

Novedades en la investigación de la EH. En lenguaje sencillo. Escrito por científicos. Para toda la comunidad EH.

## Entrevista: Alice y Nancy Wexler



HDBuzz entrevista a Alice y Nancy Wexler, las hermanas en el corazón de la Hereditary Disease Foundation

Por Dr Ed Wild el 10 de marzo de 2013

Editado por Dr Jeff Carroll; Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 20 de octubre de 2012

---

*La Hereditary Disease Foundation (HDF) es uno de los jugadores fundamentales en el mundo de la investigación de la Enfermedad de Huntington. En la reciente reunión bianual de la HDF en Cambridge, Massachusetts, titulada “La Celebración de Milton Wexler de la Vida y la Creatividad” - HDBuzz entrevista a Nancy y Alice Wexler, las renombradas hermanas que están en el corazón del trabajo que realiza la HDF.*

### Las Wexlers

La historia de la Hereditary Disease Foundation (HDF) se entrelaza con la historia de Nancy y la vida de Alice Wexler.

Nancy tenía 23 años y Alice 26, cuando su padre Milton, un psicoanalista muy conocido, les dijo que su madre Leonor había sido diagnosticada con la enfermedad de Huntington en 1968. Como siempre ocurre, la noticia fue una bomba.

Milton no era el tipo de persona que dejó de lado una noticia como esta. Se puso en contacto con Marjorie Guthrie, esposa del cantante de folk americano Woody Guthrie. Marjorie había fundado el Comité de Lucha contra la Enfermedad de Huntington tras la muerte de Woody a causa de la EH el año anterior.



Alice y Nancy Wexler  
Imagen por: Alice Wexler

“Papá siempre estaba interesado en la investigación, y quería reclutar a científicos y personas interesadas en hacer investigación en Huntington”, recuerda Alice.

Fue una tarea de enormes proporciones: el panorama científico era totalmente diferente entonces, dice Nancy. “En 1968 nadie había oído hablar de la enfermedad de Huntington, y muy poca gente hacía investigación sobre esto. Y cuando empezamos a buscar gente interesada por la investigación, era muy difícil convencerles de que investigaran la EH”.

Alice, historiadora y escritora, cuyos libros sobre la enfermedad de Huntington son ‘La mujer que caminó hacia el mar’ y “Mapping Fate”, añade: “De hecho, había bastante investigación comenzando por aquel entonces, pero una gran parte tenía como objetivo identificar a las

personas que iban a padecer la enfermedad para que no tuvieran hijos.”

## **Grupos de trabajo de la HDF**

Sin inmutarse, Milton fundó la Fundación de Enfermedades Hereditarias (Hereditary Disease Foundation) como una organización sin fines de lucro, y se dedicó a cambiar de forma significativa el modo en que la enfermedad de Huntington era vista y estudiada. Esa sigue siendo la misión de sus hijas y de la Junta Asesora de Expertos Científicos.

¿Por dónde empezar? Deja que la gente hable. Basándose en su experiencia como psicoterapeuta, Milton organizó una serie de talleres - pequeñas reuniones de científicos de diferentes campos, que hablaban sobre EH e intercambiaban ideas libremente.

Los talleres de la HDF - que continúan en la actualidad - siempre empezaban con una charla introductoria que pronunciaba delante de los científicos un miembro de una familia con EH. “Huntington es una enfermedad muy oscura en muchos sentidos”, explica Nancy. “Incluso los médicos que tratan a pacientes con EH en realidad no tienen una conversación con los pacientes cara a cara como con un ser humano. Y nos pareció que eso era importante. Las personas se motivan, la gente se apasiona”.

Los talleres de la HDF tienen unas reglas únicas para fomentar el pensamiento creativo de los científicos. “Tenían que ser pequeños”, dice Nancy. “Quince o veinte personas”, añade Alice. Las diapositivas y las presentaciones en PowerPoint están prohibidas para colocar a los participantes fuera de su zona de confort. “Todo el mundo se asusta por eso, pero facilita que la gente se centre en lo que realmente importa en la investigación, y lo que importa acerca de los datos”, dice Nancy.

La HDF fue el instrumento que trajo a algunos de los grandes nombres al campo de la enfermedad de Huntington, entre ellos varios premios Nobel. Pero las hermanas están de acuerdo en que la clave siempre ha sido el atraer y apoyar a los jóvenes investigadores. “Ese fue el enfoque principal - el encontrar jóvenes, personas que estaban empezando sus carreras, y hacer que se interesen por el Huntington”, recuerda Alice. El reclutar a jóvenes investigadores va más allá del número de años que tienen por delante para trabajar - también están libres de prejuicios y de nociones preconcebidas sobre cómo abordar los problemas.

