la causa de la retinosis pigmentaria, es decir, en el 55-65% restante, las muestras son procesadas de nuevo, pero por el chip de SNPs diseñado en la UB.

Con este segundo estudio pueden descartarse como causantes de la enfermedad hasta un 85% de los genes analizados en los pacientes, de modo que se inicia un tercer estudio manual del 15% de los genes que no se han podido descartar, con el fin de hallar la mutación causal. En el supuesto final que todos los genes sean descartados, la familia analizada es un buen objeto de estudio para empezar un proyecto descriptivo de búsqueda de nuevos genes RP (*Figura 3*).

Para terminar

Se calcula que en España hay 15.000 afectados, pero que más de 500.000 personas son portadoras de genes con mutaciones que causan retinosis pigmentaria y otras distrofias de la retina. A día de hoy, se trata de enfermedades que no tienen cura ni tratamiento, pero se están desarrollando terapias génicas que en un principio podrán aplicarse en un determinado grupo de genes con mutaciones, hasta incluir todos los posibles. Conocer cual es el gen responsable por la enfermedad en cada familia de afectados será imprescindible para conocer las opciones para acceder o no a los nuevos tratamientos, así como también las opciones para ofrecer un diagnóstico prenatal a todos aquellos afectados que quieran tener hijos. Y todo ello será posible si se desarrollan nuevas herramientas de diagnóstico flexibles que hagan más fácil y asequible la identificación de nuevas mutaciones en genes conocidos o aún por descubrir.

Entrevistas

El grupo de Retinosis Pigmentaria dirigido por la doctora Roser Gonzàlez tiene sus inicios en el departamento de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona en el 1990. Desde entonces, se han leído veintidós tesis y, además, son muchos los estudiantes, técnicos y colaboradores que han pasado hasta el día de hoy. Actualmente está formado por las técnicas Sheila Ruiz y Pilar Méndez, las doctorandas Marta de Castro y Marina Riera, y las doctoras Esther Pomares y Roser Gonzàlez. El grupo tiene en su currículum unas 60-70 publicaciones y del orden de 35-40 proyectos concedidos. Su trabajo científico les lleva a establecer distintas colaboraciones activas, la primera con el grupo de neurobiología del Dr Anand Swaroop, en el NIH en Bethesda, EEUU, con el propósito de identificar nuevos genes causantes de distrofias de retina; la segunda, con el grupo de modelos de ratón transgénicos de la Dra Muna Naash, en el OUHSC en Oklahoma, EEUU, con el fin de obtener más detalles funcionales en el estudio del gen CERKL, causante de retinosis pigmentaria.



De izquierda a derecha: Marta de Castro, Sheila Ruiz, Roser Gonzàlez, Esther Pomares, Pilar Méndez y Marina Riera.

Pilar Méndez, técnica del grupo desde 2007

Amanda Denuc: ¿Por qué escogiste este grupo y cuándo empezaste?

Pilar Méndez: Desde siempre me ha interesado la genética y cuando acabé mi formación hice la solicitud para realizar prácticas en esta área. Estuve unos meses de suplente tanto en el Departamento de Citogenética para el diagnóstico prenatal del IBC (Instituto de Bioquímica Clínica), como en la unidad de Urgencias del Hospital Casa Maternidad-Hospital Clínico. Pero las suplencias no te dan estabilidad suficiente, y así, buscando, encontré una vacante en este grupo de la Universidad, me informé del trabajo que llevaban a cabo y aquí estoy.

AD: ¿Ha cambiado tu trabajo desde el inicio de tu incorporación?

PM: El trabajo ha ido creciendo: empecé ayudando a las personas que ya trabajaban en el laboratorio y esto me sirvió para aprender técnicas básicas de manipulación de ADN, PCR y secuenciación. Posteriormente, inicié el trabajo en solitario hasta llegar a mi cargo actual, en el que me ocupo de distintos casos de diagnóstico, tengo la responsabilidad de mantener la base de datos de casos estudiados, así como también soy encargada de la organización general del laboratorio y los pedidos del grupo.

AD: ¿Cuál es tu día a día?

