



HIDDEN NATURE

Tu espacio para la Divulgación Científica

Número 17 · 1C/2023

Enfermedades Raras y Síndromes



Sin PVP Recomendado

Número 17 · 1C/2023

Hace un tiempo, una de las campañas para dar a conocer a las Enfermedades Raras fue: Raras, pero no invisibles; y esto es lo primero que me ha venido a la cabeza al empezar este texto. Hace unos años, desde muchos organismos y asociaciones se trabajó en dar visibilidad a estas Enfermedades Raras. Nacieron muchos organismos con este objetivo que siguen fuertes en la actualidad. Hoy en día tenemos un mayor acceso a recursos, hay más investigadores y técnicos formados específicamente en determinadas enfermedades, podemos localizar más personas que padezcan esa enfermedad, y además tenemos formas inmediatas de acceder a bases de datos, plataformas o asociaciones que nos permitirán contactar con otras personas que padecen la misma enfermedad o aprender sobre la misma.

Pero no sólo basta con la unión, difusión y visibilidad. Es necesaria una mayor recaudación para invertir en el estudio de esas enfermedades, un conocimiento de las mismas y de su causa. Y no se trata sólo de una recaudación de asociaciones o fundaciones, debe ser también una inversión pública, incluso privada, por muy poco rentable que suponga esta investigación. Esto nos permitirá un mayor crecimiento y entendimiento sobre cómo funciona nuestro cuerpo, aparte de dar una mejor calidad de vida, evitar, paliar o curar la propia enfermedad rara. Enfermedades que tienen un bajo porcentaje de afectados entre nuestros ciudadanos (5 personas de cada 100.000), pero que por muy bajo que sea este porcentaje, ellos son ciudadanos y merecen una vida digna y un tratamiento ya sea curativo o paliativo.

En esta pequeña punta del iceberg que será la revista, y que mostrará una ínfima parte de lo que supone el título de la misma, explicaremos diferentes puntos de vista de las enfermedades raras y los síndromes, sus consecuencias, cómo y por qué ocurren. No es fácil entender lo que ocurre en una determinada enfermedad o síndrome cuando estadísticamente y por rentabilidad no interesa su estudio, y sobre todo, no sabes si existe un tratamiento o alguna forma

1. **No digo diferente, digo raro. El diagnóstico genético, la respuesta a una necesidad** - pág. 3
2. **La dura realidad del Síndrome Treacher-Collins en el sistema español sociosanitario y educativo actual** - pág. 7
3. **Síndrome de Treacher-Collins**— pág. 11
4. **Síndrome de Williams** - pág. 16
5. **Síndrome de Bardet-Biedl** - pág. 19
6. **La fábrica de energía celular y su implicación en enfermedades raras** - pág. 22
7. **Enfermedad de Huntington** - pág. 25
8. **Dos casos particulares: El fármaco que enferma y la enfermedad que cura** - pág. 27
9. **Colaboradores** - pág. 31

de paliar los efectos de esa enfermedad de la que no se conoce apenas.

Muchos pacientes pierden la esperanza, ante un mar de cuestiones. Es aquí donde asociaciones de personas con determinada enfermedad rara o síndrome se unen y luchan para que nadie quede atrás. Donde diferentes asociaciones se unen en torno a una fundación y donde nacen organismos públicos dedicados a estudiarlas. También podrás conocerlos en esta revista.

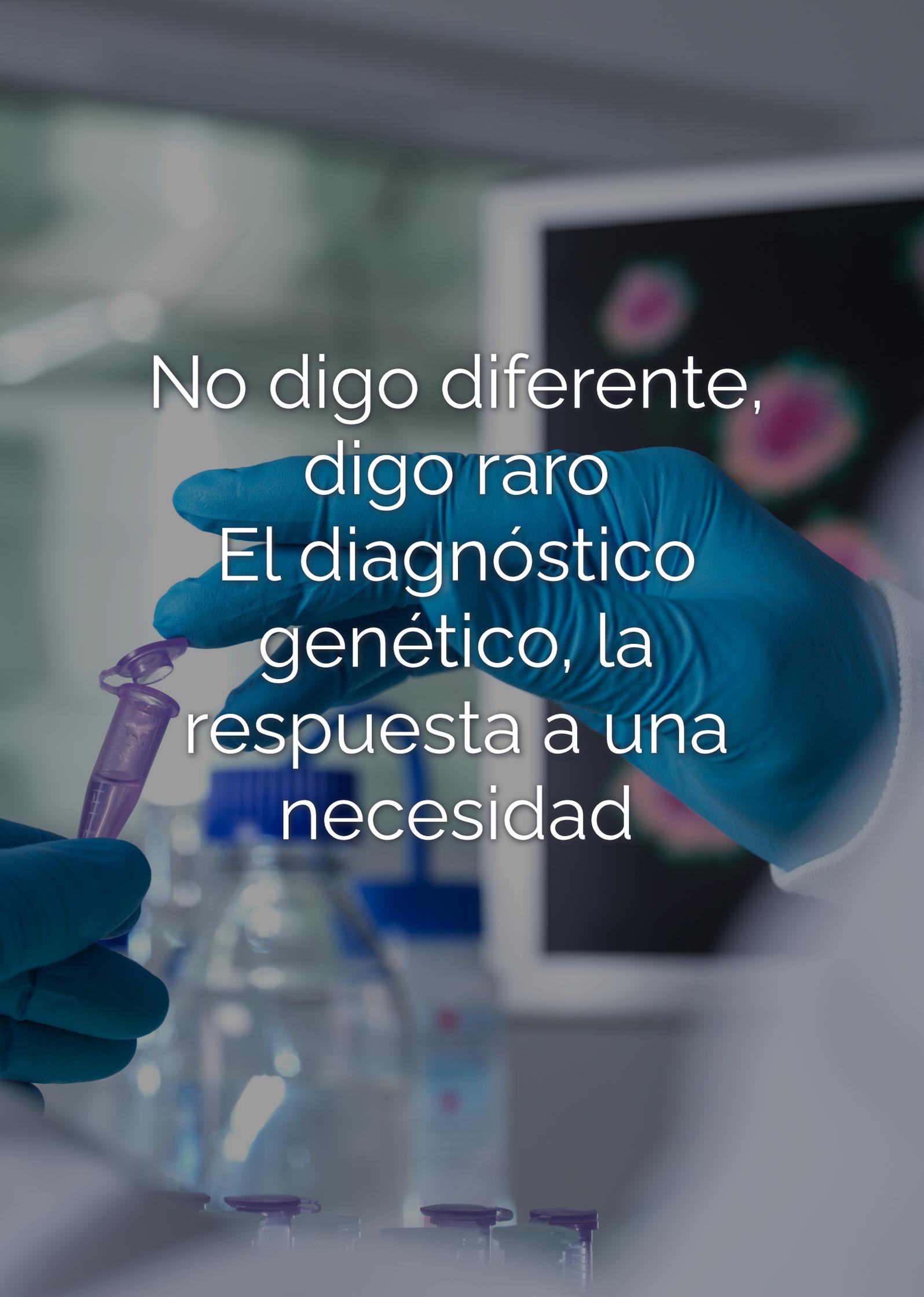
Son enfermedades raras y síndromes, pero desde este pequeño espacio divulgativo intentamos que aunque sigan siendo raras, sean conocidas. Te invitamos a pasar la página y seguir leyendo las diferentes páginas que componen este primer número de 2023.

¡Volvemos!

Francisco Gálvez Prada

Socio fundador del Centro de Investigación y Desarrollo de Recursos Científicos - BioScripts. CEO en IguannaWeb y CTO en Hidden Nature.



A person wearing a white lab coat and blue nitrile gloves is holding a purple pipette tip. The background is a blurred laboratory setting with various glassware and equipment. The text is overlaid in white, centered on the image.

No digo diferente,
digo raro
El diagnóstico
genético, la
respuesta a una
necesidad

« DIAGNÓSTICO GENÉTICO »

Las enfermedades raras, por definición, son aquellas cuya prevalencia es inferior a 5 casos por cada 10.000 personas. Lo que quiere decir que son enfermedades menos frecuentes que aquellas consideradas dentro la norma, término que estadísticamente responde simplemente a aquello que se da en mayor proporción.

En los últimos años, muchas de estas enfermedades o síndromes son conocidas por la sociedad gracias a asociaciones creadas por afectados y familiares, que se movilizan para hacer saber que existen necesidades derivadas de las mismas que no están cubiertas. Podemos así nombrar, sin que nos resulten totalmente ajenas, el autismo hereditario, el Síndrome de Williams, el de Prader-Willis, el de Marfan, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), y un larguísimo etcétera. La gran mayoría de enfermedades raras aparecen antes de los 2 años y en un alto porcentaje tienen una base genética. Esto, en la cotidianidad, se traduce en pacientes de muy temprana edad, con dolencias sin un diagnóstico sencillo ni inmediato.

Como todos los seres vivos, las características que presentamos vienen en primaria instancia marcadas por la información que está escrita en nuestros genes, y no es una forma de hablar. Nuestra propia esencia la leemos con letras (nucleótidos nombrados por sus base nitrogenada, es decir, Adenina [A], Citosina [C], Guanina [G] o Timina [T]). Es nuestro *genotipo*, utilizando el término en su sentido más general.

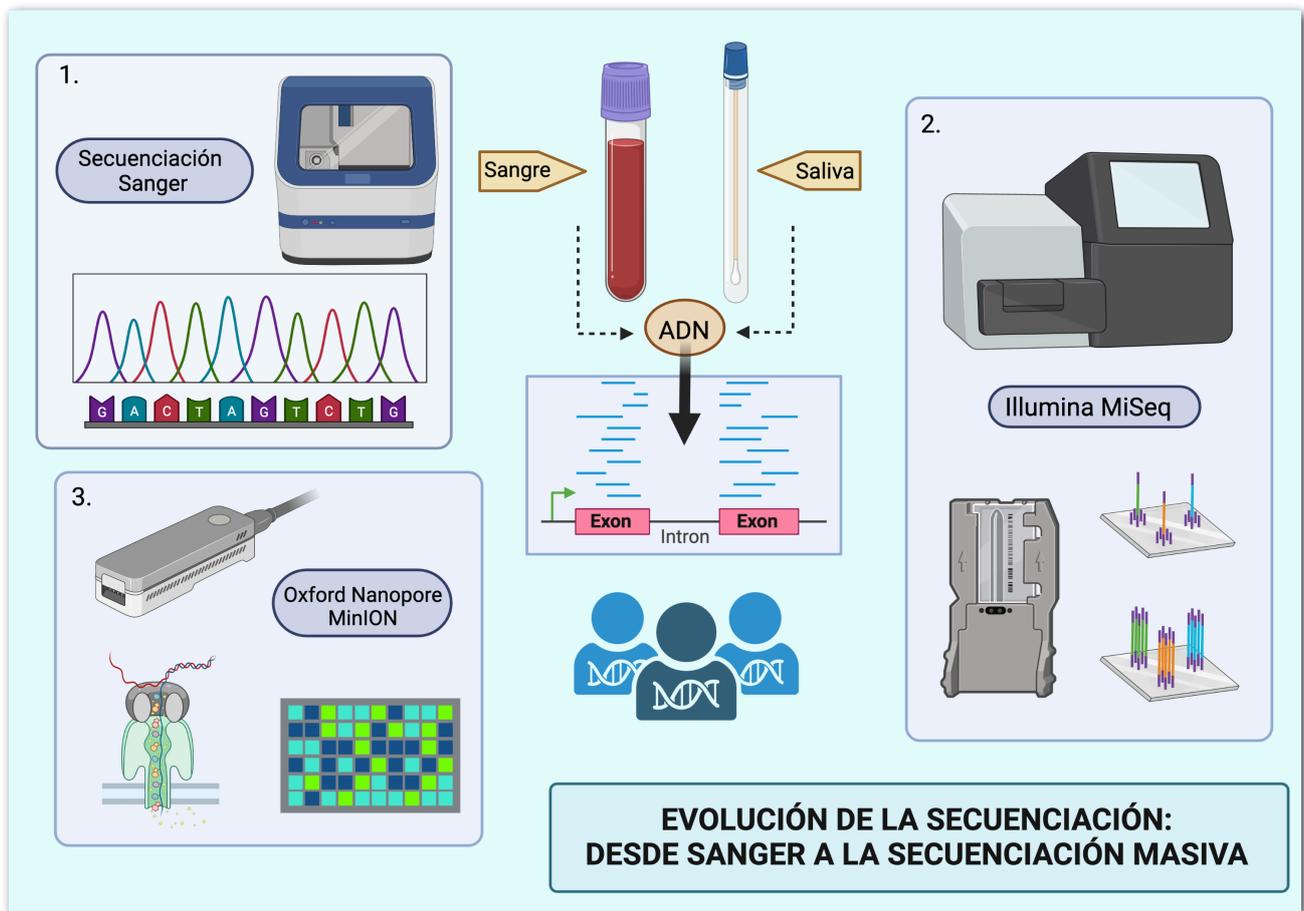
Esta información, que guarda nuestro ADN, no es idéntica entre personas y, en ocasiones, puede presentar pequeños “errores” en uno o múltiples genes que deriven en el desarrollo de una enfermedad rara. Esto hace que el diagnóstico de las mismas no se pueda realizar con las pruebas más habituales en el sistema sanitario. Aquí entramos en el mundo del diagnóstico genético.

