

EDITORIAL

BIOMEDICINA, EPIGENÉTICA Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Jorge Enrique Senior Martínez
Universidad Libre de Barranquilla

Conrad Waddington fue un embriólogo inglés que en los años cincuenta del siglo pasado propuso el concepto de “epigénesis”, para referirse a la manera en que los genes interactúan con su ambiente haciendo que su fenotipo se manifieste. A él le intrigaba cómo era posible que a partir de una única célula, el cigoto, se generara un organismo estructurado, compuesto de millones de células diversas con diferentes especializaciones, a pesar de compartir, todas, el mismo genoma. ¿Cuál era la explicación de esa diferenciación celular? (en el animal humano, por ejemplo, son 220 tipos de célula).

No mucho después, en 1961, John Gurdon, el peor estudiante de su clase en Oxford, estudiando el desarrollo de las ranas, realizó un experimento que consistía en transferir un núcleo celular de rana adulta en un óvulo de la misma especie previamente vaciado de sus genes. El resultado fue un renacuajo perfectamente funcional, clon de la rana adulta que involuntariamente donó sus genes. Este “mal estudiante” ganó el premio Nobel de 2012 por su desarrollo de la transferencia nuclear y el descubrimiento concomitante de que los factores de regulación en el huevo hospedero eran determinantes de su capacidad totipotencial. Desde el punto de vista del genoma de la rana adulta, el reloj molecular había retrocedido en el tiempo a un estado juvenil al reubicarse en el contexto de un óvulo no fecundado. Variaciones posteriores de la técnica de Gurdon permitieron la generalización del procedimiento de clonación a otras especies hasta llegar a los mamíferos con el famoso logro de la oveja Dolly en 1996 en el Instituto Roslin de Edimburgo. Estos primeros pasos en la comprensión de la regulación de la expresión génica también llevarían al desarrollo de otro campo fértil de investigación: las células madre (stem cells).

Una aplicación clínica derivada de la técnica de Gurdon ha permitido, recientemente, solucionar el problema que se origina en el ADN mitocondrial alterado por mutaciones en mujeres que, de tener hijos con esa afectación, estos podrían

padecer ciertas enfermedades innatas del metabolismo, probablemente letales. La estrategia es que una vez fecundado *in vitro* el óvulo de la madre con el problema, se realiza transferencia de núcleo a un óvulo sano donado por otra mujer (con ADN mitocondrial normal) y luego se le implanta dicho óvulo a la madre genética. Los niños nacidos de este procedimiento tienen así tres padres genéticos, pues poseen los genes cromosómicos de padre y madre y, además, los genes mitocondriales de la donante.

El símil tan usado de comparar al genoma de un organismo con un plano o manual de construcción del organismo resulta ser falso, una exageración. Si bien es cierto que la secuencia de los 23 pares de moléculas de ácido desoxirribonucleico empaquetadas en los cromosomas de un cigoto humano contienen una información determinante de lo que será ese organismo a través de su desarrollo, no menos cierto es que también hay una información determinante en la compleja maquinaria celular que interactúa con ese genoma. La epigenética trata de éste aspecto precisamente. Pero si queremos que el concepto sea útil, debemos acotarlo a ciertos tipos de interacción que regulan la expresión génica y pueden transferirse a otras células más allá de la mitosis.

Todavía no hay un consenso total, pero es necesario evitar confusiones y delimitar el concepto y el campo de la epigenética. Dada una secuencia de ADN en una célula, hay tres formas de cambiar su destino. El primero es la metilación del ADN, mediante la adición de un grupo metilo a la citosina. Este hecho químico puede afectar la unión de la proteína “lectora” y transcriptora, ARN polimerasa, y de otros factores de transcripción. El efecto principal de la metilación es la inhibición o silenciamiento de la expresión génica. Para que sea epigenético el mecanismo es más complejo de lo descrito hasta aquí, pues debe tener cierta permanencia y transmisibilidad, pero el punto es que obedece a un patrón de metilación. La segunda es la remodelación de la cromatina mediante proteínas que agregan y desagregan acetilos y metilos en las histonas, afectando la compactación de la cromatina y, a la postre, la expresión génica. También en este caso el asunto es más complejo que lo brevemente descrito, pues en estas modificaciones de la cromatina pueden verse involucrados otros grupos químicos: fosfato, ubiquitina, carbonilo, glutatión, etc. Algunos etiquetan a toda esta variedad como “el código de las histonas”. Y la tercera es mediante ciertos ARN no codificantes que actúan como inhibidores (una especie de “terminators” que “atacan” al ARN mensajero) y pueden ser largos o cortos como los famosos microARN de los que hablaremos más adelante. A este mecanismo se le llama silenciamiento génico mediado por ARN.