PM: El trabajo básico es el diagnóstico. Nos organizamos en reuniones semanales donde las doctoras exponen los casos a estudiar. Se examina cada caso, teniendo en cuenta la patología según el informe clínico, para después inferir la herencia de la enfermedad siguiendo los datos familiares y el árbol genealógico realizado por las doctoras. Con toda esta información se decide la estrategia que se debe seguir para cada uno de los pacientes. El diagnóstico empieza con la obtención de ADN genómico de sangre periférica o saliva. En el mejor de los casos, sólo debemos analizar manualmente un subconjunto reducido de genes candidatos; en el caso contrario, donde el grupo de genes es numeroso, disponemos de unos chips comerciales que realizan un análisis directo de las mutaciones ya descritas. Nos facilitan mucho el trabajo, aún teniendo una eficacia del 45%. En aquellos casos en los que no se encuentra la causa de la patología por el método habitual, contamos con el chip de cosegregación elaborado en el grupo. Para terminar, analizamos todos los resultados obtenidos y se comunican en las mismas reuniones de grupo donde se discuten los próximos pasos que se deben seguir.

AD: ¿Crees que tu trabajo es la idea que tiene la sociedad de lo que hace un técnico? ¿Crees que es un trabajo especializado?

PM: Creo que se tiene una idea un poco confusa de la figura del técnico de laboratorio fuera del ámbito científico o sanitario. La gente piensa que un técnico es aquel que arregla máquinas o quizá un tipo de enfermera. No son conscientes que son técnicos los que, por ejemplo, realizan la mayor parte de pruebas en un hospital que llevan a un médico a establecer un diagnóstico. Diría que más que un trabajo especializado, que lo es, es un trabajo muy específico y dependiendo de tu lugar de trabajo puedes desarrollarte, profesionalmente hablando, en mayor o menor grado.

AD: Y profesionalmente, ¿crees que valoran tu trabajo? ¿Tienen en cuenta tu opinión en el grupo?

PM: La respuesta se encuentra entre el "sí y el no", me explicaré. Son las doctoras las que tienen más información y más conocimiento y saben como gestionarlo. Yo tengo la experiencia, por ejemplo, de otros casos anteriores o mi propia iniciativa para documentarme en una patología nueva para el diagnóstico. Hay que ser consciente que actualmente trabajamos aproximadamente con unas 20 enfermedades distintas, retinopatías u otras afectaciones oculares, y no todas las que trabajamos en ello sabemos de todo. Es precisamente por eso que son muy útiles las reuniones de grupo, donde ponemos en común todos los datos y así adecuamos el trabajo al diagnóstico.

AD: ¿Crees que la investigación debe tener una estructura piramidal, es decir, muchos trabajadores anónimos en la base y un cabeza de grupo que destaque y tome las responsabilidades?

PM: Si creo que es necesaria una estructura que lleve a la repartición de las responsabilidades, como si se tratase de una empresa: el trabajador, el responsable de sección, el jefe de grupo, el directivo, etc. Pero lo más necesario es que la comunicación entre los distintos niveles sea fluida y que los méritos sean reconocidos justamente.

AD: ¿Cuál es tu formación educativa? ¿Crees que te preparó de manera suficiente para tu trabajo?

PM: Estudié un módulo de Grado Superior de Laboratorio de Diagnóstico Clínico y también un curso de Hematología pero, claramente, la preparación no es suficiente. La figura del técnico en España es muy diferente de la que hay en Europa y aquí está muy orientada a un trabajo hospitalario. De genética no había hecho nada y mientras he trabajado aquí, he realizado distintos cursos por mi cuenta y he ido formándome de manera autodidacta. Hay mucha información y me siento cómoda trabajando porque sé donde están las herramientas para encontrar el conocimiento que pueda faltarme.

AD: ¿Es tu primer trabajo en el ámbito de la investigación en la Universidad?

PM: Sí. Venía del ámbito hospitalario pero aquí, aún haciendo investigación, es un campo aplicado, muy cercano al diagnóstico. ¿Hay diferencias entre hospital y laboratorio? Claramente. El hospital es más como una empresa: cada uno tiene su trabajo y ésta es muy limitada, muy rutinaria. En el caso del laboratorio en la Universidad está claro que siempre hay alguna técnica que utilizas de modo más habitual, pero todos los casos son diferentes y hay múltiples posibilidades para llegar al diagnóstico.