Como en cualquier otro diagnóstico médico, lo que esperamos obtener cuando somos los afectados es una respuesta sobre qué origina nuestra enfermedad. Pero en los pacientes, la información obtenida no se limita solo a ellos, si no que se amplía a familiares biológicos. Así podemos deducir si se trata de una

enfermedad de carácter hereditario o bien es *de novo*, si es una herencia de origen paterno, materno o ambos, qué probabilidades hay de tener más hijos con la misma dolencia, u obtener esta información a edades muy tempranas, incluso, prenatales. En los protocolos de diagnóstico genético se va avanzando casi de la mano de la investigación básica, por lo que si bien es todavía relativamente bajo el nivel de estandarización, tienen un alto dinamismo en sus actualizaciones.

Desde la década de los 70 del pasado siglo, las técnicas para poder secuenciar ADN, es decir, la manera de poder leer nuestra información genética, han avanzado a una velocidad y con un alcance asombroso, hasta pasar de los métodos más básicos a las actualmente conocidas como NGS (*Next Generation Sequencing*). De una manera coloquial, podríamos decir que hemos pasado de leer una página de un libro para niños de 3 años en meses, a descifrar el Quijote en horas.

Con todos estos avances a nuestro alcance, actualmente en el laboratorio se realiza lo que se conoce como una secuenciación del *exoma*. Secuenciar un *exoma* significa centrarse en obtener sólo las secuencias de aquellas partes de todo nuestro genoma que son codificantes, *exones*, y dejar de lado aquellas que no, denominadas *intrones*. Ser codificante implica que esa región del genoma se va a transcribir y traducir dando lugar a proteínas funcionales. Los exones ocupan menos del 2% de todo el genoma. Y...¿qué ventajas tiene esta opción? De entrada podríamos destacar que se trata de una prueba muy homogénea, es decir, partiendo de un poco de sangre, o incluso saliva, se sigue el mismo procedimiento para cualquier paciente que necesite diagnóstico genético. Es un punto destacable, puesto que la mayoría de las enfermedades raras no tienen un cuadro sintomatológico cerrado, ni todos los pacientes tienen un mismo historial clínico. Ni siquiera todos los afectados por una misma enfermedad presentan un mismo *fenotipo* (rasgos o características físicas observables). Además, obtener el *exoma* completo nos permite no analizar simplemente aquellos genes que sabemos que están relacionados con determinadas dolencias, sino identificar variaciones que aún no han sido descritas ni ligadas a ninguna enfermedad rara. Pero las ventajas no terminan aquí: nuestro *exoma* es

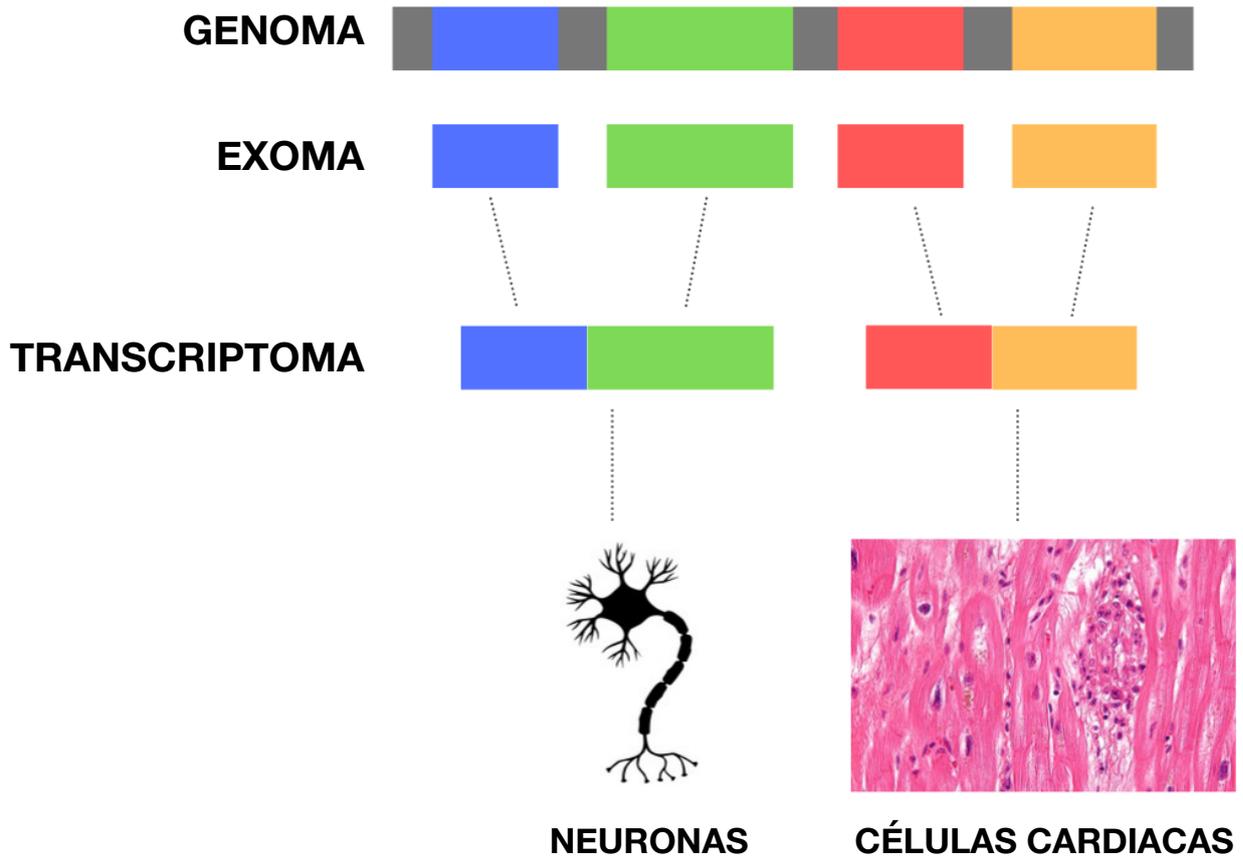


Esquema realizado con la plataforma Bio Render de tres diferentes tecnologías de secuenciación. (1) Método Sanger para la secuenciación de ADN. Fue una de las primeras tecnologías desarrolladas pero todavía se utiliza hoy en día. Desarrollado por el bioquímico Frederick Sanger (premio Nobel de Química en 1980). La comercialización del primer secuenciador automático del método Sanger fue en 1986. Permitía obtener unas 200 bases cada hora, de una sola muestra, visualizadas en forma de electroferograma. Este tipo de secuenciadores de primera generación fueron empleados para secuenciar el primer genoma humano. (2) Ya en la época de surgimiento de la llamada *Next Generation Sequencing* (NGS) se desarrollaron los secuenciadores llamados de segunda generación, entre ellos los de la plataforma Illumina. En 2006 salió a la venta el primero de este tipo. Tienen la capacidad de realizar múltiples secuencias en paralelo, generando millones de lecturas al mismo tiempo; Su mejora principal es usar una superficie sólida dese fijación, esto permite que se utilice mucha menor cantidad de reactivos y se abarata el coste por nucleótido. (3) Secuenciadores de tercera generación como la tecnología desarrollada por Oxford Nanopore. Con un secuenciador que cabe en la palma de una mano se pueden secuenciar largas cadenas de material genético. Se lleva a cabo la secuenciación en tiempo real mediante la detección de un cambio de voltaje producido por el paso de la secuencia de ADN por un poro.

un libro ya escrito que se puede volver a leer y revisar tantas veces como necesitemos, a medida que la ciencia vaya incorporando conocimiento en este ámbito. Será como tener una base de datos personal e intransferible en la que podamos buscar nuevas variaciones siempre que nuestros médicos lo consideren oportuno.

Como ocurre muchas veces en temas de salud, es triste pero inevitable ligar las posibilidades

de realizar pruebas a un coste, tanto de tiempo como de recursos. Y aquí avanzamos en la buena dirección; cuando se terminó de secuenciar el primer genoma humano, se habían necesitado 10 años y se habían invertido más de 2000 millones de dólares. Hoy en día, con un dispositivo que cabe en la palma de una mano, podemos obtener un exoma completo en 30 minutos. Toda esta tecnología de secuenciación necesita de un soporte bioinformático, ya que es tan esencial



obtener información como poder procesarla e interpretarla. En cierta manera, estas áreas de la ciencia que hace pocos años parecían propias de una película de ciencia-ficción, se han incorporado a la rutina de los laboratorios de investigación que se dedican a estos campos. La transferencia de la metodología al campo clínico es muy inmediata, y su optimización ha permitido reducir costes del orden de 1000 veces por base secuenciada, y el nacimiento de empresas y tecnologías dirigidas exclusivamente a ello.

Llegados a este punto debemos ser conscientes de que disponemos de recursos humanos con la formación necesaria para realizar diagnóstico y consejo genético, así como tecnología a nuestra disposición para obtener toda la información que necesitamos. He aquí el papel clave que tenemos que asumir como sociedad. Podemos permitirnos, y debemos exigirnos, incorporar al circuito de salud estos servicios de diagnóstico, como otros ya existentes. Los afectados por enfermedades raras deberían seguir el mismo

itinerario que cualquier otro paciente, sin tener que padecer más por un simple hecho estadístico.

Iria Díaz Arias

Bióloga molecular y técnico superior de análisis clínicos. Soy la parte con bata al frente del laboratorio en Genome4care, una spin-off de la Universidad de Santiago, en la que buscamos pequeños errores genéticos que juegan demasiado al escondite despistando a médicos y pacientes.





