



Los genes se muestran muy susceptibles a cambios ambientales MPS

Análisis. Hace 10 años que se anunció el primer borrador de genoma humano, un proyecto internacional que buscaba identificar y cartografiar los casi 30.000 genes que lo componen, con un coste de 3 millones de dólares por gen. Hoy, 20 años desde su inicio, los descubrimientos sobre nuestros genes siguen sorprendiéndonos.

Entre un puñado de genes anda el juego

Manuel Portolés



VALENCIA

LA PROBETA

■ Las expectativas del *Proyecto Genoma Humano*, iniciado en 1990 entre los Institutos Nacionales de Salud y el Departamento de Energía de los EE.UU., se han cumplido con creces. No sólo, su plazo de realización, en principio 15 años (hasta el 2005, y su secuencia completa se presentó en 2003), cumplió anticipadamente, sino que su desarrollo generó un rápido avance en numerosas tecnologías (genómicas, análisis de expresión, variabilidad...) que facilitan asociar los genes con problemas de salud.

En estos años, también hemos podido comprobar que de los

100.000 genes teóricos que pensábamos se disponían ordenados en el genoma humano, solo existían unos 27.000 para un tamaño de 2.900 Mb; comprendiendo que el tamaño del mismo o su complejidad no depende del número de genes (el ratón tiene 29.000 genes en 2.500 Mb y el arroz 50.000 en 470 Mb), sino de la cantidad de proteínas que generan y sus funciones. Por ello, se está desarrollando tras el *Proyecto Genoma Humano*, otro quizás más interesante, y sí más dinámico, el *Proyecto Proteoma Humano*; o conocer como un gen induce la fabricación de una proteína y qué función desarrolla ésta.

Mucho queda todavía por hacer con el genoma humano, en especial en el desarrollo del conocimiento de las enfermedades raras (poco frecuentes), la mayoría de base gené-

La adicción a la cafeína está inscripta en 2 genes, «CYP1A2» y «AHR», que determinan la que necesitamos cada día.

tica (90%), y que juntas en Europa, afectan a 24 millones de personas. Sin embargo, a pesar de los avances en la identificación de los genes relacionados con enfermedades hereditarias, y de las bases genéticas de las enfermedades comunes (obesidad, diabetes, cardiovasculares...) combinadas con factores ambientales (dieta, alcohol, tabaco...), los genes siguen generando interesantes sorpresas. Veámos algunas.

Estos días se publica en *Nature Genetics* un estudio, del *King's College* (Londres), donde se describe el gen «KLF14» como la llave maes-

tra de la obesidad, al controlar varios de los genes que participan en la génesis de la grasa corporal; además, este gen relaciona diabetes y colesterol. El estudio realizado con muestras de grasa, tomadas de debajo de la piel de 800 mellizas, analizó más de 20.000 genes para encontrar a «KLF14», implicado también con el índice de masa corporal, la insulina y los niveles de glucosa. El descubriendo da pie a la búsqueda de estrategias terapéuticas sobre el control del gen, y otorga esperanzas de solución a los más de 500 millones de personas que son obesas en el mundo; cifra duplicada desde 1980 hasta hoy.

En la revista *American Journal of Psychiatry*, se publican esta semana dos estudios independientes (Universidades de Washington y Londres) que vinculan las variaciones genéticas en la región 3p25-26 del cromosoma con la depresión, una enfermedad mental muy común y donde la farmacología sólo funciona en la mitad de los pacientes. Para la OMS la depresión afecta, en algún momento de la vida, al 20% de las personas, y para el 2020 indica que esta enfermedad competirá en su *carga asistencial* con las cardiovasculares.

La genética tiene mucho que decir a la hora de explicar diversos comportamientos, como el consumo de café o alcohol. En la revista *Plos Genetics*, científicos de la Universidad de Harvard señalan que la adicción a la cafeína también está inscrita en los genes. Es decir, que dos genes, «CYP1A2» y «AHR», pueden determinar la cafeína que necesitamos; el primero participa del metabolismo de la molécula y el segundo regula la actividad del primero. Ambos genes serían responsables de las diferencias que pueden encontrarse con el consumo de café en una misma familia; los que metabolizan rápidamente (expresan más estos genes) y por lo tanto, necesitan más cafeína al día.

Otro estudio publicado hace unos días en *Molecular Psychiatry*, realizado en la Universidad de Michigan (EE.UU.), demuestra que variaciones en el gen «GABRA2» se asocia con un mayor riesgo de desarrollar alcoholismo, en especial si el portador está sometido a situaciones de estrés, como perder o ganar con el juego. Los análisis de resonancia magnética del cerebro revelaron en estos individuos, «GABRA2» alcohólicos, mayor actividad en la zona de la *ínsula*, área relacionada con las conductas adictivas. Es decir, disponer de los factores genéticos no supone que una persona se transforme en alcohólico, es necesaria la presencia de «otros» ambientales. Por cierto, sorprendente lo que cuentan investigadores de la Universidad de California en la reunión de la *American Thoracic Society*, el ADN de los bebés puede cambiar (por metilación del genoma) si sus madres fuman; y estos genes alterados podrían relacionarse con el asma infantil. En fin, entre genes anda el *juego de la vida*.

PARA TENER EN CUENTA



Cuatro genes más para el alzhéimer

► Cada uno de los genes contribuye de manera individual con el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, según el estudio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania publicado en *Nature Genetics*. Los cuatro genes, «MS4A», «CD2AP», «CD33» y «EPHA1», fueron identificados después de que el equipo de científicos de 44 universidades e instituciones de investigación de Estados Unidos analizó los datos genéticos de más de 54.000 personas. Hasta este descubrimiento, sólo se conocía la implicación de cuatro genes en la enfermedad de Alzheimer. El descubrimiento es sólo el principio en la definición de cómo los genes influyen en la memoria y la función intelectual a medida que envejecemos. Aún queda mucho por hacer, tanto en la comprensión de la genética como en sus funciones genéticas.

ALZHÉIMER

650.000

afectados en España ► El alzhéimer afecta al 6 % de las personas de más de 65 años, y más de dos millones de personas ven su vida alterada.