
Dr. Casey Gifford: "Se supone que todos vamos a tener nuestro genoma secuenciado"

27/11/2025

El laboratorio de la [Dra. Casey Gifford](#), profesora adjunta de Pediatría y Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford y profesor investigador [Akiko Yamazaki y Jerry Yang en Medicina Traslacional Pediátrica del Instituto de Investigación en Salud Materno-Infantil de Stanford](#), estudia cómo la coordinación entre múltiples tipos de células guía el desarrollo temprano del corazón, uno de los primeros órganos en formarse. Las alteraciones en este proceso pueden provocar cardiopatías congénitas (CC). La Dra. Gifford busca identificar los mecanismos genéticos y moleculares que rigen este desarrollo y cómo su alteración conduce a la enfermedad, con el objetivo de avanzar en la medicina personalizada para pacientes con CC y comorbilidades como el autismo. Su equipo utiliza organoides cardíacos para modelar la interacción entre los tipos de células, investiga la relación genética entre el desarrollo cardíaco y cerebral, y utiliza cribados CRISPR a gran escala para descubrir las interacciones genéticas que influyen en los defectos cardíacos complejos. Estas estrategias revelan tanto causas monogénicas pasadas por alto como combinaciones de variantes que, en conjunto, contribuyen a malformaciones cardíacas graves.

- **Su laboratorio integra la IA y las células madre para identificar las causas genéticas de las cardiopatías congénitas. ¿Cómo lo hacen?**

El primer obstáculo que debemos superar para comprender la genética es entender todas las partes del genoma que se utilizan durante el desarrollo del corazón. Y eso es realmente difícil de hacer utilizando la metodología de estadísticas tradicionales y enfoques computacionales. Por eso hemos recurrido a la IA para desentrañar los complicados cambios que se producen en los procesos de regulación de los genes durante la diferenciación. Los modelos de IA, y en particular los modelos de aprendizaje profundo (Deep learning), son capaces de examinar todos estos datos y extraer patrones de una forma mucho más eficiente que algunos de los enfoques tradicionales lo que facilita su comprensión.

- **¿Han diseñado alguna IA específica para esta investigación?**

No, no soy informática de formación. Tampoco soy médico. Pero mi investigación se centra exclusivamente en el corazón. En mi grupo hay personas a las que les encanta desarrollar herramientas, ya sean computacionales o experimentales. Yo soy más bien la persona que se hace las preguntas, y mi pregunta es: ¿por qué este niño tiene una cardiopatía congénita? Y me encanta aprovechar las herramientas que crean otras personas. Así que me asocié con un informático que desarrolló este modelo de IA llamado ChromeBPNet, que es capaz de analizar las regiones del genoma que son importantes para la regulación génica. Esta persona ha diseñado el modelo computacional y yo desarrollé y adapté un modelo de células madre, y colaboramos para intentar utilizar la capacidad de la IA para examinar todos estos patrones de forma mucho más rápida y eficiente de lo que habríamos podido hacer de otra manera. De hecho, podemos aprender cómo funciona la diferenciación de todas estas células y por qué falla en el desarrollo en el contexto de la cardiopatía congénita.

- **¿Tienen ya algún resultado con este modelo?**

Hemos descubierto una serie de regiones reguladoras no codificantes del genoma que creemos que son importantes para el desarrollo en general, y para el corazón en particular, utilizando este modelo de IA. Y eso es importante porque si se quiere buscar a posteriori en la región no codificante del genoma las mutaciones que causan la enfermedad, este modelo de IA, integrado con nuestro modelo de células madre, ayuda a reducir el espacio de búsqueda. Es como iluminar con una linterna el área donde se deben buscar mutaciones cuando se intenta comprender una enfermedad. Tenemos algunos ejemplos en los que hemos identificado regiones que este modelo predice que son importantes y, posteriormente, hemos encontrado mutaciones en pacientes en esas regiones que el modelo ha señalado como relevantes. Eso es significativo porque, de nuevo, nos ayuda a descubrir las causas genéticas de esta enfermedad, de las que tenemos muy poca información. Y ese es realmente el primer paso para desarrollar terapias, ya que no hay opciones terapéuticas para estos niños.

- **Y con este enfoque, ¿se pueden prevenir o diagnosticar estas enfermedades antes de que se desarrollen?**

Ese sería uno de los objetivos. Y, por lo general, cuando le digo a la gente que quiero prevenirlo antes de que se desarrolle, se ríen de mí porque piensan que el corazón se desarrolla antes de que la mujer sepa que está embarazada. Desde esa perspectiva, parece que sería muy difícil prevenir estos defectos. Pensamos que cuando se desarrolla el corazón comienza la enfermedad, durante el primer mes de embarazo. Pero creo que podemos prevenirlo basándonos en la idea de que algunas de las causas genéticas de las cardiopatías congénitas se heredan de padres sanos. Pensamos que si secuenciamos el genoma de una persona sana y decimos, tienes esta mutación que por sí sola no es suficiente para provocar la enfermedad, por eso estás sano. Pero si la hereda un niño o un bebé que tiene otras mutaciones, entonces hay una alta probabilidad de que se desarrolle la enfermedad. Nuestra idea es que los defectos cardíacos congénitos son causados por una combinación de mutaciones. Algunas de ellas se heredan de padres sanos, mientras que otras ocurren de *novo* durante el desarrollo. Así que, al menos, si pudiéramos identificar las que se heredan de una persona sana, podríamos desarrollar terapias que mitigaran los efectos de esa mutación.