UNIPER

Nunca estarás sol@

La dura realidad del Síndrome
Treacher-Collins
en el Sistema Español
Sociosanitario y Educativo Actual

Agencia EFE

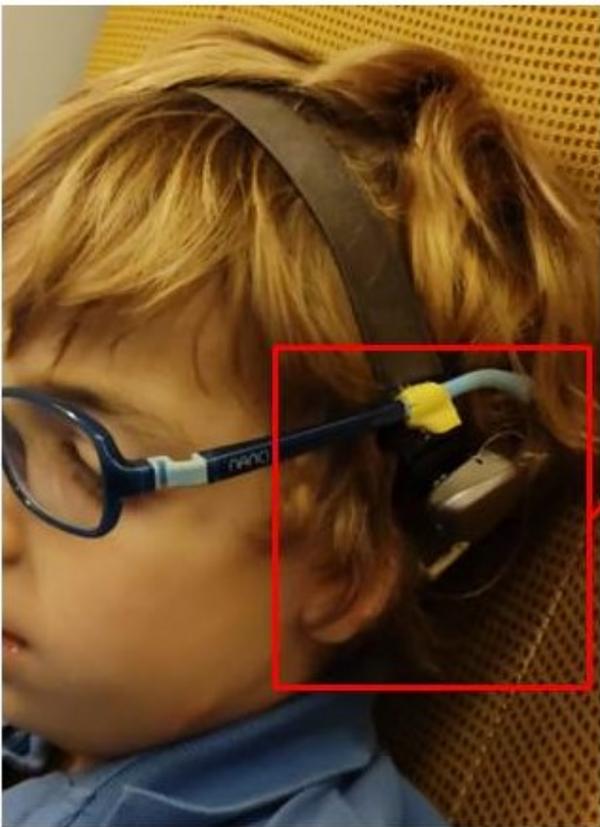


« TREACHER-COLLINS »

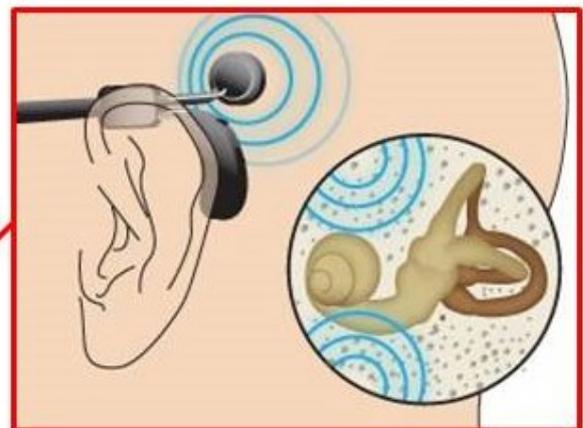
Una familia se plantea con ilusión tener descendencia y vivir una serie de momentos idílicos con sus futuros hijos/as. Las parejas no se plantean el hecho de ser “elegidos al azar” con un bebé que pueda padecer el síndrome Treacher-Collins, dado que este síndrome afecta a 2 de cada 100.000 nacimientos. El primer planteamiento es que, aunque se realicen las pruebas genéticas durante la etapa del embarazo, es poco probable que se vaya a averiguar si el feto tiene las características típicas del gen que provoca el síndrome, porque la Sanidad Pública estudia sólo unas determinadas patologías comunes; pero lo cierto es que de cada nacimiento de una persona afectada con éste gen, el 50% es al azar. Respecto al cribado neonatal para España, es un tema en el que se produce mucha desigualdad, ya que dependiendo del lugar de nacimiento, se estudian entre 4, 7 o hasta 40 enfermedades, atentando contra el derecho a la igualdad de la Constitución Española.

Para las familias, que por azar, dan a luz un bebé con estas características, empieza una dura y larga lucha contra el sistema Sanitario Público, dado que este carece de un protocolo de actuación ante nacimientos con éste síndrome:

- (i) No existe atención en salud mental para las familias y deben enfrentarse, en soledad, a lo que conlleva éste síndrome.
- (ii) La mayoría de neonatales afectados nacen con hipoplasia malar (malformación ósea en la que el maxilar superior está subdesarrollado), con microtia (orejas pequeñas y/o no desarrolladas), hipoplasia mandibular (mandíbula más pequeña de lo normal), faringe muy estrecha, problemas de labio leporino o paladar hendido, con tímpano atrésico (importantes pérdidas auditivas), problemas oculares, digestivos y respiratorios graves. Muchos de estos sufren apnea del sueño que es un trastorno del sueño potencialmente grave en el que la respiración se detiene y comienza repetidas veces, provocando un deterioro vascular, respiratorio y neurológico a medio-largo plazo.
- (iii) Esta situación se agrava por la falta de información y de preparación dentro de los Centros Hospitalarios Públicos. No se le comunica a las familias los derechos que tienen dentro de la Sanidad Pública, ni siquiera de la existencia de Centros de Referencia Nacional Sanitarios, que tienen



Aparato auditivo necesario para personas que sufren el Síndrome de Treacher-Collins.





En ambas fotos podemos apreciar los rasgos característicos de personas con el Síndrome de Treacher-Collins. En la imagen de la derecha posan junto el estandarte de la Asociación UNIPER con su lema “Nunca estarás sol@”

un equipo médico multidisciplinar especialista en malformaciones craneofaciales, a los que tienen derecho a solicitar la derivación. El gran problema es que la decisión sobre la oportunidad de dar una calidad de vida digna y conseguir la tan deseada derivación por la familias depende de la aprobación de cada Comunidad Autónoma, que normalmente por motivos económicos se deniegan, hiriendo gravemente la posibilidad de progresar y mejorar la calidad de vida de muchos niños/as, que necesitan con urgencia poder solucionar: sus problemas auditivos (que afectan a su lenguaje), respiratorios o nutritivos, entre otros.

(iv) Con respecto a las coberturas sanitarias, es un completo desastre. Existe un aparato auditivo fundamental para la audición de estas personas. Estos son unos **vibradores óseos** que permiten llevar una vida auditiva normal, y que basan su tecnología en la

osteofonía o conducción de los sonidos a través de los huesos del cráneo. La Sanidad Pública no lo suele incluir dentro del catálogo de productos subvencionados de las Comunidades Autónomas, quedando las familias a merced de la posibilidad de su adquisición, pues su precio asciende a 16.000 €.

(v) Las barreras no acaban con las lagunas en el sistema sanitario. Estas personas requieren de una atención temprana, cronificada en el tiempo, para conseguir obtener un lenguaje que les permita acceder al sistema educativo, cómo otros niños/as. Por desgracia, actualmente, no se informa a todas las familias correctamente sobre cómo acceder a la atención temprana, y además es bastante limitada, existiendo listas de espera. Otro problema es que se acaba a la edad de 6 años, quedando a expensas de la situación económica familiar la posibilidad de que su hijo/a pueda ser

« TREACHER-COLLINS »

integrado en los Centros Educativos, en la sociedad y en un futuro empleo.

(vi) Uno de los mayores miedos de las familias es la etapa de la escolarización. A muchos padres y madres se les deniega el derecho a la libre elección de Centro Educativo, con la excusa de que deben ser incluidos dentro de un Centro de Educación Especial, sin tener en cuenta que el síndrome Treacher-Collins no tiene afección cognitiva, y en la mayoría de casos se ha descubierto que éstas personas tienen desarrollada una inteligencia por encima de la media. Esto dificulta su desarrollo educativo, intelectual y su inclusión social.

(vii) La otra cuestión que atemoriza a las familias es el 'bullying'. Sabemos que nacen con unos rasgos muy peculiares: falta de pabellones auditivos, ojos caídos, y mandíbulas muy pequeñas, que atraen las burlas de una sociedad que no está preparada para un mundo diverso. Se debe luchar por hacer comprender a la sociedad, que la diversidad es lo normal. En una sociedad civilizada debe existir una educación desde la etapa infantil basada en el respeto y en los valores de todos los seres humanos, que se debe implantar en las escuelas, asignaturas y departamentos específicos que luchen contra la lacra del menosprecio hacia lo que los demás consideran diferente.

Ante todas estas tristes cuestiones nace la Asociación UNIPER, formada por familias con hijos/as que nacieron con unas peculiaridades poco frecuentes, para los que la sociedad actual no tiene los recursos suficientes, no está preparada, y a veces, no le interesa porque no somos una mayoría, y sólo es un coste más para las Instituciones Públicas. Puedo afirmar que todas las familias que padecen esta afección viven la misma historia que se repite constantemente, pero nunca jamás dejaremos de luchar, hasta conseguir un mundo más amable, donde quepan las personas con Treacher Collins, junto con un sistema sanitario más justo, unas atenciones tempranas constantes de logopedia y psicológicas que sean adecuadas; y un mundo educativo más inclusivo, libre de 'bullying' y de prejuicios.



UNIPER

Nunca estaras sol@



Cristina Melero Peña

Vicepresidenta de la Asociación de Unión de Personas con Enfermedades Raras, UNIPER



Juan de Dios Franco Navarro

Licenciado en Biología (US), Máster en Genética Molecular y Biotecnología Vegetal (US) y Doctor en Biología Integrada (IRNAS-CSIC-US).



*Síndrome de
Treacher-Collins*

JACOB TREMBLAY
JULIA ROBERTS

FROM THE DIRECTOR OF
THE PERKS OF BEING A WALLFLOWER
BASED ON THE BESTSELLER BY R.J. PALACIO

WONDER



¿Has visto la película *Wonder*? ¿No? Pues te recomiendo que aparte de unas buenas palomitas prepares unos pañuelos. Este drama norteamericano del director *Stephen Chbosky* fue rodado en 2017, y cuenta con estrellas de renombre como *Julia Roberts* y *Owen Wilson*, entre otros. Narra la historia de *Auggie Pullman* (interpretado por *Jacob Tremblay*), un niño nacido con una “extraña deformidad facial” que le obliga a lo largo de su tierna infancia a ser operado hasta 27 veces de cirugía craneofacial. El chico se esfuerza por encajar en su nuevo colegio y lo cierto es que lo pasa realmente mal a lo largo de la película, pues debido a su aspecto recibe continuamente ataques de *bullying*, rechazo social y maltrato de todo tipo. Es una buena crítica social en defensa de las personas que nacen con el síndrome... ¡ay no!, ¡que la película no te dice en ningún momento que síndrome tiene el pequeño *Auggie*! No te preocupes, en las siguientes líneas vas a poder conocerlo.

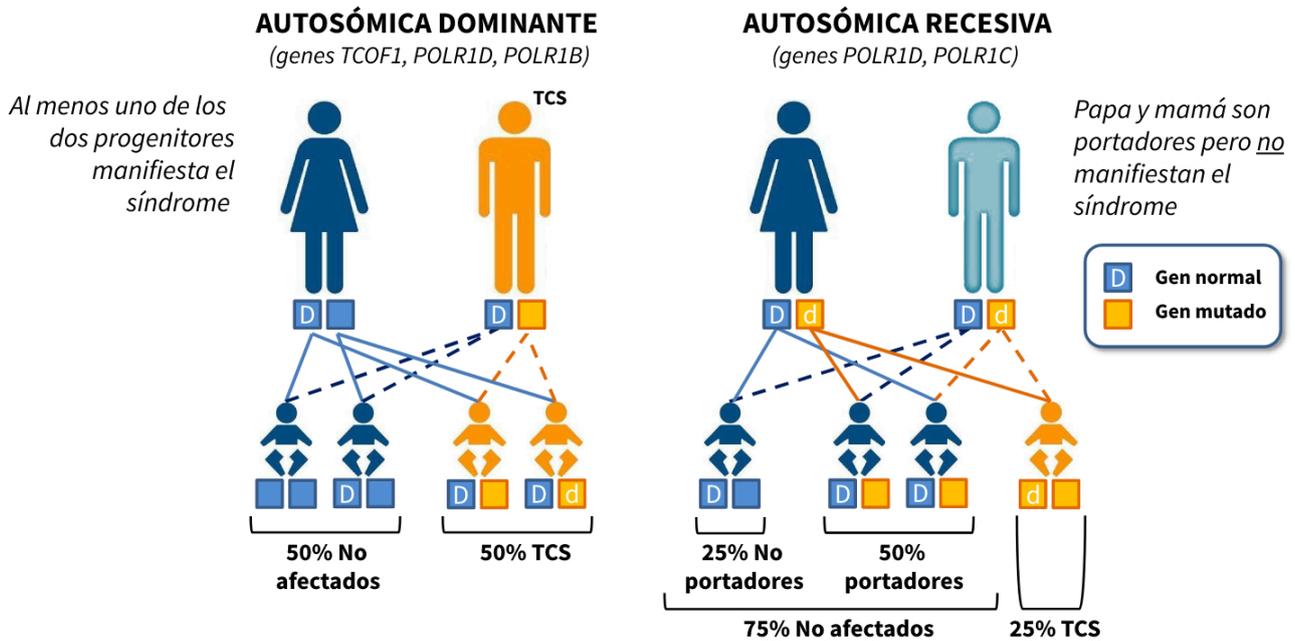
El síndrome de Treacher-Collins (TCS) es un síndrome caracterizado por malformaciones craneofaciales tales como la hendidura causada por la ausencia del hueso cigomático (es decir, el hueso que da lugar a los pómulos), la cual provoca el desplazamiento o inclinación hacia abajo de los ojos. Por otro lado, se dan diferentes malformaciones mandibulares (*micrognatia*, mandíbula pequeña), palatales (paladar hendido que conecta la boca con la cavidad nasal), labio leporino (fisura en el labio superior), y deformaciones tanto en los pabellones auriculares (o ausencia de estos), estrechamiento del canal auditivo, como en los huesecillos del oído medio. Esto puede causar pérdida de audición parcial o total, y no suele tener asociado ningún tipo de retraso intelectual o madurativo.