AD: ¿Es compatible el trabajo con la vida personal?

PM: Es compatible, pero depende mucho del grupo de investigación en el que te encuentres. Por regla general, y comparando con un hospital, aquí se exige más, en todos los niveles: técnicos, trabajadores, doctorandos. Quizá porque los recursos son más limitados y cada uno es responsable de su trabajo.

AD: Para terminar, como objetivo profesional ¿prefieres quedarte en un mismo grupo o ir cambiando y aprender cosas nuevas?

PM: Mi intención es trabajar en el mundo de la investigación, creo que deja más espacio para crecer, comparando por ejemplo, con un trabajo en el hospital. Definitivamente prefiero quedarme en el ámbito de la genética, bien desde la Universidad o bien en una empresa farmacéutica o biotecnológica, ya que tienen más recursos y una parte muy amplia de desarrollo de nuevos fármacos y ensayos clínicos. Por ahora, me gustaría seguir en el grupo en el que estoy, contribuir en el conocimiento del área del diagnóstico y ampliar mi conocimiento en este campo.

Esther Pomares, pertenece al grupo desde 2002, postdoc desde 2009

Amanda Denuc: ¿Cómo y cuándo empezaste en el grupo de retinosis de la facultad?

Esther Pomares: Siempre había querido dedicarme al estudio genético de las enfermedades hereditarias y, una vez finalicé la licenciatura, seguía pensando que la investigación me gustaba, pero quería estar segura. Por eso, en el 2002 entré en el departamento de Genética para realizar un master experimental, trabajando con presenilinas, unas proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer. En un año, tuve la posibilidad de realizar una tesis doctoral en el grupo de la Dra Roser González, que estudiaba las bases moleculares de la retinosis pigmentaria. En ese momento me ofrecieron dos posibles líneas de estudio, una centrada en la búsqueda de nuevos genes y el diseño de un chip de diagnóstico, y otra dirigida a la obtención de un modelo animal de un gen recientemente identificado. Escogí la primera y ahora me dedico al diagnóstico genético así como también a la investigación básica de distrofias de retina.

AD: ¿Crees que la licenciatura de Biología te preparó al nivel de trabajo que realizas?

EP: Prepararme sí, hay suficientes asignaturas optativas para escoger y iyo cogí todas las asignaturas de Genética que pude! Pero, evidentemente, donde se aprende a hacer ciencia es en el laboratorio: un master, una tesis, etc. La carrera universitaria queda algo alejada de la parte experimental.

AD: ¿Cuál es tu día a día?

EP: Si nos referimos a la parte de diagnóstico, básicamente es trabajo organizativo, trabajo experimental no hago. Primero atendemos a los pacientes y realizamos una primera visita de consejo genético: cual es su enfermedad, tipo de herencia, cuales pueden ser los portadores o afectados en la familia, etc. Si el paciente quiere hacerse un estudio genético, obtendremos una muestra de sangre y se llevará al laboratorio. Una vez allí, presentamos y valoramos las posibilidades diagnósticas de cada familia con las técnicas, Pilar y Sheila, y repartimos los casos de modo que cada una realiza un seguimiento individual de cada paciente. Por desgracia, la clínica no siempre es evidente y a veces no se puede saber cual es la herencia de la enfermedad, pero en grupo discutimos cual puede ser la mejor estrategia: analizar las mutaciones conocidas mediante un chip comercial o bien, si hay suficientes afectados en la familia, realizar un análisis con el chip de cosegregación, con el que hay una mayor tasa de éxito. En el mejor de los casos la estrategia nos lleva o bien a una mutación conocida, que se confirma en el laboratorio de forma manual, o bien a un grupo muy reducido de genes candidatos que se analizan en el laboratorio de forma también manual, para así identificar la mutación patogénica. El proceso termina con el redactado de un informe y la entrega de los resultados a los pacientes, explicándoles la investigación realizada y las posibilidades de terapias futuras. La terapia génica no se encuentra tan lejos como algunos creen e incluso para algunos genes algo más frecuentes que causan retinosis, los estudios se encuentran en fases clínicas avanzadas y en dos o tres años pueden ser una realidad.