Sería algo similar a lo que actualmente se hace con otras enfermedades, como fibrosis quística, Tay-Sachs, en las que se secuencia el genoma y se puede saber si hay un mayor riesgo de tener un hijo con esta enfermedad. En esos casos tampoco hay terapias para prevenirlo, excepto la fecundación in vitro. Pero en nuestro caso, creo que podríamos desarrollar un tratamiento que las mujeres pudieran tomar de forma profiláctica mientras intentan quedarse embarazadas. Este enfoque solo funcionaría en un embarazo planificado, pero pienso que podríamos desarrollar un tratamiento que las mujeres pudieran tomar y que contrarrestara cualquier mutación que las pusiera en alto riesgo, y así podríamos prevenir al menos las enfermedades graves.

Algunas personas piensan que es una locura, pero ya lo hacemos. Porque cuando las mujeres quieren tener hijos, se les dice que tomen ácido fólico. Y ese ácido fólico adicional nos ayuda a evitar defectos espinales. Es la misma idea. No hay ningún daño en tomar demasiado ácido fólico. No sabemos para qué sirve el ácido fólico en las cardiopatías congénitas. Si lo supiéramos, creo que sería una prueba de que podríamos encontrar una forma de mitigarlo. Así que ese es nuestro objetivo: si comprendemos la genética, especialmente este componente hereditario, podríamos desarrollar tratamientos para que las mujeres los utilicen cuando intentan quedarse embarazadas. Y al menos podríamos decir: tienes un alto riesgo de tener un hijo con una cardiopatía congénita. Todo comienza con la comprensión de las regiones del genoma que son importantes para el desarrollo del corazón. No podemos hacer nada de esto si no identificamos con precisión todos los lugares del genoma. Y ahí es donde entra en juego este modelo de IA. Porque no podemos buscar en el genoma de manera muy eficiente utilizando los enfoques tradicionales. Tenemos que ser capaces de utilizar estos sistemas complejos de mayor rendimiento.

- **Habría que hacer esta prueba genética a todas las madres antes de que tengan hijos.**

Así es.

- **¿Eso es habitual?**

Quizás sí, quizás no. Quiero decir, creo que todo el mundo, la mayoría de la gente, se está secuenciando el genoma en algún momento durante la atención médica. Al menos en Estados Unidos, supongo.

Pienso que será algo habitual en todas partes en un futuro no muy lejano. Se supone que todos vamos a tener nuestro genoma secuenciado, y vamos a saber que hay ciertos genes o regiones del genoma que nos sitúan en mayor riesgo de padecer algunas enfermedades. Y si los tienes, la otra forma de verlo, que lo hace un poco más económico, es que hay un par de vías que son realmente

críticas para el desarrollo del corazón. Y es probable que las cardiopatías congénitas surjan de perturbaciones en estas pocas vías. Los genes y las mutaciones que causan esas perturbaciones convergen todos en las mismas rutas. Pero los genes y las mutaciones en sí mismos pueden ser diferentes, aunque todos afectan a las mismas vías. Convergen en un punto. Si conociéramos ese punto, esa convergencia, también podríamos tratarlo terapéuticamente. Entonces no tendríamos que preocuparnos por la mutación específica en todos estos individuos diferentes. Ese es el objetivo de mi trabajo. Estoy segura de que me llevará toda mi carrera.

- **¿En qué tipo de terapia está pensando? ¿Terapia génica?**

No, creo que la terapia génica sería difícil, aunque la FIV probablemente siempre será una opción, en cuyo caso la terapia génica funcionaría. Pero hay muchas formas diferentes de administrar biomoléculas al bebé, aunque todavía se está investigando. Si se quiere tratar a un bebé en el útero, ¿cuál es el vehículo de administración más eficaz? Nanopartículas lipídicas, algún tipo de biocápside. No creo que eso esté claro todavía. Así que, en nuestro caso, tengo que esperar a que se desarrollen esas herramientas. Y una vez que las desarrollen, tendré una respuesta para las cardiopatías congénitas, y entonces me encantará trabajar con ellos.

