

Evolución de un clínico a investigador: el poder del descubrimiento de los genes y sus mutaciones

Evolution from a clinician to a researcher: the power of the discovery of genes and their mutations

Julio César Salas Alanís

En el año de 1992, hace ya 31 años, realizaba mi año de preparación como dermatopatólogo en el Hospital Clinic I Provincial de Barcelona, España, bajo la tutela de los profesores José María Mascaró y Joseph Palou[†]. Me había graduado en el Instituto Dermatológico de Jalisco José Barba Rubio un año antes como dermatólogo y tenía ganas de aprender más acerca del tema de dermatopatología, impulsado por mi profesor Amado González Mendoza[†].

Debido al interés en las enfermedades inmunológicas y sobre todo las ampollas autoinmunes, le pedí un consejo al profesor Mascaró acerca de dónde debería aprender las técnicas de inmunofluorescencia, no tardó en responder, debes de ir a Londres al Instituto Dermatológico de Saint Johns, en el Guys Hospital en Saint Thomas, con los profesores Martin M. Black y Balbir Bhogal[†]. Estuve en el servicio alrededor de ocho meses y aprendí no sólo técnicas de inmunofluorescencia y enfermedades ampollas autoinmunes, también empecé a forzar mi capacidad de escribir artículos de investigación con pocos recursos, ya tenía algunos artículos simples y sencillos publicados en español en la *Revista Mexicana de Dermatología* y en la revista *Piel*, apoyado por Roberto Arenas y Joan Ferrando, respectivamente, y fue en Barcelona y Londres donde empezó la producción científica en forma, en serio y en serie, que me llevó a ser investigador nivel uno a los 32 años de edad.

Tuve la fortuna de conocer a mi mentor británico, John McGrath, previamente en México, y otros de mis mentores habían sido don Amado González, don José Barba Rubio[†] y posteriormente mi amigo el dermatólogo y micólogo Roberto Arenas.

Regresé a Monterrey, México, en 1994 lleno de energía y ganas de empezar a investigar, pero como no lograba encontrar trabajo en el Hospital Universitario de Nuevo León, decidí trabajar *in solitarii*, pero apoyado por amigos y mentores en el extranjero.

Para ese entonces ya había formado la Asociación DeBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullous Research Association) México y contaba con un buen número de biopsias y ADN para empezar a trabajar de verdad. Regresé a Londres al

laboratorio de McGrath y empecé, por así decirlo, a explorar mi línea de investigación en genodermatosis, la cual sigue vigente hasta el día de hoy.

Existen alrededor de 6 mil enfermedades mendelianas provocadas por mutaciones de un solo gen, de las cuales 560 afectan la piel y están asociadas con más de 500 genes que codifican una proteína específica como causante.

A la fecha no existe una clasificación clara y sencilla para diferenciar entre sí a las genodermatosis, ya que muchas de ellas pueden tener síntomas y signos mixtos del ectodermo y mesodermo, por ejemplo, puede afectar sólo las uñas (paquioniquia congénita), pelo (hipertricosis universal), agenesias dentales, glándulas sudoríparas (displasias ectodérmicas) y otras. Hace años intentamos clasificar las genotricosis y están publicadas en *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*, de Arenas, donde explicamos en forma sencilla y básica para los dermatólogos clínicos nuestro punto de vista, es obvio que esta clasificación es desconocida y carece de bases científicas y moleculares, ya que para realizar una clasificación de tal magnitud es necesario reunir a expertos y realizar una búsqueda exhaustiva del tema.

En 1994 los estudios moleculares eran sumamente costosos y lentos para descifrar genes y sus respectivas mutaciones, recuerdo que para el diagnóstico molecular genético de las epidermolisis ampollares, iniciábamos con biopsias de piel para mapeo de proteínas por inmunofluorescencia directa; si carecía del colágeno VII, entonces suponíamos que se trataba de la forma distrófica y era cuanto entonces, por medio de PCR y estudios de genes, podíamos sospechar las variantes puntuales de la lectura del marco genético. El costo aproximado era de alrededor de 10 mil dólares por paciente. Los primeros ocho resultados de nuestros estudios genéticos fueron publicados en el *British Journal of Dermatology*, en el *Journal of Investigative Dermatology*, en *Laboratory Investigation Nature* y en *Clinical and Experimental Dermatology*, de 1998 a 2001.

Actualmente, debido al gran avance de las detecciones de mutaciones, se hace en una semana y se cuenta con

chips para grupo de enfermedades, así, por ejemplo, para detectar las mutaciones de los pacientes que sufren epidermolisis ampollar congénita, displasias ectodérmicas, tricotiodistrofia, por mencionar sólo algunas, puede costar alrededor de 500 dólares.

Mi fascinación por las genodermatosis consiste en lo difícil que puede ser entender cómo es posible que un simple cambio de nucleótidos puede causar dichas enfermedades catastróficas, e incluso mortales. Este concepto madura cuando uno llega a entender cómo la unión de tres nucleótidos hace un codón y éstos son los que dictan la producción de los aminoácidos proteicos. Todos sabemos que la unión de varios aminoácidos forma sus respectivas proteínas para la formación de un tejido normal o anormal cuando existe un cambio en una de las purinas A (adenina) y G (guanina), o bien las pirimidinas T (timina) y C (citosina). Ésta es, pues, la base del ADN y sus respectivos genes.

Este año 2024, mi satisfacción es mayor al haber trabajado en colaboración con el doctor Kenneth Kremer, jefe de la DNA Repair Section del Laboratorio de Biología de Cáncer y Genética del Instituto Nacional de Cáncer de Bethesda, Maryland, y haber encontrado el gen candidato para la tricotiodistrofia exclusiva hasta la fecha del síndrome Sabinas. Estos pacientes descritos en una pequeña población de Nuevo León llamada Sabinas Hidalgo, presentan una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por cabello corto y quebrado, signos de atopia, defectos inmunológicos, infecciones frecuentes, retardo mental leve y deficiencia de azufre en el pelo. Los primeros casos fueron descritos en 1981 por el doctor Óscar Cavazos, y en 1998 acudimos a visitarlo para obtener muestras e intentar detectar el gen, sin embargo, sólo pudimos encontrar el *locus*.

Este año finalmente sabemos que las mutaciones homocigotas del gen *DBR1* se encontró en tres de nuestras

familias de Sabinas y sus alrededores. Tomó 40 años para lograr encontrar el gen causal de este fascinante síndrome.

Es interesante para un servidor, ver cómo la medicina científica básica en dermatología se pierde día con día, en los congresos de dermatología de todo el mundo sin excepción, las conferencias dedicadas a la belleza, *skin care*, láseres y rejuvenecimientos arrollan en audiencia a las conferencias de esta índole.

En la actualidad los influencers médicos y no médicos se miden por *likes*, comerciales y recomendaciones de cremas y pócmas para embellecer más que por su trabajo serio de medicina científica publicada. Esto no significa que esté mal, nada de eso, es simplemente la evolución de la mercadotecnia, misma que nos ha hecho presa de las redes sociales.



JULIO CÉSAR SALAS ALANÍS

Dermatólogo, dermatopatólogo, doctor en medicina, doctor *Honoris causa*, investigador nacional nivel 2, fundador de DeBRA México, A.C. y fotógrafo