Nancy, una narradora imparable, nos brinda una cariñosa anécdota de un investigador mayor hablando en uno de los primeros talleres: “Bueno, esta reunión va a durar una media hora, tras la cual vamos a conocer la verdad, es decir, ¡no va a pasar nada!” Pero los investigadores jóvenes no tenían ese fatalismo - “no entienden lo que significa imposible”, como dice Nancy.

## **El marcador, el gen y más allá**

El poner énfasis en el pensamiento sin cortapisas y en el uso de las mentes más brillantes para que se esfuercen en luchar contra lo aparentemente imposible, ha creado una impresionante variedad de progreso científico apoyado por la HDF.

El descubrimiento de un marcador de ADN para la enfermedad de Huntington en 1983, y del gen de la EH en 1993, se aceleraron gracias a los talleres que la Fundación, organizaba y financiaba. “Encontrar el marcador era fundamental pues cambió totalmente el planeta”, bromea Nancy -, pero no falta a la verdad: el marcador de ADN centró la búsqueda hacia el gen de la EH. Y a través del gen de la EH conocemos mejor cómo la EH produce el daño, y el gran repertorio de posibles tratamientos que tenemos ahora.

Más allá de la EH, los esfuerzos de los “cazadores de genes” son fundamentales para conseguir la revolución de la genética que esperamos que con el tiempo dará tratamientos para muchas enfermedades como el Huntington. “Los cazadores de genes han inventado unas catorce tecnologías en el camino”, dice Nancy.

Nancy también está detrás del proyecto de Venezuela - un estudio de 32 años con base en una zona de ese país en la que la EH es mucho más frecuente que en otras partes. Cientos de voluntarios relacionados de esas aldeas participaron en la investigación que llevó a encontrar el marcador y el gen. El ADN del Proyecto Venezuela también fue utilizado para descubrir que la longitud de la repetición del CAG - el número de “tartamudeos” del gen de una persona con EH - puede afectar a la edad en que una persona es probable que desarrolle síntomas de la EH.

Desde que se encontró el gen, la HDF ha apoyado trabajos que han conducido a algunos avances importantes. En 1996, Gill Bates del Kings College de Londres desarrolló el primer modelo de ratón con EH. Llamado el ‘R6/2’, los ratones de Bates nos han enseñado mucho sobre cómo la mutación de la EH causa daño, y todavía se utiliza hoy en día para estudiar la enfermedad y probar posibles tratamientos. Sin esperarlo, Bates encontró acumulaciones de proteína, llamados “agregados”, en los cerebros de sus ratones. “Nadie pensó que había agregados en el Huntington”, recuerda Nancy, pero gracias a este descubrimiento en el ratón, pronto se demostró que estos agregados podían ser algo importante que también se encuentra en el cerebro de los pacientes con EH.



Un gran objetivo era encontrar gente joven y hacer que se interesaran por el Huntington



Otro momento que cambió el panorama fue el estudio de Ai Yamamoto, en el 2000, en el que crearon un ratón con EH al que podían “apagar” el gen anormal de manera artificial. Para sorpresa de todos, la inactivación del gen permitió que los ratones que ya habían desarrollado los síntomas, mejorasen. Nancy está especialmente encantada de recordar este gran avance, ya que la HDF había reclutado a Yamamoto desde el comienzo de su carrera. “Le financiamos su trabajo de postgrado. Ella siquiera tenía el doctorado!”, se ríe.

El trabajo de Yamamoto allanó el camino para el silenciamiento del gen o los tratamientos reductores de huntingtina que están a punto de ser probados en la enfermedad de Huntington. En 2002, la HDF celebró el primer taller sobre el uso de fármacos basados en el ARN para “apagar” el gen de la EH, y la HDF apoyó a investigadores como Beverly Davidson - a quien

entrevistamos recientemente en nuestra sección 'EuroBuzz' - que siguen siendo fundamentales para hacer llegar estos tratamientos a ensayos clínicos de la forma más rápida y segura posible.

## Hoy y mañana

Tras el descubrimiento del gen, ¿por qué la enfermedad de Huntington sigue siendo un hueso duro de roer? "La biología es realmente complicada, somos muy complicados, nuestras células están muy complicadas", explica Nancy. "Cada vez que miras debajo de una roca para ver lo que está haciendo el gen de Huntington, nos encontramos con algo fascinante e interesante, que puede que sea relevante y puede que no. Así que es difícil incluso averiguar lo que es relevante."