La causa de todos estos desórdenes del desarrollo embrionario se deben a mutaciones por pequeñas inserciones (adición de



información genética dentro de un gen) o deleciones (eliminación de información genética dentro de un gen). Ambos procesos provocan un cambio en la pauta de lectura de ese gen que puede hacer que la proteína resultante sea menos o nada funcional. El 90-95% de los casos estudiados ocurren en el gen *TCOF1*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q32); aunque en menor grado existen diferentes tipos de mutaciones en otros cromosomas con otros patrones de transmisión hereditaria. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *TCOF1* (5q32) siguen un patrón AD: autosómico (que se transmite de la misma manera a hombres y mujeres) y dominante (se precisa una única copia anormal del gen *TCOF1*, ya sea del padre o de la madre, para que se desarrolle el síndrome); mientras que los genes *POLR1C* (en el brazo corto del cromosoma 6; 6p21.1) y *POLR1D* (en el brazo largo del cromosoma 13; 13q12.2), pueden seguir un patrón AR: autosómico y recesivo (se precisan dos copias anormales del gen *POLR1C* ó *POLR1D* de cada progenitor para que se desarrolle el síndrome).

Estas mutaciones suelen ser mayoritariamente *de novo* (es decir, espontáneas y que aparecen por primera vez en la familia); y en menor medida dependen de la transmisión directa del



padre o la madre, o de ambos a la vez. Otro fenómeno genético de este síndrome es la penetrancia, que determina el porcentaje de manifestación del síndrome en un individuo. Un padre puede expresar este síndrome pero a un grado de penetrancia tan bajo que no se cuenta durante su vida de que manifiesta o es portador de un síndrome; y en cambio sus hijos pueden tener una penetrancia fuerte del 90% si se dan las condiciones parentales necesarias (por ejemplo, en el caso del patrón AR, que los dos progenitores sean portadores de una copia anormal del gen en cuestión).

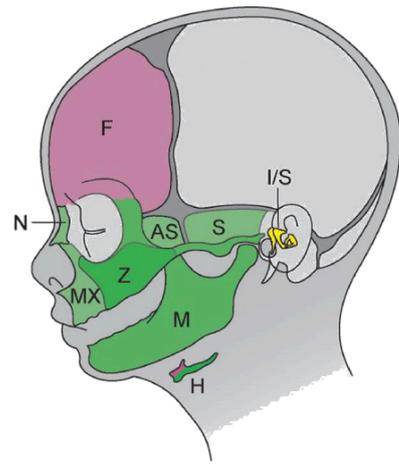
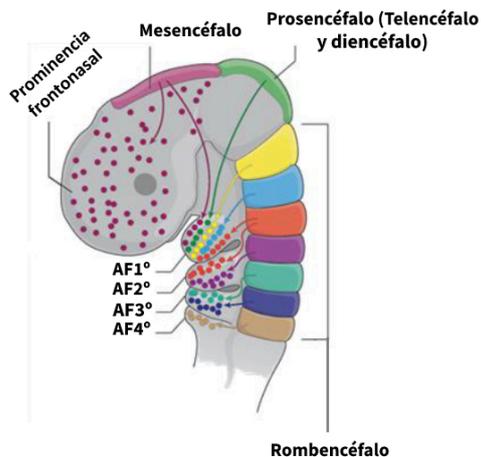
Las proteínas que se ven afectadas son: (i) en el caso del gen *TCOF1*, una fosfoproteína ubicada en el nucleolo celular con capacidad aparentemente transportadora y kinasa (generan cambios en otras proteínas al

añadirles un grupo fosfato), conocida como proteína TREACLE, que hace las veces de chaperona para plegar correctamente el ARN que sale del nucleolo para ser traducido a proteínas; o bien, (ii) en el caso de los genes *POLR1D*, *POLR1C* y *POLR1B*, dar lugar a varias de las subunidades del complejo de las enzimas ARN polimerasas I y III, cuya función es sintetizar correctamente ARN transferente y ARN ribosómico, ambos necesarios para una correcta traducción del ARN mensajero a proteína, que es el producto final que se obtiene de la transcripción de un gen concreto. Es decir, que si estos genes mutan, las proteínas que producen no tienen función o su función es incorrecta, la biogénesis de los ribosomas (maquinaria que traduce de ARN a proteína) es incorrecta, y las proteínas que generan también lo son, y por tanto, la organización durante el desarrollo embrionario, la formación de estructuras óseas, musculares y de orgánulos, en definitiva, la armonía durante la ontogenia (formación y desarrollo individual de un organismo durante el período embrionario), se ven seriamente afectadas.

Para poder entender cómo se generan estos cambios estructurales durante el desarrollo embrionario, nos centraremos en el gen *TCOF1*,

Tipo de TCS	Gen	Localización	Herencia	Proteína
Tipo 1	<i>TCOF1</i>	5q32-q33.1	AD	Fosfoproteína nucleolar transportadora
Tipo 2	<i>POLR1D</i>	13q12.2	AD, AR	ARN polimerasa subunidad A
Tipo 3	<i>POLR1C</i>	6p21.1	AR	ARN polimerasa I y III subunidad C
Tipo 4	<i>POLR1B</i>	2q14	AD	ARN polimerasa subunidad B

TCS (Síndrome de Treacher-Collins); p (brazo corto del cromosoma), q (brazo largo del cromosoma); AD (herencia autosómica dominante); AR (herencia autosómica recesiva).



y más concretamente en su proteína resultante Tcof1/TREACLE. Esta proteína tiene un papel esencial en proteger a las células de las crestas neurales (del inglés NCC) y neuroepiteliales, que simplificando mucho, son capas de tejidos responsables de la compleja morfogénesis del desarrollo de las estructuras de la cabeza y la cara, y que se diferencian durante los primeros estadios embrionarios (entre la tercera y cuarta semana de vida del embrión). La población de células NCC, afectadas por la pérdida de función de Tcof1/TREACLE, son células específicas de vertebrados, que tras migrar y colonizar las prominencias frontonasales y los arcos faríngeos (AF) 1°, 2°, 3° y 4°, dan lugar a mandíbula (M), hueso zigomático (Z), y maxilar (MX), entre otros tejidos óseos que incluyen los conductos auditivos y los pabellones auriculares.

Durante estas etapas se generan señales de estrés oxidativo (especies reactivas del oxígeno) ya sea a nivel del propio feto (factores endógenos), como provenientes de la madre o su entorno (factores exógenos, como por ejemplo un ambiente de hiperglucemia por

diabetes durante el embarazo). Se ha demostrado que la pérdida de función de la proteína Tcof1/TREACLE en estos estadios embrionarios, condiciona directamente la capacidad de las células de gestionar dichas especies reactivas del oxígeno y sus consecuencias, provocando finalmente la apoptosis o muerte celular en determinadas líneas celulares en estadios tempranos del desarrollo, y esto es determinante para que desemboque en los rasgos característicos de este síndrome.

La manifestación física de este síndrome, como muchos otros, provoca injustas reacciones adversas en la sociedad por miedo, desconocimiento o ignorancia, y por prejuicios, como en la película *Wonder*. Pero la realidad normalmente supera la ficción: en Octubre de 1985 nació en el condado de West Yorkshire (UK) un niño llamado *Jono Lancaster* (@Jono_Lancaster). 36 horas después de nacer, sus padres lo abandonaron en un hospital dejando bien claro que no querían volver a verlo. 15 días después comenzaba una nueva vida con sus padres adoptivos. Aunque su vida



ha sido muy dura, ha sabido salir adelante y actualmente es embajador de una Asociación sin ánimo de lucro llamada "Face Equality International" (<https://faceequalityinternational.org/>), con el objetivo de luchar contra la discriminación y por la dignidad de las personas; y para este año 2023 lanzará su primer libro "No todos los heroes llevan capa", en el cual hace un viaje hasta encontrar la felicidad a través de aceptarse y quererse a sí mismo.

La sociedad ha logrado grandes avances sociales en los últimos años... Quizás el próximo reto deba ser este.

Juan de Dios Franco Navarro

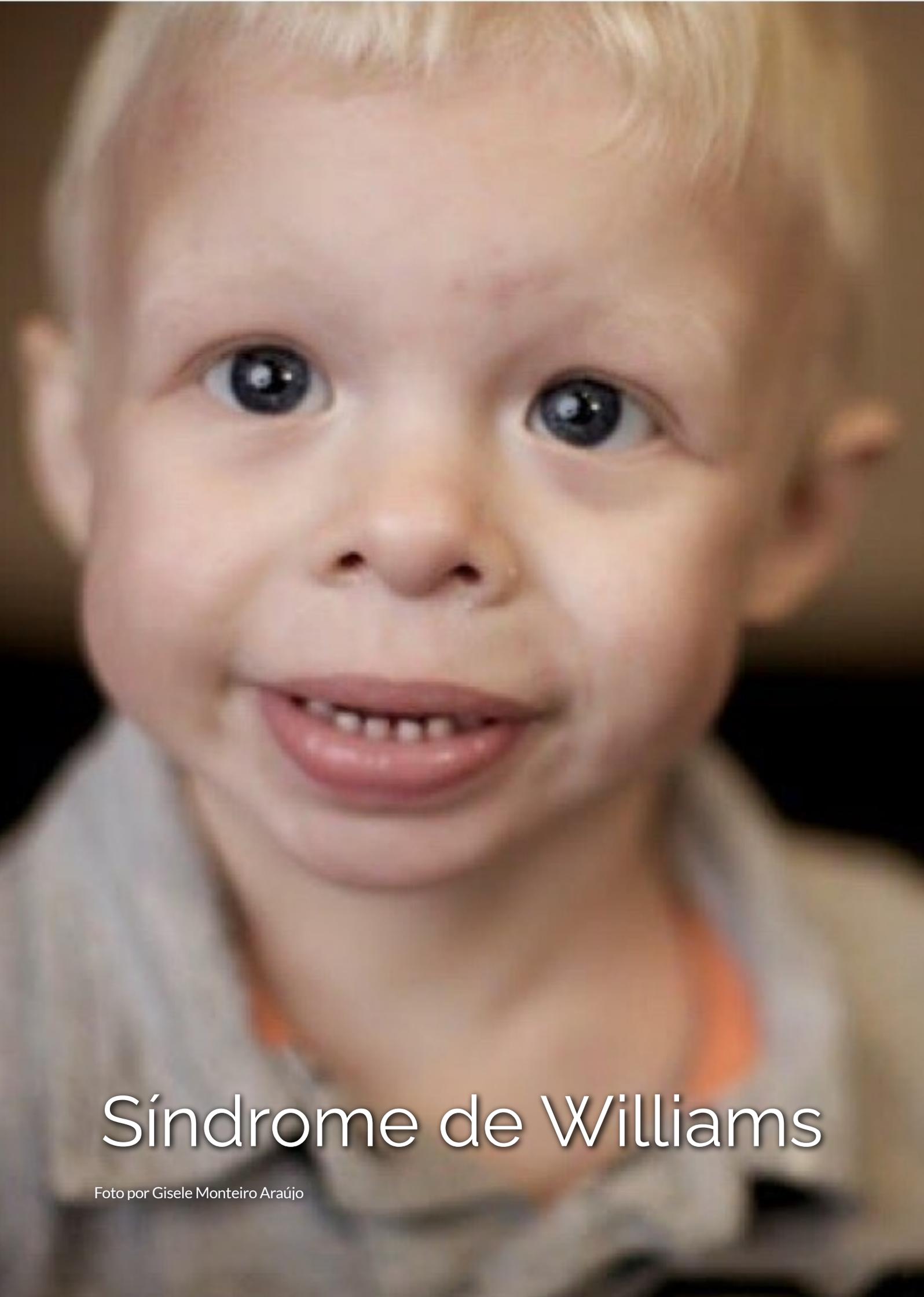
Licenciado en Biología (US), Máster en Genética Molecular y Biotecnología Vegetal (US) y Doctor en Biología Integrada (IRNAS-CSIC-US).



