



Madrid, martes 21 de septiembre

El CSIC celebra los 25 años del hallazgo del gen de la enfermedad de la orina negra, el primer trastorno genético descrito

- El gen de la alcaptonuria fue el primer gen humano completamente secuenciado en España y se convirtió en portada de 'Nature Genetics' en septiembre de 1996
- Una conferencia de divulgación y una jornada científica en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) servirán para recordar el descubrimiento



Miguel Ángel Peñalva en su laboratorio del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) mientras observa una placa del hongo 'Aspergillus nidulans' con el gen de la alcaptonuria. / Mónica Fontenla y Erica Delgado (CSIC)

Este mes de septiembre se cumplen 25 años del descubrimiento del gen causante de la alcaptonuria, **una enfermedad rara que afecta a una de cada 250.000 personas en el mundo** y que ocupa un lugar privilegiado en la historia de la ciencia por haber sido el primer trastorno de origen genético descrito. El responsable de ello fue el médico inglés **Archibald Garrod**, que a comienzos del siglo XX se interesó por esta patología, cuyo

rasgo más característico es que **la orina de quienes la padecen se tiñe de color oscuro** al entrar en contacto con el aire. Sus investigaciones le llevaron a la conclusión de que el origen de la enfermedad tenía que ser el mal funcionamiento de una enzima, provocado a su vez por un defecto en las instrucciones para producirla; lo que supuso una aproximación muy acertada a la función que realizan los genes en los seres vivos.

Sin embargo, las ideas del médico inglés solo pudieron confirmarse por completo casi un siglo después, cuando un equipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) liderado por **Santiago Rodríguez de Córdoba** y **Miguel Ángel Peñalva** logró identificar el gen de la alcaptonuria. El hallazgo fue portada de la prestigiosa revista *Nature Genetics* en septiembre de 1996 y supuso la primera secuenciación completa de un gen humano que tuvo lugar en España.

Para conmemorar este hito, el **próximo jueves 23 de septiembre, a las 18:30**, Miguel Ángel Peñalva y Santiago Rodríguez de Córdoba ofrecerán la **conferencia virtual** *Alcaptonuria: 25 años de la clonación molecular del gen responsable de la enfermedad que dio origen a la genética humana*, que podrá seguirse en el [canal de Youtube CSIC Divulga](#). La charla abre un nuevo ciclo de [conferencias ¿Qué sabemos de?](#) en la Librería Científica del CSIC en Madrid.

Así mismo, el **viernes 8 de octubre** el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) ha organizado un [simposio científico](#) que contará con la participación de varios de los responsables del descubrimiento y de otros especialistas en la genética de las enfermedades del metabolismo.

El hongo que abrió la puerta del descubrimiento

A mediados de los años 90 del pasado siglo, **Miguel Ángel Peñalva** y **José Manuel Fernández Cañón** trabajaban en su laboratorio del CIB-CSIC con el **moho *Aspergillus nidulans*** en busca de un nuevo modo de producir penicilina que generase menos residuos contaminantes de ciertos compuestos aromáticos. Sin embargo, pronto descubrieron que el metabolismo de estos compuestos en el hongo era bastante similar al del hígado humano, por lo que se les ocurrió la idea de tratar de identificar genes humanos responsables de déficits enzimáticos comparándolos con los genes del hongo. En aquel momento todavía no se había secuenciado el genoma humano, así que los métodos para la identificación de genes eran bastante más rudimentarios y costosos que en la actualidad.

Los investigadores del CIB-CSIC sabían que, en la ruta de descomposición de la fenilalanina, un aminoácido que obtenemos de los alimentos que contienen proteínas, existían varios errores metabólicos que daban lugar a distintas enfermedades, por lo que decidieron concentrar sus esfuerzos en este proceso.

Una de esas enfermedades era la alcaptonuria, relacionada con un déficit de la enzima HGO. El mal funcionamiento de esta enzima hace que se acumulen en la sangre **compuestos fenólicos que se van depositando en los cartílagos, lo que provoca una degeneración progresiva de las articulaciones** que puede llegar a dar lugar a una artrosis incapacitante. Estos compuestos son también responsables de que la orina y

otras secreciones corporales, como la cera de los oídos, se vuelvan oscuras a medida que están en contacto con el aire.