AD: ¿Existen casos sin resolver?

EP: Hay algunos casos en los que no se consigue identificar la mutación patogénica, pero sí se han podido descartar todos los genes de retinosis conocidos. En estas familias hay mucho potencial para iniciar un estudio de búsqueda de nuevos genes. En el laboratorio, además de diagnóstico, también se realiza investigación y, actualmente, hay dos doctorandas, Marina y Marta, que trabajan en el estudio de nuevos genes RP.

AD: ¿Consideras entonces que tu trabajo es un trabajo en equipo?

EP: Totalmente en equipo. Hablamos de los casos a diario, somos un grupo muy bien coordinado y relacionado. Además de las dos técnicas, hay dos doctorandas y siempre nos ayudamos e intentamos optimizar al máximo el trabajo que hacemos.

AD: ¿Consideras que la investigación debe tener una estructura piramidal para ser efectiva?

EP: Es difícil imaginarlo... Evidentemente siempre hay una responsable que toma las decisiones pero en nuestro caso, a la hora de trabajar, hay una comunicación continua y fluida, poco jerárquica. Cada una es responsable y especialista en su parte del trabajo.

AD: ¿Actualmente colaboráis con otros grupos de investigación, con hospitales o asociaciones?

EP: Colaboramos con clínicos en el momento del diagnóstico, para tener unos datos fieles que nos permitan trabajar en una patología específica, y también con una empresa europea que procesa algunas de las muestras en el chip de mutaciones conocidas. También contamos con una colaboración activa en un grupo de Estados Unidos que nos da apoyo científico en la búsqueda de nuevos genes. Asociaciones de afectados, la ONCE o el Hospital Central de Asturias también nos dirigen pacientes pues, generalmente, los enfermos desconocen la posibilidad de hacerse este tipo de diagnóstico y son los clínicos, el oftalmólogo en este caso, el que debe transmitir la importancia del estudio genético para conocer los individuos portadores de la familia, así como también la proximidad de las terapias génicas.

AD: ¿Crees que la sociedad sabe y comprende lo que haces?

EP: Al detalle no lo creo, pero sí pienso que los pacientes a los que hemos explicado el porque del diagnóstico salen con una idea clara. Creo que la sociedad en general está muy alejada de la genética y considero que debería hacerse mucha divulgación y difundir este conocimiento; saber que un diagnóstico genético puede prevenir enfermedades. Toda la sociedad debería familiarizarse con los estudios genéticos.

AD: Así, ¿se puede considerar que la ciencia es cultura?

EP: Si no lo es, debería serlo. Quizá, a nivel educativo podríamos potenciarlo más.

AD: ¿Consideras que trabajar en una enfermedad que afecta a los humanos hace que tu investigación esté más valorada?

EP: Es evidente que la investigación aplicada es mucho más cercana a la sociedad y quizá tiene un *feedback* que, a nivel de investigador, te recompensa; hablas con pacientes, les das una información detallada de su enfermedad y recibes su respuesta. Es más social. Pero no

podemos hablar de investigación aplicada si no hay una investigación básica antes, como la que se realiza en las universidades, por ejemplo.

AD: Una vez llegados a este punto ¿cuál puede ser tu futuro profesional?

EP: Reconozco que cuando estaba en BUP quería hacer lo que estoy haciendo ahora, enfermedades hereditarias y búsqueda de nuevos genes, así que puedo decir que mi sueño se cumplió. Ahora me gustaría dedicarme más a la investigación aplicada, este término medio entre clínico y paciente que, a menudo, no existe. Intentar mejorar la calidad de vida de los afectados y pensar que, en un futuro, habrá una terapia génica para la mayoría de genes de retinosis, así como para otras enfermedades, donde el diagnóstico genético será más necesario que nunca.

Roser Gonzàlez, dirige el grupo de retinosis desde 1990

Amanda Denuc: ¿Cómo y cuándo empezó la línea de investigación?