Procopio Peinado Torrubia

Doctorando en Biología. Investigador en el Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas.





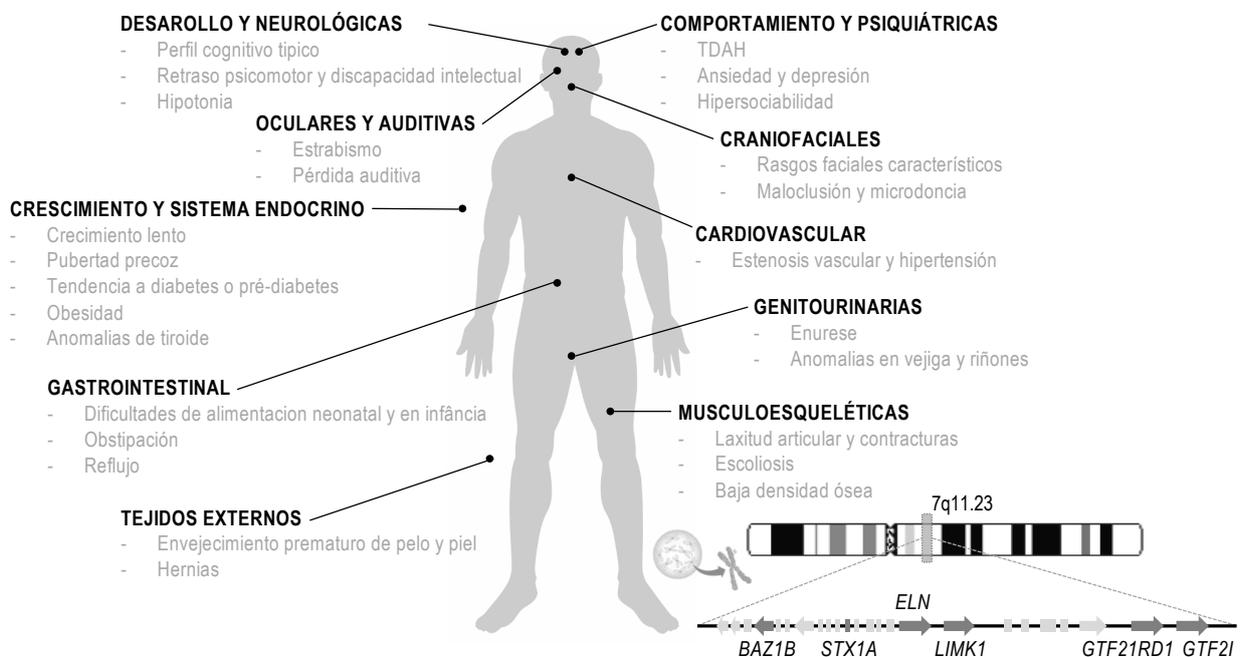
Síndrome de Williams

Foto por Gisele Monteiro Araújo

El Síndrome de Williams (SW) es un trastorno del desarrollo relativamente raro, que ocurre en 1 de cada 7.500 recién nacidos. Es causado por una pérdida de una pequeña cantidad de material genético (25-27 genes; una microdelección) en el cromosoma 7, durante la formación de los gametos, las células sexuales que después se combinarán para formar un nuevo embrión. Esto provoca que el ser resultante se quede con una sola copia de esa región, en lugar de dos copias, afectando a la normal función y expresión de esos genes, así como de otros a lo largo del genoma. Las consecuencias son fallos en múltiples sistemas, sobre todo el cardiovascular, el sistema nervioso central, el endocrino y gastrointestinal. La mayoría de los individuos con SW presentan cardiopatías (75%), siendo la más frecuente – y preocupante – la estenosis de las arterias principales, lo que a menudo requiere intervención quirúrgica muy temprana y monitorización para toda la vida. Es este el factor que más comúnmente desencadena su diagnóstico prenatal. Existe además trastornos del neurodesarrollo, resultando en un fenotipo neurológico y conductual particular: déficit cognitivo de leve a moderado (muy común aunque no siempre presente), retraso en el

desarrollo psicomotor, alteración de las funciones ejecutivas (atención, memoria, resolución de problemas, etc.), dificultades de aprendizaje, tendencia a la ansiedad y una peculiar personalidad amigable y gregaria. Los individuos presentan además rasgos faciales muy típicos: iris estrellado, un estrechamiento de la frente, labios gruesos y prominentes con un mentón relativamente pequeño, nariz corta y antevertida (Inclinación hacia adelante, girando en torno a un eje transversal), mofletes marcados y algo caídos y una saliente región periorbital (alrededor de los ojos). Es frecuente la estatura baja e hipotonía general (bajo tono o debilidad muscular).

La microdelección que causa el SW es una mutación esporádica (o *de-novo*), o sea, la probabilidad de una pareja sana que tenga un hijo afectado de tener otro hijo igualmente afectado es la misma que la de la población general (1:7500). Su herencia es autosómica dominante: cada individuo con SW produce 50% de gametos afectados y la probabilidad de que sus descendientes sean también afectados es del 50%. De los 25 a 27 genes afectados existen pocos estudios sobre sus funciones y consecuencias de la pérdida. Los que mejor se



Características más comunes del Síndrome de Williams y región genómica afectada. TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad. La banda gris saliente representa la banda del brazo q del cromosoma 7 denominada 7q11.23, donde ocurre la microdelección. Las flechas representan la organización de los varios genes identificados, con los más conocidos (e implicados en el fenotipo SW) en gris oscuro. Adaptado de Kosel y col. (2021). Silueta humana por brgfx en Freepik.

« SINDROME DE WILLIAMS »

conocen son los genes de la elastina (*ELN*), una importante proteína para los tejidos musculares, vasculares y piel, cuya falta parcial lleva a menor elasticidad de los vasos sanguíneos y puede explicar problemas articulares, hernias y voz ronca; y dos factores de transcripción generales (*GTF2I* y *GTF2IRD*), importantes para la correcta producción de proteínas que regulan diferentes genes implicados en el desarrollo craneofacial y cognitivo. Se sabe que influyen también la coordinación motora. En un pequeño porcentaje de individuos con SW estos dos genes no desaparecen por lo que no muestran ni discapacidad intelectual ni la característica personalidad hipersociable de los demás afectados. El papel de otros de los genes involucrados se conoce en menor detalle pero se sabe por ejemplo que el *BAZ1B* tiene efectos en el desarrollo craneofacial y gastrointestinal; el *LIMK1* está relacionado con habilidades visoespaciales, plasticidad sináptica y memoria, y el *STX1A*, regula la liberación de diferentes productos celulares, como neurotransmisores e insulina, lo que puede explicar la mayor incidencia de enfermedades neuropsiquiátricas y diabetes en estos individuos. Aún hay mucho que investigar sobre el papel de estos genes y posibles vías terapéuticas.

“Una especie hipermusical”

El título es de Oliver Sacks en su “*Musicofilia: relatos de la música y del cerebro*”. Algunos sufren de hiperacusia, es decir, que tienen hipersensibilidad auditiva creando intolerancia a la mayoría de los sonidos cotidianos que les rodean. La sensibilidad para la música y los sonidos captó desde temprano la atención de investigadores, ya que a pesar de sus dificultades de aprendizaje muchos son excelentes intérpretes de varios instrumentos o cantantes, a menudo capaces de improvisar canciones y letras (algo inesperado por su déficit intelectual). Son frecuentes individuos con oído absoluto (habilidad de identificar una nota por su nombre y/o de producir exactamente una nota), y todos parecen disfrutar enormemente de la música, independientemente de su talento musical. Por tanto, la música, es una potente herramienta de terapia y aprendizaje. También su vocabulario y capacidades comunicativas están más desarrolladas de lo esperado: son locuaces, expresivos, con afán por conectar y

gran sensibilidad para leer las emociones de los demás. Ursula Bellugi, pionera neurocirujana cognitiva les llamó “atrapa-públicos”. Esta particular constelación de talentos y déficits cognitivos llevó al descubrimiento de que las zonas temporales y el córtex auditivo son más grandes en las personas con SW, con ricas redes neuronales, que procesan la música de forma muy diferente a los demás y con una fuerte activación de la amígdala.

Algo en común con nuestro mejor amigo: los genes que también los perros perdieron. Un descubrimiento reciente muy curioso es que la pérdida de algunos de los genes implicados en el SW, en especial los *GTF2I* y *GTF2IRD*, ocurre también en elevada frecuencia en perros domésticos (en comparación con los lobos), lo que parece tener un papel preponderante en su sociabilidad y haber sido un factor facilitador de su domesticación.

Sara Rocha

Bióloga evolutiva y madre de un sonriente niño de 20 meses con SW. Miembro de ASWE (sindromewilliams.org). Aprendiendo a vivir entre (más) diversidad funcional y al ritmo que marcan unos genes perdidos.



A scanning electron micrograph (SEM) of lung epithelium. The image shows a dense field of cells. Some cells are covered with long, thin, hair-like structures called cilia, which are arranged in a regular, parallel pattern. Other cells are covered with much smaller, more numerous, and irregular structures called microvilli. The background is dark, and the structures are light gray, creating a high-contrast image.

Síndrome de Bardet-Biedl

Imagen de microscopio electrónico de barrido del epitelio de la tráquea pulmonar. Hay células ciliadas y no ciliadas en este epitelio. Se aprecia la diferencia de tamaño entre los cilios y las microvellosidades (en la superficie celular no ciliada).

« BARDET-BIEDL »

El Síndrome de Bardet-Biedl (BBS por sus siglas en inglés, *Bardet-Biedl Syndrome*), es una enfermedad rara del grupo de las ciliopatías, trastornos genéticos hereditarios resultantes de defectos en el cilio primario. Pero, ¿qué es el cilio primario?

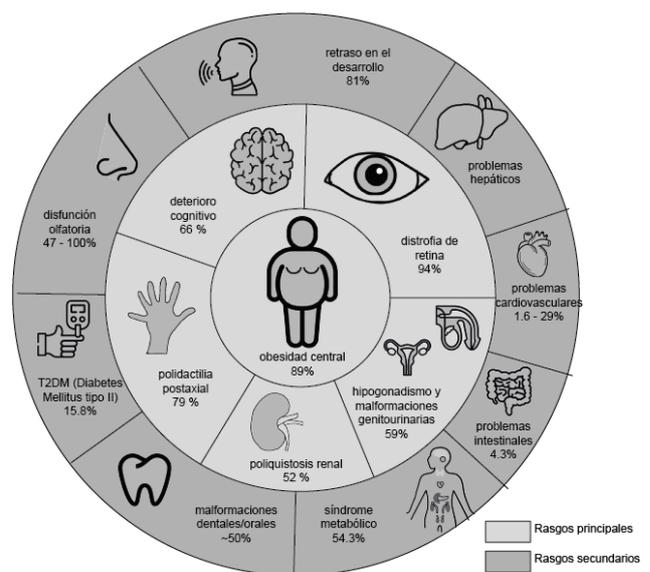
El cilio primario funciona principalmente como una antena presente en casi todas las células de nuestro cuerpo que capta e integra todas esas señales moleculares extracelulares. Así, los cilios primarios juegan un papel clave en la comunicación entre células y en la coordinación de las diferentes vías de señalización celular.