- **Su laboratorio también investiga la relación entre las enfermedades cardiovasculares, las cardiopatías y las enfermedades cerebrales.**

Si te diagnostican una cardiopatía congénita, hay muchas probabilidades de que también te diagnostiquen un retraso en el desarrollo neurológico. Al igual que la cardiopatía congénita, que es un término genérico para referirse a muchos defectos diferentes, el retraso en el desarrollo neurológico es un término genérico para referirse a defectos o fenotipos como el autismo y el TDAH, y ahora también incluye el síndrome de Asperger y un amplio espectro, que es el retraso en el habla. Hay muchos fenotipos diferentes que entran dentro de este término general. Durante mucho tiempo, se pensó que estos diagnósticos en niños con cardiopatías congénitas eran secundarios. La primera razón podría ser que los niños con enfermedades graves pasan los primeros años de su vida en un hospital. Por lo tanto, no socializan. Algunas personas pensaban que ese era el problema. Otra hipótesis era que si se tiene un defecto cardíaco, ya sea en el útero o después del nacimiento, el corazón no funciona eficazmente y es posible que el cerebro no reciba suficiente oxígeno. El retraso en el desarrollo neurológico podría ser secundario al defecto cardíaco. Sin embargo, hace un par de años, varios grupos identificaron genes y mutaciones en niños con cardiopatías congénitas que anteriormente se asociaban con el retraso en el desarrollo neurológico. Esos niños tenían retraso en el desarrollo neurológico y no padecían cardiopatías congénitas. Eso sugiere una causa genética común entre las cardiopatías congénitas y el retraso en el desarrollo neurológico. Uno de los objetivos de mi laboratorio es definir cuándo hay una causa genética, para poder realizar una mejor evaluación de riesgos. Esto es importante porque la intervención temprana es realmente útil. Si podemos secuenciar el genoma de un bebé al nacer y encontrar mutaciones que afecten tanto al corazón como al cerebro, podemos obtener ayuda temprana.

- **La investigación científica en EEUU viene una situación convulsa actualmente.**

El Instituto Nacional de la Salud (NIH) no está concediendo nuevas subvenciones en este momento. Si ya se dispone de una subvención financiada, se puede seguir utilizando ese dinero, pero no se están distribuyendo nuevos fondos. Lo más frustrante es que el gobierno federal y la administración actual siguen proponiendo ideas radicales para 'reformular' los NIH o la financiación gubernamental, ideas que supuestamente tienen por objeto mejorar el rigor científico, pero que en realidad no tienen sentido y no benefician a los científicos. A menudo parece que están motivadas por la codicia: el dinero no se destina a apoyar la ciencia, sino a otros fines.

Admito que el sistema de revisión RO1 de los NIH tiende a favorecer la ciencia incremental, y estoy de acuerdo en que se necesitan algunos cambios. Necesitamos más apoyo para la investigación de alto riesgo y de gran recompensa. También estoy de acuerdo en que la reproducibilidad es un problema en algunas áreas de la ciencia. Pero la solución no es recortar la financiación o reducir

repentinamente las líneas de pago del 18% al 2 %. Eso solo alejaría a los científicos con talento del sistema.

Del mismo modo, hacer que los visados H-1B sean prohibitivamente caros socava nuestra capacidad para reclutar a los mejores talentos internacionales, que es precisamente lo que ha hecho que la ciencia estadounidense sea tan fuerte y exitosa: atraer a mentes brillantes de todo el mundo. Reducir la financiación o el acceso al talento no es la solución, y es increíblemente frustrante ver cómo se interponen estos obstáculos en el camino del progreso científico.

- **¿Cree que esta situación podría tener algún impacto en el progreso científico de Estados Unidos?**

Por supuesto, sin duda. Un ejemplo son los posdoctorados que vienen a Estados Unidos. Muchos comienzan con un visado J-1 y, con el tiempo, planean pasar a un H-1B. Ahora nos dicen que los posdoctorados que ya llevan dos o tres años en Estados Unidos, que se han trasladado desde todo el mundo y han invertido tiempo en sus proyectos, sus equipos y sus carreras, tendrían que pagar 100.000 dólares para obtener este visado. Simplemente no disponen de esa cantidad de dinero.

Estos posdoctorados están totalmente comprometidos con su trabajo, pero ahora pueden verse obligados a marcharse. Ninguna institución tiene los recursos para cubrir a todos los que se encuentran en esta situación. Esto no solo es lamentable, sino que es devastador para ellos. Tendrían que empezar de nuevo en otro lugar, perdiendo la continuidad de su investigación y, potencialmente, perjudicando sus carreras.

No solo se trata de la pérdida de nuevos talentos potenciales, sino también de la pérdida del talento que ya se ha comprometido con el sistema científico estadounidense. Esto va a tener un impacto negativo en todos: en las personas, en los laboratorios y, en última instancia, en el progreso científico del país.

URL de origen: <https://www.cnic.es/es/noticias/dr-casey-gifford-se-supone-que-todos-vamos-tener-nuestro-genoma-secuenciado>