Nancy nos recuerda algo mencionado por la sabiduría popular en el campo de la EH - la idea de que hemos "curado a modelos de ratón de muchas maneras diferentes, y el problema ahora es "traducir" los éxitos a pacientes humanos. "Creo que no hemos tenido mucho éxito en los modelos, francamente. Una cosa que sí funcionó fue el silenciamiento del gen en ratones."

Nancy considera convincente el éxito obtenido con un medicamento llamado SAHA, que Gill Bates probó en ratones con EH en un estudio apoyado por la HDF en 2002. La historia del SAHA es un buen ejemplo de por qué el progreso en la ciencia puede ser tan dolorosamente lento para las personas que esperan los grandes avances.

Se creyó que SAHA podía restaurar lo que iba mal en la EH. "Los ratones mejoraron. Mejoró su fuerza de agarre y un poco la supervivencia. Pero SAHA es tóxico. Gill dedicó muchos años de su vida a estudiar cómo funcionaba."

Diez años más tarde, Bates presentó los últimos resultados de su trabajo en la reunión de la HDF donde nos encontramos con las Wexlers. "Ella ha realizado sus trabajos en la célula - y no en el núcleo donde está el ADN. Y presentó sus resultados en nuestra reunión, diez años después. ¡Y Gill trabaja más que nadie que yo haya conocido en mi vida!" Es un claro ejemplo del tiempo que se puede tardar desde que descubrimos algo hasta que comprendemos los mecanismos que hay detrás.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la cantidad de trabajo que queda por hacer, y el optimismo que rodea el progreso reciente hacia los tratamientos efectivos para la enfermedad de Huntington, ¿cuál es el enfoque de la HDF para un futuro cercano? "Seguir empujando" dice Nancy con su entusiasmo característico.

"Procuramos no poner todos los huevos en la misma canasta", añade Alice "sino a repartirlos por todos sitios. El silenciamiento del gen es un enfoque que nos parece que vale la pena. Luego está el tema de los biomarcadores - ¿cómo medimos si un posible tratamiento realmente está funcionando en los seres humanos? - esta es otra gran pregunta. Dado que los ensayos clínicos son tan caros y tan difíciles de hacer, que realmente tenemos que insistir en que el trabajo se haga correctamente en los ratones primero".

Otro tema importante es que los mejores tratamientos posibles sean realizados en ensayos clínicos mejor diseñados. “Organizamos muchos talleres que buscan el mejor diseño de ensayos clínicos”, dice Nancy.

Parece que la tradición de la HDF de un ‘cielo azul’ sigue siendo evidente en su trabajo, también. La reunión científica bianual de la Fundación, donde nos encontramos con las Wexlers, es conocida entre los científicos como un lugar donde emocionantes nuevas ideas son presentadas y discutidas. Además de temas de alta tecnología, como las técnicas de silenciamiento del gen y el etiquetado de productos químicos de la proteína huntingtina, la HDF financia proyectos presentados en la reunión que incluyen estudios tan diversos como las bacterias que viven en el intestino de los ratones con la EH, nuevas formas de medir rápidamente los problemas del cambio de genes; estudiando el gen de la EH en moscas de la fruta, y las células creadas mediante ingeniería genética para producir anticuerpos que protejan contra la proteína mutada perjudicial.

Terminamos la entrevista preguntando qué nos puede traer la investigación de la EH en los próximos años. “Creo que nos encontramos en un momento histórico”, admite Alice. “Pero no lo sé. Creo que debemos seguir manteniendo un equilibrio entre el optimismo y el realismo, en cierto modo. Mantener ese equilibrio para mí es un gran reto”.

Cuando preguntamos qué nos puede traer la próxima década de investigación de la EH, la respuesta de Nancy es más corta, y hermosa. “Voy a ir al cielo y bailaré”, dice y sonríe.

---

*Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes*

---

## Glosario

**proteína huntingtina** Proteína producida por el gen de la EH

**agregados** Grupos de proteínas que se forman dentro de las células en la enfermedad de Huntington y otras enfermedades degenerativas

**núcleo** Una parte de la célula que contiene los genes (ADN)

**R6/2** es un modelo de ratón para la enfermedad de Huntington. El ratón R6/2 ha sido modificado genéticamente con un gen anómalo que hace que produzcan el fragmento dañino de la proteína huntingtina mutada

**ARN** compuesto químico similar al ADN, que forma las moléculas 'mensajeras' que utilizan las células, como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican las proteínas.

---

© HDBuzz 2011-2018. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Generado el 18 de enero de 2018 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/101>