Como los cilios tienen una distribución casi ubicua en el cuerpo humano, el deterioro de su estructura o función debido a defectos genéticos da como resultado una variedad de condiciones que pueden afectar a múltiples órganos, mientras que la ausencia total de estas estructuras es incompatible con la vida. Es por esto que el BBS presenta sintomatología en la mayoría de los órganos. Los principales rasgos clínicos aparecen representados en la figura 1, desarrollándose la mayoría de ellos en la primera década de vida. Pacientes con cuatro características primarias o tres características primarias y dos secundarias son diagnosticados clínicamente con BBS.

Sin embargo, esta enfermedad es más compleja de lo que parece. El BBS es una de las ciliopatías genéticamente más heterogéneas, con 26 genes BBS involucrados hasta la fecha que explican alrededor del 70-80 % de los pacientes diagnosticados clínicamente. En cuanto al patrón de herencia, el BBS se hereda en gran medida como un rasgo autosómico recesivo (deben estar presentes dos copias de un gen anormal, una del padre y otra de la madre, para que se desarrolle la enfermedad o el rasgo). Sin embargo, es posible que miembros de la misma familia, diagnosticados con las mismas alteraciones en los mismos genes BBS, presenten una sintomatología diferente. ¿A qué se puede deber esto? Aún no lo sabemos con certeza, pero este fenómeno sugiere que existen otros mecanismos involucrados en el desarrollo del fenotipo.

Una de las teorías existentes habla de “modulación del fenotipo”. Esta teoría, no solo aplicable a esta enfermedad, sugiere que mutaciones comunes, que pueden estar presentes en la población general sin ningún efecto sobre la salud de quien las porta, pueden agravar la sintomatología de otras enfermedades mediante la interacción con los genes causales de la enfermedad. De esta forma, mutaciones sin ningún efecto sobre la salud de una persona cualquiera puede tener consecuencias graves en un paciente con BBS.

Los genes *BBS* no tienen la misma carga mutacional. *BBS1* es el gen que aparece alterado en mayor número de pacientes (28%), seguido de *BBS10* (17%) y los genes *BBS2*, *BBS3* y *BBS12* (8%). En la figura 2 aparece la distribución de mutaciones causales a lo largo de genes *BBS* en la población española, que difiere un poco con la distribución de mutaciones de la población global. En España hay recogidos y descritos en la literatura unos 100 casos de BBS, unos datos relativamente bajos comparado con otras poblaciones europeas, e infinitamente menores comparado con poblaciones que tienden a la consanguinidad (Kuwait, islas Feroe o Terranova).



Características principales y secundarias más comunes del fenotipo del síndrome de Bardet-Biedl. Los porcentajes indican la incidencia del rasgo en la población.

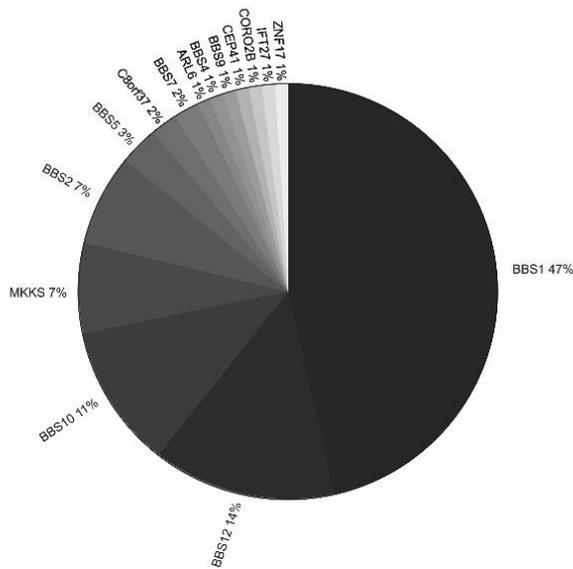


Gráfico que muestra la distribución de los genes causales descritos en la cohorte española. La población española presenta un mayor número de variantes en BBS12 que el resto de las cohortes descritas.

Pero, ¿qué hacen las proteínas codificadas por estos genes y qué relación tienen con el cilio primario? La mayoría de los genes *BBS* codifican proteínas que se expresan principalmente en el cilio primario. Ocho de las proteínas *BBS* (*BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS8*, *BBS9* y *BBS18/BBIP10*) interactúan físicamente para formar un complejo llamado *BBSoma*. La función principal de este complejo multiproteico consiste en mediar en el transporte de moléculas dentro y fuera del cilio primario. Además, existen tres proteínas *BBS* (*BBS6*, *BBS10* y *BBS12*) que tienen función de chaperona, es decir, son las encargadas del correcto plegamiento y ensamblaje de las 8 proteínas *BBS* que componen el *BBSoma*. Las variantes en estas chaperonas se correlacionan con fenotipos más severos.

Por desgracia, actualmente no existe cura para el *BBS*, y el tratamiento se enfoca en aliviar sus síntomas, en particular en el manejo de la diabetes, la hipertensión y el síndrome metabólico para minimizar el impacto secundario que estas afecciones tienen en los sistemas de órganos vulnerables que ya están afectados por el *BBS*, en particular los ojos y riñones.

Sin embargo, aunque se están desarrollando nuevos tratamientos a un ritmo trepidante, incluidas las terapias génicas, ninguno de estos está todavía disponible para su uso en pacientes y se encuentran en diferentes etapas de investigación. Además se están desarrollando otras terapias como la reclasificación de fármacos, medicina personalizada e intervenciones no farmacológicas.

Carlos López Solarat

Biólogo molecular. Actualmente desarrollo mi tesis doctoral en ciliopatías en la Universidad de Vigo, estudiando principalmente el Síndrome de Bardet-Biedl.



A transmission electron micrograph showing numerous mitochondria with their characteristic internal membrane structure (cristae). The mitochondria are distributed throughout the field of view, with some appearing more prominent than others. The overall image is in grayscale and has a slightly grainy texture typical of electron microscopy.

La fábrica de energía celular y su implicación en enfermedades raras.

Imagen de mitocondrias realizada con microscopio electrónico de transmisión

« MITOCONDRIAS »

tejidos cambiará según los requerimientos energéticos de los mismos.

Los mecanismos de reparación del ADN mitocondrial no son tan efectivos como los nucleares, por ello la aparición de mutaciones mitocondriales son más frecuentes, porque no hay un sistema de reparación tan complejo como ocurre en el núcleo. Se han descrito diferentes enfermedades mitocondriales, bien asociadas a desórdenes genéticos del ADN mitocondrial (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF]; encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios "stroke-like" [MELAS], debilidad muscular neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa [NARP]; síndrome de Keans-Sayre; síndrome de Pearson; enfermedad de Addison, etc.) o bien desórdenes genéticos del ADN nuclear que conlleva indirectamente a desórdenes funcionales mitocondriales, generando enfermedades neurodegenerativas, desórdenes de envejecimiento prematuro o enfermedades inmunes (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, atrofia óptica dominante, esclerosis lateral amiotrófica, la paraplejía espástica hereditaria, síndrome de Troyer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ataxia cerebelosa dominante autosómica-soradera y narcolepsia y neuropatía sensorial hereditaria con demencia y pérdida auditiva, la enfermedad de Huntington, etc.).

En los últimos años se han hecho grandes esfuerzos en investigación en el estudio de los genomas celulares, descubriéndose la interacción existente entre el genoma nuclear y mitocondrial. Secciones del genoma mitocondrial se pueden incorporar al nuclear, las consecuencias de esas inserciones son todavía desconocidas. Por otro lado, se están realizando nuevos enfoques terapéuticos a las enfermedades mitocondriales actuando sobre las proteínas mutadas o incluso con trasplantes de mitocondrias maternas.

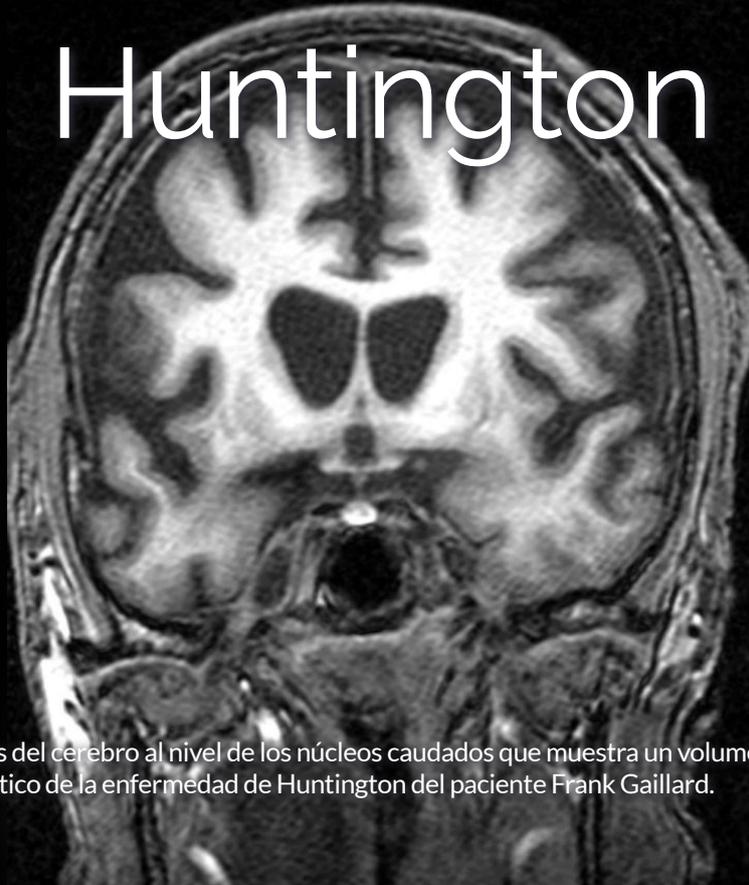
Seila Díaz

Doctora en Biología por la Universidad de Santiago de Compostela. Actualmente vinculada al CESAM y al Departamento de Biología de la Universidad de Aveiro.



Escanea el código QR y lee ciencia desde tu dispositivo preferido.

Enfermedad de Huntington



FSPGR coronal a través del cerebro al nivel de los núcleos caudados que muestra un volumen reducido marcado de acuerdo con el diagnóstico de la enfermedad de Huntington del paciente Frank Gaillard.

El término enfermedad neurodegenerativa abarca a todas las dolencias del sistema nervioso cursando una serie de síntomas que incluyen una disminución de la independencia personal. Todas comparten la destrucción selectiva de circuitos neuronales necesarios para la conexión del resto del cuerpo con el cerebro. Entre estas enfermedades, encontramos las llamadas “enfermedades raras”, que afectan a un pequeño porcentaje de la población. Un ejemplo de éstas es la Enfermedad de Huntington (EH).