Roser Gonzàlez: El grupo de genética molecular humana nace en 1990. Había trabajado con *Drosophila* –la mosca del vinagre– desde el inicio de mi tesis, pero se llegó a un punto donde la metodología científica nos permitía abrir una nueva línea de investigación en genética humana de una considerable envergadura. Contactamos con distintos grupos que tenían pacientes afectados de distintas patologías monogénicas y, coincidiendo en el tiempo, nos concedieron un proyecto para el estudio de patologías de la visión, en nuestro caso, retinosis pigmentaria. Una vez entramos en esta área, se entendió que los genes conocidos que causan esta enfermedad explicaban un porcentaje muy bajo de los casos, limitando el conocimiento molecular de la enfermedad y, por el lado de los afectados, limitaba la eficiencia del diagnóstico genético. Empezar la búsqueda de nuevos genes fue difícil con las herramientas de los años noventa, pero cada vez ha ido mejorando gracias a los avances conceptuales y metodológicos a los que se ha llegado a través de la secuenciación del genoma humano. Se debe entender que cada gen es como una pequeña pieza de toda una maquinaria que puede explicar las deficiencias moleculares y celulares asociadas al estado patológico. Después de conocer los genes, el reto de hoy es entender cuál es su función y, por desgracia, aún estamos lejos de entender las bases moleculares de la retinosis.

AD: ¿Considera que la ciencia no debe tener fronteras? Y, por otro lado, ¿cree importante que los investigadores hayan tenido experiencia en el extranjero?

RG: La ciencia no debe tener fronteras y se debe fomentar la cooperación y el intercambio entre grupos de dentro y fuera del país. Desde una perspectiva “ideal” todos podemos competir. Una vez dicho esto, la realidad no es siempre tan simple y se debe reconocer que las limitaciones de los recursos a menudo frenan estas colaboraciones. Por la segunda parte de la pregunta, claramente un investigador en formación se llevará muchos beneficios de una estancia en el extranjero: no sólo aprende a trabajar de una manera distinta, también la propia experiencia te estimula para ver la ciencia bajo otro punto de vista, te ayuda a conocer nuevas perspectivas y a replantearte y reflexionar sobre tus propios retos.

AD: ¿Cree que la sociedad sabe y entiende lo que hace?

RG: La sociedad en general está muy alejada de la genética, aunque se hable a menudo de este término en los medios de comunicación. Por otro lado, los colectivos de afectados han realizado un gran esfuerzo para estudiar y entender “las causas genéticas de su enfermedad”. Los hemos visitado por toda España y hemos hecho divulgación. En estos colectivos encontramos buenos interlocutores. Por supuesto debemos dar mucha información a la población, pues son muchas las enfermedades que tienen una base genética. La ciencia es un sustrato que te ayuda a vivir y a pensar y creo que muchas veces falta el respeto al conocimiento y se deberían encontrar herramientas para incrementarlo desde la educación primaria y secundaria.

AD: ¿Cuál es su mayor aportación a la sociedad desde su trabajo?

RG: Me gustaría pensar que la mayor aportación que puedo dejar de mi trabajo es el haber contribuido a entender las distrofias de retina. Muchos pacientes nos dicen que les gustaría creer que, quizá no para ellos, pero sí para sus hijos en un futuro, llegará un tratamiento que mejore o retrase su enfermedad. El conocimiento de las causas moleculares y celulares de las patologías es la base para desarrollar estas terapias.

AD: En estos tiempos de crisis, ¿quién financia su investigación? ¿Y cuál es su opinión referente a la financiación Cataluña-España-Europa-Estados Unidos?

RG: Nuestra investigación se encuentra subvencionada por organismos oficiales y alguna entidad privada: la Generalitat de Cataluña, por ser un grupo consolidado, el Ministerio de Sanidad, a través del Instituto Carlos III y, por último, hay fondos de asociaciones de pacientes como la ONCE o Retina Asturias. La financiación Cataluña-España, en particular presenta unos ciertos problemas actuales para mantener grupos que, en su momento, se vieron favorecidos por la propia inversión de las Comunidades Autónomas, que ahora no tienen presupuesto. A nivel europeo, si nos comparamos con Alemania, Inglaterra o Francia, estamos a la cola. Por desgracia, con Estados Unidos no nos podemos comparar, ellos juegan en la primera línea y son los primeros.

AD: ¿Considera que la ciencia debe tener una estructura piramidal, con muchos trabajadores anónimos en la base y uno o dos investigadores principales que destaquen?