El primer gen del hongo que Peñalva y Fernández Cañón lograron caracterizar fue el de una enzima cuyo déficit causa **tirosinemia de tipo 1** en seres humanos, **una enfermedad que sufren una de cada 100.000 personas y afecta gravemente al hígado**. Pero el gen humano de esta enfermedad había sido caracterizado años antes, así que decidieron concentrarse en la alcaptonuria. Mutaron el gen que suponían que produce la enzima HGO en el hongo para anular su función y obtuvieron un resultado muy alentador: **los hongos con la mutación acumulaban el pigmento característico de la alcaptonuria, igual que los pacientes humanos y los ratones de laboratorio**. A continuación, caracterizaron el gen del hongo, al que denominaron AKU, y tomándolo como referencia empezaron a buscar el gen humano en bases de datos públicas. Con los fragmentos de ARN mensajero del gen que encontraron, publicaron sus primeros resultados.

El primer gen humano completamente secuenciado en España

Comenzó entonces una carrera con otros laboratorios del mundo por ser los primeros en caracterizar el gen AKU humano. En ella jugaron un papel decisivo **Santiago Rodríguez de Córdoba** y **Begoña Granadino**, también del CIB-CSIC, quienes reconstruyeron el ARN mensajero completo y, a partir de él, consiguieron reconstruir el gen humano. **El gen, que se convirtió en el primer gen humano completamente secuenciado en España, está formado por 54.000 pares de bases;** un número mayor que las aproximadamente 30.000 que contiene todo el genoma del coronavirus **SARS-CoV-2**.

El avance era importante, pero todavía había que probar la relación del gen con la alcaptonuria. Para ello, el equipo logró demostrar que el gen estaba situado en la misma región del cromosoma 3 en la que la causa de la enfermedad había sido cartografiada meses antes. Poco después, con la ayuda de **Magdalena Ugarte**, directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la UAM, **localizaron en Sevilla a tres hermanos que sufrían la enfermedad** y compararon su gen AKU con el de sus familiares sanos. En efecto, **los enfermos tenían en ambos cromosomas una mutación del gen que prácticamente anulaba la actividad de la enzima HGO**. El resto de integrantes de la familia tenían dos versiones 'normales' del gen o bien una versión mutada y otra sana.

El CSIC había ganado la carrera y los resultados se publicaron en [Nature Genetics](#), que trató el hallazgo como un verdadero acontecimiento. Poco después, el divulgador británico [Matt Ridley](#) afirmaría que **la historia del descubrimiento del gen de la alcaptonuria encerraba "la historia de la genética del siglo XX en miniatura"**.

Una enfermedad con tratamiento, pero sin cura

Para que la alcaptonuria se manifieste en un paciente, este tiene que recibir de sus progenitores dos copias defectuosas del gen responsable de la enfermedad. Cuando esto ocurre, el organismo no produce correctamente la enzima HGO.

Aunque sus causas sean conocidas, todavía no existe una cura para la enfermedad. El tratamiento consiste en controlar sus síntomas por medio de una dieta baja en proteínas

y de la terapia física, destinada a fortalecer la musculatura y la flexibilidad. Cuando el dolor articular es muy severo, es necesario recurrir a la cirugía. Sin embargo, **a principios de este año, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado un fármaco, denominado Orfadin, que mejora notablemente la sintomatología y alivia el progreso de la enfermedad.**

Vídeo '25 años del descubrimiento de las bases... de la alcaptonuria':

https://youtu.be/mvlgf_W3hmU

Referencias científicas:

Fernández-Cañón, J.M., Granadino, B., De Bernabé, D., Renedo, M., Fernández-Ruiz, E., Peñalva, M.A. & Rodríguez de Córdoba, S. The molecular basis of alcaptonuria. *Nat Genet* **14**, 19–24 (1996). <https://doi.org/10.1038/ng0996-19>

Fernández-Cañón, J.M. & Peñalva, M.A. Molecular characterization of a gene encoding a homogentisate dioxygenase from *Aspergillus nidulans* an identification of its human and plants homologues. *J. Biol. Chem* **270**. 21199-21205 (1995).

Fernández-Cañón JM & Peñalva MA (1995) Fungal metabolic model for human type I hereditary tyrosinaemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **92**: 9132-9136 (1995)

Granadino B, Beltrán-Valero de Bernabé D, Fernández-Cañón JM, Peñalva MA, Rodríguez de Córdoba S (1997) The human homogentisate 1,2-dioxygenase (HGO) gene. *Genomics* **43**: 115-122

CSIC Cultura Científica