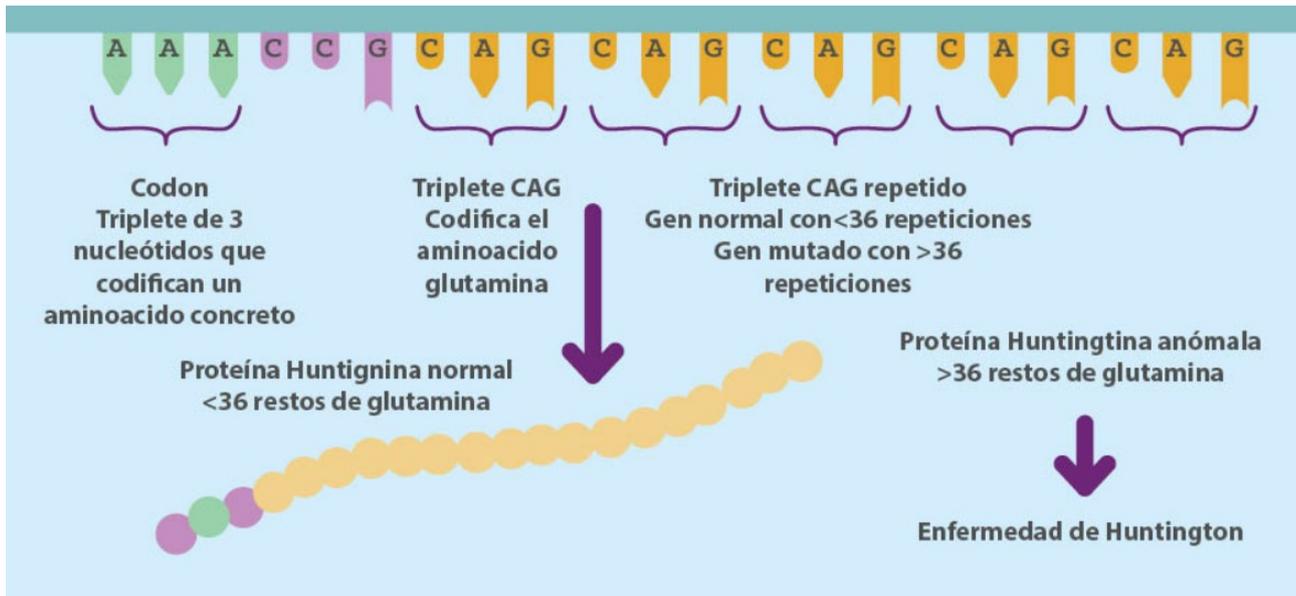
Conocida mucho antes de tener nombre, no fue hasta 1872 que el médico estadounidense George Huntington (1850-1916), la bautizó como hoy día se conoce.

Estos pacientes manifiestan en una fase temprana cambios de personalidad y ánimo, llamada “etapa pre-sintomática”, difícil de detectar como EH. A medida que avanzan los años aparece la etapa sintomática, caracterizada por la pérdida de cierta función cognitiva y deterioro de la conducta, entre

otras características. Se suelen diferenciar 4 tipos de sintomatologías:

- Efectos físicos: pérdida del control de movimiento, dificultades para caminar o coordinar, disfagia (dificultad para tragar) y distonía muscular (contracciones musculares involuntarias, sostenidas o intermitentes). Estos espasmos involuntarios son conocidos como ‘corea’ que proviene del griego ‘*chorei*’ que significa ‘danza’.
- Efectos cognitivos: dificultad a la hora de aprender cosas nuevas, organizarse o planificarse, así como dificultades para razonar con lógica.
- Efectos psicológicos y psiquiátricos: apatía, depresión, cambios de carácter e, incluso, ideas autolíticas (ideas o tendencias suicidas).
- Efectos metabólicos: pérdida de peso y trastornos del sueño.

« HUNTINGTON »



Es una enfermedad autosómica y dominante, es decir, una afección genética que se padece si se hereda sólo una copia del gen mutado de uno de los progenitores. Si la madre o el padre tienen el gen mutado, el niño presenta una probabilidad del 50% de heredar la enfermedad de Huntington. Afecta al gen de la huntingtina (HTT) localizado en el cromosoma 4. La característica de esta enfermedad es que este gen muestra una inserción de una serie de repeticiones del triplete de nucleótidos CAG. Con cada generación las repeticiones aumentan, y según el número de repeticiones, la sintomatología sería:

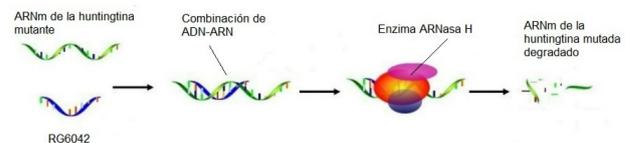
- Menos de 27 repeticiones: No se desarrolla ni transmite la enfermedad.
- Entre 27 y 40 repeticiones : Se desarrolla la enfermedad a una edad avanzada y se puede transmitir a la descendencia.
- Más de 40 repeticiones: Se desarrolla la enfermedad y se transmite a la descendencia.

Esta enfermedad afecta a los ganglios basales que tienen la función del control motor, produciendo dos tipos de síntomas opuestos, dependiendo de si se producen en el paciente, movimientos exagerados; o el cese de éstos, denominados hipocinéticos (vía directa de los ganglios basales) o hipercinéticos (vía indirecta de los ganglios basales).

Para poder mejorar la sintomatología de estos pacientes se han utilizado diferentes tipos de fármacos:

Fármacos	Familia	Efectos
Neurólépticos	Fenotiazinas	Tratan los efectos motores
Amantidina	Adamantos	Controla los problemas de movimiento
Tetrabenazina	Benzoquinolicina	Controlan los movimientos involuntarios
Riluzol	----	Disminución de la Corea

Actualmente hay un medicamento que se llama RG7234292®, del grupo de los oligonucleótidos antisentido (OAS) que se compone de extensiones artificiales cortas de ADN combinados con el ARNm que bloquean la producción de las proteínas mediante la vía ribonucleasa H, así producen la destrucción. Por lo que se espera que se pueda reducir la cantidad de esta proteína y se ralentice la progresión de la enfermedad.



María José López Carballo

Graduada en Biología por la Universidad de Sevilla y Máster en Fisiología y Neurociencia. Actualmente, estudiando el Máster de Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide. La ciencia es una muestra de lo que nuestra habilidad puede crear por eso hay que divulgarla.



Dos casos particulares: el fármaco que enferma y la enfermedad que cura

El ser humano, en su visión antropocéntrica, se ha visto motivado en el estudio de todo aquello que le afecta en todas sus versiones. Desde su interacción con el entorno, hasta su comportamiento en sociedad, el *Homo sapiens* ha desarrollado muchas estrategias que les han permitido sobrevivir hasta la actualidad. Estudios de vestigios anatómicos han permitido conocer y entender estos cambios que, a día de hoy, justifican muchas de las incógnitas que llevamos cuestionándonos desde que tenemos uso de razón, como ha sido el desarrollo de nuestro cerebro, el bipedismo o el pulgar oponible. En la actualidad, muchas son las respuestas que nos faltan por saber

dada la complejidad de nuestro organismo, y entre ellas, encontramos problemas de diversos tópicos que tienen baja incidencia en la población. Entre ellos, los que más despiertan el interés debido a que suelen ser casos que afectan a la salud en minorías son las calificadas como “enfermedades raras”. Muchos de estos ejemplos son aislados o tienen una relación hereditaria, y, por lo tanto, familiar. Desgraciadamente, gran parte de estas afecciones carecen de diagnóstico y/o sus orígenes son inciertos.

A veces aparecen por carambola genética, por mero azar, y otras por accidente, como fueron las consecuencias del consumo de la talidomida. Este fármaco producido por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH se comercializó entre 1957 y 1963 como sedante y calmante para los primeros meses del embarazo. Conocido por muchos nombres como Imidan, Varian, Contergan, Gluto Naftil o Noctosediv, tras el conocimiento de su potencial riesgo en la salud del feto, desafortunadamente, España fue de los últimos países en prohibir su venta al público. Los efectos secundarios son conocidos como efectos teratogénicos (del griego *teratos* que significa monstruo), los cuales provocan lo que es conocido como focomelia, una enfermedad que se caracteriza por la ausencia de elementos óseos y musculares en los miembros superiores e inferiores, generando un muñón en la extremidad que se sitúa a nivel del hombro o la cintura, asemejándose a las aletas de una foca. Investigaciones posteriores concluyeron que el motivo por el que la focomelia se originara era debido a que había



Fármacos talidomida

« TALIDOMIDA »



Efecto de la talidomida (Focomelia).

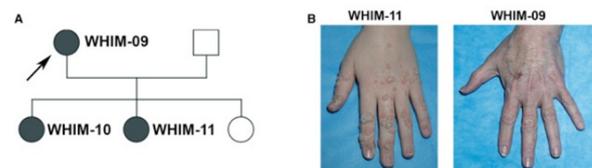
dos tipos de talidomidias con la misma composición química, y el matiz era la disposición de los grupos carbono en la molécula. Así, se verificó que uno de los dos componentes del medicamento generaba el efecto sedante deseado, mientras que el otro causaba el traumático efecto secundario.

Además de la negligencia en la aplicación de fármacos, otra gran ambición que tiene la ciencia consiste en el uso de técnicas moleculares para poder estudiar y entender las enfermedades de carácter genético. Existen numerosos factores que interactúan con nuestro genoma, entre los cuales se encuentran el ambiente, la ontogenia del individuo, y factores puramente genéticos, ya sean espontáneos (como las mutaciones) o hereditarios como enfermedades familiares, la epigenética o un acervo genético de predisposición debido a fenómenos de endogamia. Son muchas las patologías donde la consanguinidad favorece que la descendencia adquiera más probabilidad de manifestar enfermedades poco frecuentes, aunque también es muy importante conocer el grado de dominancia de estas en posteriores generaciones.

En el ámbito biomédico, se ha puesto gran interés en la investigación a nivel tisular como se lleva a cabo en los organoides (Cultivos celulares en 3D), o la edición del genoma por técnicas novedosas CRISPR-Cas9, descubierto por el español Francis Mojica. A pesar de que estas novedosas herramientas son prometedoras para la cura de muchas

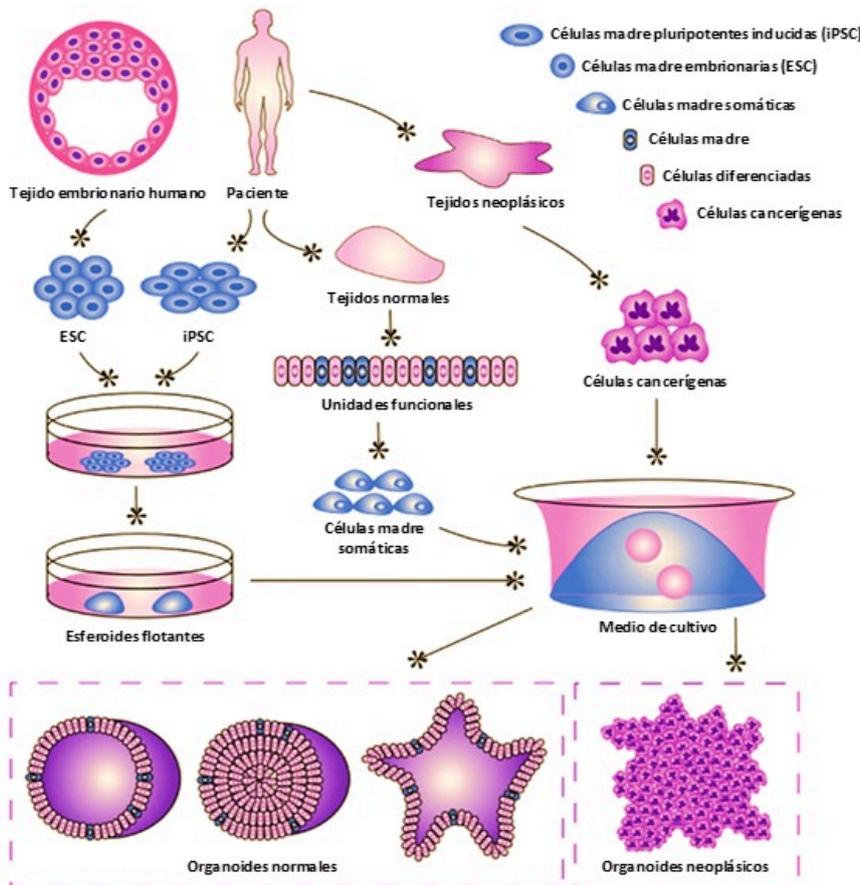
afecciones no comunes en la población humana, por el momento la ética de la comunidad científica rechaza la idea de aplicar estos procedimientos directamente en humanos debido a la precisión en el uso de las mismas y el bajo conocimiento de sus efectos..