RG: Para que la ciencia sea productiva, los grupos deben ser relativamente pequeños, ágiles y dinámicos. Para hacer ciencia es necesario que exista diálogo, discusión constante y un grupo de 20 o 25 personas no suele ser, en proporción con los medios que reciben, ni el más original ni el más efectivo.

AD: ¿Cuál es su día a día?

RG: ¡Muy duro! No es que no me guste lo que hago, pero parece que para nadar un metro es necesario recorrer mucha más distancia: los temas administrativos son excesivamente largos e ineficientes, conseguir financiación es difícil y mantener un laboratorio funcionando es agotador. Es por ello que no me sorprende conocer las “deserciones” de personas de edad media en el mundo universitario. Como mujer, viví en una época en la que la sociedad cuestionaba duramente la dedicación “intensiva de la mujer en la investigación”, porque la mantenía alejada de sus obligaciones familiares. Hoy en día, nadie cuestiona que la mujer trabaje, pero la competencia científica la excluye de la primera línea profesional, con pocas excepciones.

AD: ¿Así la ciencia es un mundo de hombres o mujeres?

RG: Es un mundo de todos, pero por norma general, los hombres lo tienen más fácil para poderse dedicar a la ciencia sin que nadie, socialmente, les reproche que no tengan tiempo para ir a recoger a los niños al colegio o ocuparse de su familia. Existe una responsabilidad tangible, incluso en parejas jóvenes; no es fácil encontrar una manera para compatibilizar ambas cosas.

AD: ¿Considera que la ciencia es un trabajo o es vocacional?

RG: Es muy importante que sea totalmente vocacional, es la base de la excelencia profesional.

AD: ¿Cuál es su definición para un “científico de éxito”?

RG: Es una persona que ha roto con conocimientos preexistentes y sus evidencias experimentales han llevado a avances importantes en el conocimiento. La repetición, en ciencia, tiene un valor relativo y, en cambio, la innovación, la originalidad, tienen un gran valor. Esta originalidad es difícil de cuantificar, a menudo se hace de forma superficial. Un gran científico como Francis Crick tiene unas 90 publicaciones y nadie duda de su enorme contribución a la Biología Molecular.

AD: Para terminar, ¿ha valido la pena el esfuerzo?

RG: Cuando has invertido toda tu vida es muy difícil llegar a un balance negativo; los buenos momentos han superado los malos y lo más importante es que, en todo el camino, debo reconocer que lo he pasado muy bien.

¿Qué es lo que sabemos del diagnóstico genético?

-Se conocen alrededor de 6000 enfermedades cuyo origen es genético y de éstas, unas 2000 ofrecen la posibilidad de ser diagnosticadas mediante un test experimental-

Son muchas las enfermedades que tienen su origen en un defecto genético y aún hay más si se consideran determinadas mutaciones que, aún no siendo causales, aumentan la susceptibilidad de un individuo a desarrollar una determinada patología. En el caso de las retinopatías, laboratorios concretos a nivel nacional e internacional ofrecen la posibilidad de realizar un estudio puntual de determinados genes mayoritarios. A nivel de empresa europea, es Asper Biotech –la misma empresa con la que trabaja el grupo de la facultad de Biología— que ofrece un estudio automatizado de los genes mayoritariamente afectados en las distrofias de retina. Pero se debe recordar que sólo cubren un 35% de los casos y es en este punto donde reside la importancia del trabajo que se realiza en el grupo de la Universidad de Barcelona, donde el diagnóstico tiene una cobertura más amplia gracias a la utilización de un chip de exclusión por cosegregación –chip de SNPs—, y donde se combina con la investigación básica para la caracterización de nuevos genes.

Las retinopatias son sólo un ejemplo de enfermedades hereditarias, pues el listado es extenso y en constante actualización, debido a los avances científicos que cada vez describen con más precisión el origen tanto de las enfermedades más comunes como de las menos frecuentes. Hablamos de la fibrosis quística, la hemofilia, la síndrome de Marfan, la talasemia, la síndrome de Prader-Willi, el cáncer de mama y ovario, etc. Si se quiere más información, en la Red encontramos distintas webs de interés como: *GeneTests* (www.genetests.org), que proporciona un listado completo y actualizado de enfermedades, así como también información clínica y laboratorios donde se llevan a cabo distintos tests genéticos; o también, la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*: www.ncbi.nlm.nih.org/omim), con información detallada de genes afectados y trabajos científicos relacionados.

