



## La búsqueda de un gen mutado

[PASOS DE LOGO]

[LOGO SONORO]

[MÚSICA DE SUSPENSO]

**[NARRADORA:]** Justo antes de su segundo año de universidad, Sam Walker decidió actualizar la prescripción de sus lentes de contacto. La vista de Sam nunca ha sido muy buena y se le estaba dificultando ver con la luz tenue. Esa visita rutinaria al oftalmólogo reveló un problema.

**[WALKER:]** Él vio a unos pequeños puntos negros en mi ojo. Dijo no estoy 100 por ciento seguro de lo que es, pero estoy casi seguro de que es R.P.

**[NARRADORA:]** RP es la abreviatura para retinitis pigmentaria. Los puntos negros de la retina son un signo característico de la enfermedad, son indicadores de muerte de células fotorreceptoras. Los fotorreceptores de nuestra retina son los que absorben luz y la convierten en señales eléctricas para el cerebro. La RP es progresiva con el tiempo mientras más fotorreceptores mueren la vista del paciente empeora. Ante la posibilidad de la ceguera. Sam visitó al experto en RP Edwin Stone. Stone podría considerarse un doctor de genes. Existen muchas causas de ceguera, pero la RP es una enfermedad hereditaria, la provoca un cambio o mutación en un gen. El primer paso para ayudar a un paciente como Sam es determinar cuál de sus aproximadamente 20000 genes está causando el problema. Si Stone logra identificar el gen mutado podría diseñar una terapia para introducir una copia funcional del gen en los ojos de Sam para evitar que sus fotorreceptores mueran. Stone comenzó a buscar los genes ligados a enfermedades oculares hereditarias en la década de los 80, rastreaba a familias con historial de ceguera un indicio importante que padecían una enfermedad genética.

**[STONE:]** El deseo de rastrearlos era este, enfermedad genética. ¿Dónde estaba la respuesta? Sabíamos que la respuesta estaba en el ADN.

**[NARRADORA:]** El ADN es una molécula que guarda las instrucciones para construir proteínas. La secuencia de cuatro tipos de nucleótidos, en un segmento particular de ADN conocido como gen, determina la proteína que el gen fabrica. Stone recopiló muestras de sangre de los familiares. Él y sus colegas aislaron el ADN de las células sanguíneas, el objetivo era encontrar diferencias en las secuencias genéticas de pacientes con R.P en comparación con las de los familiares con vista saludable. Esas diferencias identificarían genes asociados a la R.P. Hoy, sumando contribuciones de otros grupos de investigación se han identificado muchas mutaciones y se conoce cerca de 100 genes asociados con la R.P.

**[STONE:]** Estas mutaciones están bien establecidas como causantes de la enfermedad. No hay dudas de que provocan RP.

**[NARRADORA:]** Con técnicas genéticas modernas Stone comenzó a buscar en el ADN de Sam alguna de estas mutaciones.

**[STONE:]** Podemos evaluar a centenares de las mutaciones más comunes de manera muy rápida y económica. Cuando analizamos cientos de sitios en el genoma en modalidad de sí o no podemos encontrar mutaciones en alrededor de 40 o 50 por ciento de los pacientes, así que hicimos eso con Sam y no encontramos nada.

**[NARRADORA:]** La razón más probable de que no hayan encontrado nada era que Sam tuviera una mutación en uno de los genes asociados con la R.P. Pero que se tratara de un cambio poco frecuente que aún no había sido descubierto, así que Stone estudió más detalladamente las copias de Sam de cada uno de los genes asociados con la R.P. Este paso normalmente identifica el problema en otro 25 por ciento de los pacientes con R.P. Pero una vez más no encontraron nada.

**[STONE:]** Así que llegamos al último 25 por ciento y en esa situación tiene que tratarse de un gen nuevo y no un gen del que nadie supiera nada, sino un gen que nadie había asociado con retinitis pigmentaria.

**[NARRADORA:]** Stone estaba decidido a identificar ese gen.

**[WALKER:]** Así que buscaron durante alrededor de un año y tardaron mucho más de lo que esperaban.

**[NARRADORA:]** Al final su trabajo apuntaba hacia un gen que presentaba un enigma. La mutación de Sam estaba en un gen necesario para el funcionamiento correcto de una molécula llamada ARN de transferencia o ARNt. Las células de todo el cuerpo dependen de las moléculas de ARNt para producir proteínas.

**[STONE:]** Y ves eso y dices, ¿pues no podría hacer eso o sí? La síntesis de ARNt es tan importante en biología que si no pudieras hacerla estarías muerto.

**[NARRADORA:]** Investigaciones posteriores mostraron que Sam estaba vivo, porque su mutación sólo reduce pero no elimina la función del ANRt.

**[STONE:]** Quizá hay algo particular acerca de la demanda de síntesis de proteína en la retina qué hace que ese sea el único tejido realmente susceptible a ese nivel exacto de disfunción.

**[NARRADORA:]** Hasta dónde Stone sabía Sam era el único paciente de R.P con esa mutación conocido por la ciencia.

**[STONE:]** Sam era la única persona que teníamos con ese genotipo.

**[WALKER:]** No es bueno ser el único en este caso desafortunadamente.

**[STONE:]** Y me preguntaba, ¿creo en esto lo suficiente al grado de reemplazar ese gen con una terapia génica? Probablemente no.

**[NARRADORA:]** Un caso único no es evidencia muy concluyente de que una mutación esté asociada a una enfermedad.

**[STONE:]** Entonces, ¿qué haces para convencerte más de algo así? Pues lo que haces es tomar a todos los pacientes en los que has hecho este estudio y en los que no has encontrado mutaciones, los cuales son miles. Y ahora tomas el gen específico que encontraste en este paciente e indagas y otra persona tiene lo mismo.

**[NARRADORA:]** La exhaustiva investigación de Stone finalmente rindió frutos. Identificó a dos hermanos con mutaciones en el mismo gen que Sam.

**[STONE:]** Por el momento que sepamos están tú y estos dos chicos solos en el mundo con variaciones de este gen.

**[WALKER:]** Genial.

**[STONE:]** Así que ahora tienes la gran cantidad de tres pacientes, ¿sí? Ahora lo crees.

**[NARRADORA:]** Queriendo aún más evidencia Stone exploró otra herramienta poderosa de la investigación genética, un organismo modelo. Stone y su colega Daiane Slusarki diseñaron genéticamente peces para que tuvieran una mutación en el mismo gen que Sam, para ver si provocaba R.P en los peces. Cuando los embriones modificados de pez no respondieron a los estímulos visuales Stone se convenció de haber encontrado el origen de la RP de Sam.

Ahora él y su equipo están trabajando en una terapia génica para introducir una copia completamente funcional del gen mutado en las retinas de Sam. La terapia génica ya se ha utilizado para tratar pacientes con otro tipo de ceguera y otras enfermedades genéticas. El gen funcional que se introduciría en los ojos de Sam no restauraría la vista perdida, pero sí tendría una mayor pérdida de su visión.

**[WALKER:]** Espero ansioso el día en que podamos realizar la cirugía. El doctor Stone, hay algo en él, él dice que lo va a lograr. Confío en que lo hará.

*[música]*