Sin embargo, en varios casos aislados se han podido apreciar fenómenos que pudieran ser las bases para futuras alternativas. Un caso de ellos es el curioso caso de una familia que padecía el síndrome de WHIM. Esta enfermedad debe a su nombre al acrónimo en inglés de las principales características que manifiesta: Werrugas (en inglés Warts), Hipoganmaglobulinemia, Infecciones frecuentes y Mielocatexis (reducción en sangre de glóbulos blancos y neutrófilos). Por ello, síndrome de WHIM genera inmunodeficiencia (disminución total o parcial del sistema inmune) y es una



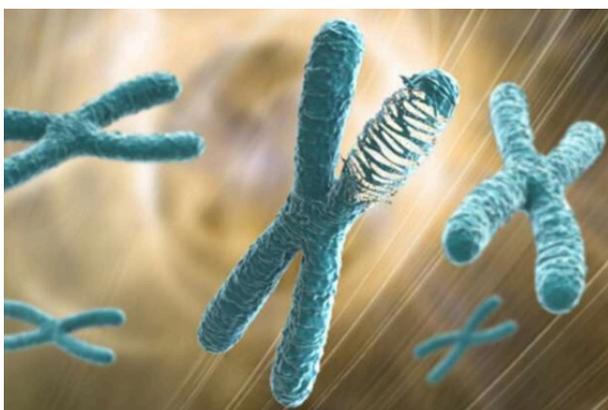
Enfermedad de WHIM curada

enfermedad autosómica dominante, de modo que se transmite a la descendencia a través de los cromosomas no sexuales, y la mayoría de los que la hereden van a manifestarla además de portarla. El ejemplo expuesto refleja que, la madre de la familia, observó cómo los síntomas del síndrome remitían con el transcurso del tiempo inexplicablemente, mientras que sus



Cultivos 3D. Formación de organoides *in vitro*.

hijos lo padecían. La razón por la cual se originó este receso fue debido a un evento celular normalmente catastrófico que suele estar asociado al cáncer y conlleva la eliminación de genes y una reorganización cromosómica: la cromatrispsis. Curiosamente, dicho fenómeno contribuyó milagrosamente en la curación del síndrome de WHIM y no generó ninguna repercusión negativa en la salud del paciente. La reorganización cromosómica partiendo de



Cromatrispsis

eventos de este tipo están muy poco caracterizados y su control podría solucionar de manera masiva gran parte de los problemas de salud actuales tanto en el ser humano como en otros seres vivos.

Para llegar a tener todo este control con avances tecnológicos que rozan la ciencia ficción, innumerables estragos han padecido nuestros antepasados durante el transcurso de la historia. Antes de la aparición de los actuales métodos de diagnóstico y detección, las enfermedades visibles y sin cura provocaban un rechazo social que se ha plasmado de forma notoria en escritos como la Biblia o los papiros del antiguo Egipto. En ellos, la lepra, la sarna u otras afecciones que a día de hoy tienen cura, eran epidemias o motivos de una muerte temprana, dolorosa, y sin precedentes.

La lista de enfermedades que han atormentado las poblaciones humanas en el transcurso del tiempo es bastante amplia, encontrando algunas, ya erradicadas o casi inexistentes como la peste bubónica -que hizo temblar a la Europa del siglo XIV- o la viruela, que desfiguró a millones de personas y llegó su tasa de mortalidad a superar el 30% en los pacientes infectados. El miedo y la desesperación fueron varios de los motores para la búsqueda de un remedio capaz de frenar el avance de las epidemias. Con el estudio de la viruela en particular, la medicina moderna marcó un antes y un después con el descubrimiento de una de las primeras herramientas que iluminó con un halo de esperanza a otros "casos incurables" que atormentaban a la sociedad: las vacunas.

Gracias a este hito en el mundo científico, entre otras cosas, hizo más fácil el análisis de otras enfermedades en vertebrados. La mixomatosis en liebres y conejos o la rabia, presente en murciélagos, zorros o mapaches,



Efectos de la viruela y su comparación al aplicar la vacuna.



son ejemplos que a día de hoy tienen vacuna y gracias a su aplicación se han frenado gran número de plagas en diferentes regiones en el mundo. Esta repercusión en el medio ambiente ha favorecido a mantener no sólo la diversidad de especies, sino que también la variabilidad genética dentro de estas. Pese a este hecho, la aparición de nuevas y desconocidas

enfermedades potencialmente peligrosas o puntuales y aisladas es algo completamente impredecible y bastante recurrente. La enfermedad COVID, el virus aviario (que ha aparecido recientemente en la isla de Jersey, Reino Unido, generando “palomas zombies”) o la viruela del mono, son noticias actuales en la sociedad que han aparecido en los últimos años o meses y generan una gran preocupación. Con todos estos sucesos descritos, y los correspondientes logros de la ciencia en el avance de comprender cómo funcionan y cómo dar con una solución, es lógico concluir que sin la investigación nada de lo mencionado pudiera haber tenido remedio alguno, y a pesar de las vacunas, técnicas moleculares o fármacos que se desarrollen para paliar cada una de las enfermedades raras, el proceso para llegar a un método efectivo suele requerir bastante tiempo y aceptación en ser aplicado.

Procopio Peinado Torrubia

Doctorando en Biología. Investigador en el Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas.



Juan de Dios Franco Navarro

Licenciado en Biología (US). Máster en Genética Molecular y Biotecnología Vegetal (US) y Doctor en Biología Integrada (IRNAS-CSIC-US).





Colabora en próximos números

Si quieres colaborar en la revista, escríbenos un correo a revista@hidden-nature.com y te enviaremos las normas de publicación para que puedas participar en futuras revistas.

Colaboradores

Iria Díaz Arias

Bióloga molecular y técnico superior de análisis clínicos. Soy la parte con bata al frente del laboratorio en Genome4care, una spin-off de la Universidad de Santiago, en la que buscamos pequeños errores genéticos que juegan demasiado al escondite despistando a médicos y pacientes.



Juan de Dios Franco Navarro

Licenciado en Biología (US), Máster en Genética Molecular y Biotecnología Vegetal (US) y Doctor en Biología Integrada (IRNAS-CSIC-US).



Sara Rocha

Bióloga evolutiva y madre de un sonriente niño de 20 meses con SW. Miembro de ASWE (sindromewilliams.org). Aprendiendo a vivir entre (más) diversidad funcional y al ritmo que marcan unos genes perdidos.



Procopio Peinado Torrubia

Doctorando en Biología. Investigador en el Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas.



Carlos López Solarat

Biólogo molecular. Actualmente desarrollo mi tesis doctoral en ciliopatías en la Universidad de Vigo, estudiando principalmente el Síndrome de Bardet-Biedl.



Seila Díaz

Doctora en Biología por la Universidad de Santiago de Compostela. Actualmente vinculada al CESAM y al Departamento de Biología de la Universidad de Aveiro.



María José López Carballo

Graduada en Biología por la Universidad de Sevilla y Máster en Fisiología y Neurociencia. Actualmente, estudiando el Máster de Biotecnología Sanitaria de la Universidad Pablo de Olavide. La ciencia es una muestra de lo que nuestra habilidad puede crear por eso hay que divulgarla.



Francisco Gálvez Prada

Socio fundador del Centro de Investigación y Desarrollo de Recursos Científicos - BioScripts. CEO en IguannaWeb y CTO en Hidden Nature.



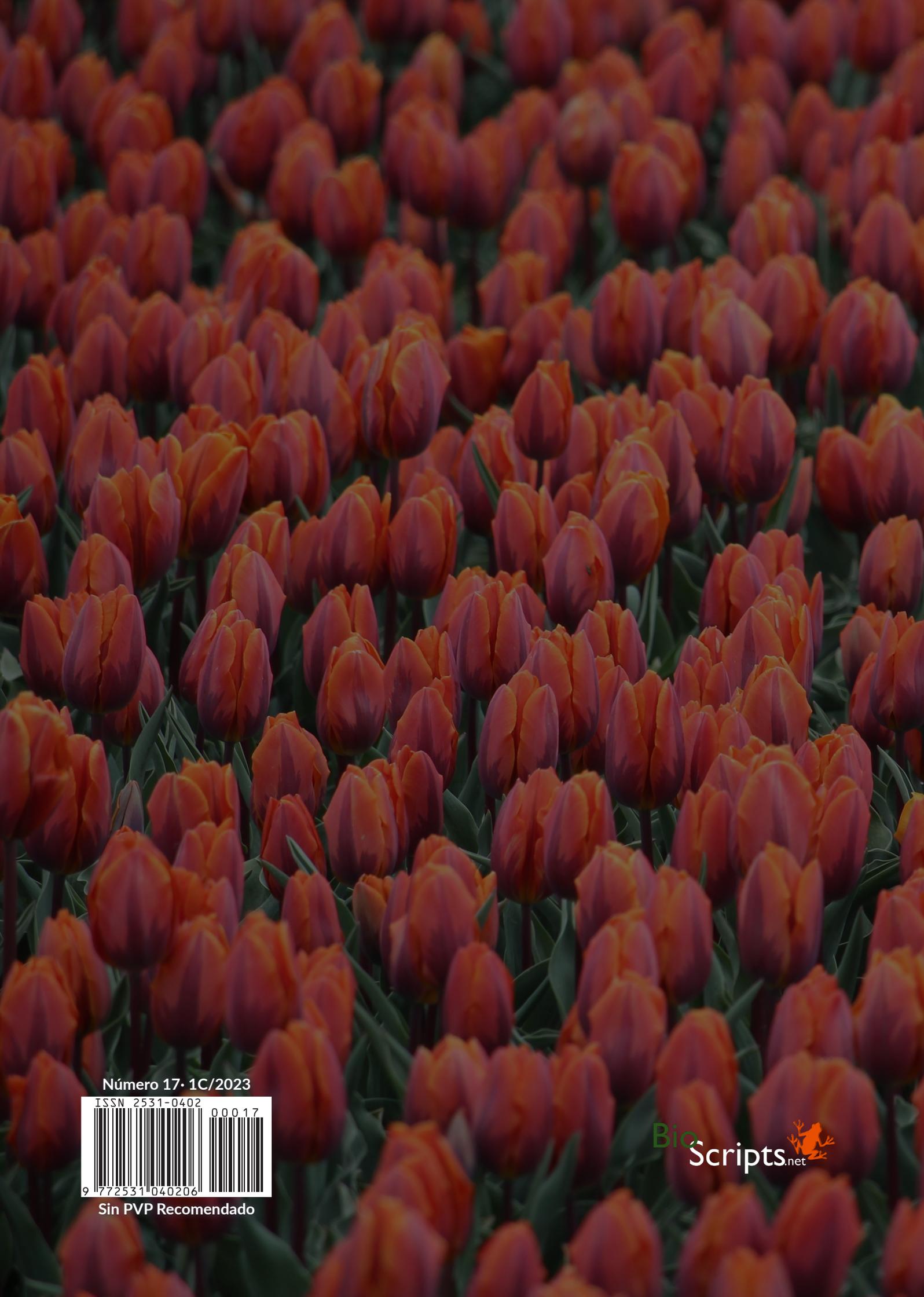
Agradecimientos y atribuciones de imágenes

- Especial agradecimiento a Seila Díaz y Juan de Dios Franco como revisores de los artículos de este ejemplar.
- Las imágenes que necesiten atribución las tienen indicada en su pie de imagen, cada autor del artículo es responsable del uso de las mismas y de que las atribuciones sean correctas.

Revista Hidden Nature

Editado por Francisco Gálvez Prada en el Centro de Investigación y Desarrollo de Recursos Científicos **BioScripts** bajo el proyecto Espacio de Divulgación Científica - Hidden Nature en Avda. Reina Mercedes 31 Local Fondo, Sevilla, 41012 (España).

ISSN digital: 2531-0178 ISSN impreso: 2531-0402 Depósito Legal: SE 1592-2017



Número 17· 1C/2023

ISSN 2531-0402 00017



9 772531 040206

Sin PVP Recomendado

Bio
Scripts.net 