El uso de los estudios genéticos

Si bien es cierto que la ayuda de un médico, un especialista clínico, nos permite reducir los síntomas y el sufrimiento físico, conocer la causa de la afección nos permite mejorar el diagnóstico y evaluar el mejor tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Aún así, una de las mayores dificultades ha sido siempre el acceso de la sociedad a estos recursos. Por un lado, la ignorancia y por otro, los costes económicos hacen que una familia con uno o dos miembros afectados no se planteen la posibilidad de realizar un estudio genético. Por suerte, cada vez hay más información y es mayor el interés individual para encontrar una respuesta, así como también es mayor la aportación científica y la reducción de los costes a medida que pasan los años. Ahora bien, se debe recordar que un análisis genético debe ir precedido por una recomendación médica y es necesario que sea realizado por un laboratorio acreditado.

Una de las mayores preocupaciones de los afectados por una enfermedad genética es la probabilidad de transmitirla a la descendencia, y un diagnóstico genético puede reducir las

posibilidades. Sabiendo el tipo de herencia de la enfermedad y determinando si un individuo está afectado, es portador o está sano, se puede ofrecer un consejo genético para la pareja que quiera concebir. En el caso que el hijo esté ya de camino, a nivel hospitalario es común realizar cariotipos, una prueba experimental donde se estudia la apariencia estructural de los cromosomas –donde se encuentra el ADN— del feto o recién nacido, detectando variaciones, generalmente malformaciones, visibles a través de un microscopio. Pero en el caso del diagnóstico genético, estamos hablando de un estudio mucho más complejo, donde se estudia el genotipo, es decir, la composición del ADN mediante secuenciación, la misma técnica que se ha utilizado para descifrar el genoma humano.

Existe también el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), una herramienta utilizada de modo rutinario en los servicios de fecundación *in vitro*. El estudio genético se realiza en embriones, de tal manera que se pueden seleccionar determinados rasgos o eliminar aquellos que tengan un defecto congénito. Sin entrar en el dilema moral de la selección genética, en este caso, el consejo médico debe ser estricto y no olvidar el carácter ético de trabajar con embriones.

Para resumir, el estudio genético es una herramienta que se debe utilizar para reducir el sufrimiento, físico y moral, de enfermos y familiares, así como para conocer nuevas posibilidades de tratamiento. No se puede olvidar que la aproximación de estas enfermedades está llevando al desarrollo de terapias genéticas, cada vez más cercanas y reales, para aquellos individuos que conozcan el origen de su afección.

Bibliografía

1. Retinosis pigmentaria. Preguntas y respuestas. Cátedra de Investigación en Retinosis Pigmentaria “Bidons Egara” de la Universidad Miguel Hernández, 2007.
2. Miquel Tusón, Gemma Marfany & Roser Gonzàlez-Duarte. Mutation of CERKL, a novel human ceramide kinase gene, causes autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP26). *Am J Hum Genet.* 2004 Jan;74(1):128-38
3. Esther Pomares, Gemma Marfany, M^a José Brión, Angel Carracedo & Roser Gonzàlez-Duarte. Novel high-throughput SNP genotyping cosegregation analysis for genetic diagnosis of autosomal recessive retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat.* 2007 May;28(5):511-6.
4. Esther Pomares, Marina Riera, Jon Permanyer, Pilar Méndez, Joaquín Castro-Navarro, Ángeles Andrés-Gutiérrez, Gemma Marfany & Roser Gonzàlez-Duarte. Comprehensive SNP-chip for retinitis pigmentosa-Leber congenital amaurosis diagnosis: new mutations and detection of mutational founder effects. *Eur J Hum Genet.* 2010 Jan;18(1):118-24.
5. Esther Pomares, Gemma Marfany & Roser Gonzàlez-Duarte. High-Throughput Approaches for the Genetic Diagnosis of Retinal Dystrophies Retinal Degenerative Diseases, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Chapter 43 (en premsa).