



La investigación fruto de este trabajo realizado en la Unidad de Biología de Sistemas del EMBL-CRG (Centro de Regulación Genómica) de Barcelona explica por qué las enfermedades causadas por mutaciones se manifiestan distintamente en función del individuo. Los autores partían de la base de que las diferencias genéticas y el ambiente no eran suficientes, ya que ambos factores por sí solos no permiten saber si una mutación afectará o no a un individuo. Gracias a su trabajo, han identificado dos mecanismos de compensación de las mutaciones que varían entre individuos, e influyen en su manifestación fenotípica. Para proponer su mecanismo basado en redes de interacción génica les ha sido indispensable afrontar el enorme reto de identificar los genes relevantes para cada mutación estudiada, y desarrollar una metodología para cuantificar *in vivo* la variación en la expresión de dichos genes entre individuos. Según el primero de los mecanismos de compensación que han descrito, un grado elevado de expresión génica enmascara los efectos de la mutación, lo cual da fuerza a la hipótesis de que los genomas mantienen una cierta redundancia para amortiguar fallos aleatorios en su desarrollo. Según el segundo mecanismo, tienen un papel relevante las chaperonas moleculares como amortiguadores de la variación genética, de modo que a mayor inducción de ciertas chaperonas, menor será probablemente el efecto de una mutación heredada. Estos dos mecanismos combinados permitirían prever la manifestación fenotípica de una mutación en un individuo, es decir, predecir con mucha mayor fiabilidad la probabilidad de presentar el desarrollo de una enfermedad. Con su trabajo, este grupo consigue responder a una de las preguntas fundamentales en biología, de respuesta imprescindible en medicina predictiva.

### De la biología de sistemas a la medicina predictiva y personalizada

La pregunta de por qué dos individuos genéticamente idénticos y con una misma mutación no siempre presentan el mismo fenotipo se suele responder con alusiones al entorno, hábitos y estilos de vida. Y de ahí a la gran promesa de la medicina predictiva y personalizada, que hasta hace un tiempo se basaba en la premisa de que si se secuenciaba el genoma completo de una persona, se podría prever con garantías si iba a desarrollar una enfermedad determinada. Sin embargo, la discordancia entre gemelos monocigóticos, en los que no se dan estas variaciones genéticas adicionales, debilita dicha explicación. Además, en organismos modelo isogénicos crecidos en entornos homogéneos es frecuente una penetrancia incompleta de las mutaciones (se define *penetrancia* como la proporción de individuos que presentan una mutación causante de una patología determinada y muestran síntomas clínicos de esa patología). Se ha visto que existe otro mecanismo clave, la variación en el grado de expresión de los genes relacionados, es decir, cómo son activados y reprimidos en cada persona. Será por lo tanto necesario considerar este factor de cara a desarrollar una

**medicina personalizada y predictiva. Es prometedor en este aspecto el concepto de *redundancia genética*, según el cual en la célula hay diversos genes que cumplen la misma misión, de manera que se complementan cuando se ve comprometida su función por alguna alteración. Si conociéramos los genes que se apoyan entre ellos podríamos basarnos en las variaciones de su expresión para predecir con más acierto la posibilidad de que una enfermedad se desarrolle.**

**Burga A., Casanueva M.O. y Lehner B.: «Predicting mutation outcome from early stochastic variation in genetic interaction Partners». *Nature* 2011; 480 (7376): 250-3. doi: 10.1038/nature10665.**

---

ISSN: 1696-4837

© SEBBM. *SEBBM* es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.

© Rubes Editorial.