Debido a que el ambiente en que se encuentra la célula o el organismo puede influir en estos procesos de regulación de la expresión génica, “apagando” y “prendiendo” genes, ya sea como mecanismos adaptativos o de respuesta, o a veces como efectos patológicos, se quiere presentar en ocasiones como una resurrección del lamarckismo o una refutación del darwinismo, a estos nuevos conocimientos, pero no son ni lo uno ni lo otro. La selección natural sigue siendo el principal mecanismo explicativo de la evolución por sus efectos perdurables de largo aliento sobre la variedad genética de una población. No hay que olvidar que las marcas epigenéticas son reversibles y aunque su heredabilidad a través de las generaciones de células somáticas es clara, no lo es tanto su heredabilidad a la prole a través de la línea germinal. Al parecer, según lo que se ha podido estudiar, algunas marcas epigenéticas excepcionalmente pueden transmitirse una o dos generaciones. Es famoso el caso holandés del *hungerwinter*. Este tema sigue bajo estudio, pero no se justifica exagerar su importancia en el contexto evolutivo.

La epigenética nos brinda una visión mucho más dinámica del genoma en el espacio y en el tiempo. Así va quedando atrás el esquema simplista de la causalidad que rige la maquinaria celular como fue esbozado en los primeros años tras el descubrimiento de la estructura del ADN cuando se pudo identificar el código genético y se estableció el mal llamado “dogma central de la biología”. Hoy sabemos que existen múltiples bucles de retroalimentación en el sistema complejo adaptativo que es una célula y que todavía hay muchos aspectos por investigar y descubrir en el funcionamiento básico de esta unidad vital. A pesar del proyecto Genoma Humano y la secuenciación completa que arrojó resultados sorprendentes, el genoma aún reserva algunos misterios por resolver en el animal humano y en otras especies. El proyecto ENCODE, por ejemplo, es *big science* en la mira de entender mejor el genoma, al fin y al cabo, el ADN codificante es apenas el 2% del genoma en el caso de nuestra especie.

Sin embargo, las aplicaciones clínicas no esperan a un conocimiento completo del genoma humano y el metabolismo celular. Cierto es que los apresuramientos pueden ser peligrosos, como fue el caso de la terapia génica, que parecía prometedora en los años 90, y sufrió un desastre en 1999 con el ensayo clínico de los pediatras norteamericanos James Wilson y Mark Batshaw que condujo a la muerte del joven paciente Jesse Gelsinger. Superado ese bache, ahora con la técnica del CRISPR/Cas9 se vislumbra un auge de la investigación y la intervención directa sobre el genoma. Pero la epigenética abre otras posibilidades para actuar sobre la constitución genética de un individuo sin alterar la secuencia

de su ADN, “apagando” o “prendiendo” genes. Una de las líneas de investigación más prometedoras tiene que ver con los mencionados microARN, los cuales bajo ciertas condiciones pueden viajar por el torrente sanguíneo y pasar de una célula a otra lejana. Más de la mitad de los genes de nuestro genoma son susceptibles de ser modulados por estas pequeñas moléculas que tienen apenas entre 15 y 22 nucleótidos de longitud. Mediante el análisis comparativo de los microARN en individuos sanos y otros con alguna patología es posible estandarizarlos como biomarcadores de gran precisión en diferentes enfermedades. Pero no sólo hay perspectivas para mejorar el diagnóstico, también se pueden usar en terapia génica encapsulándolos en moléculas de estructura lipídica y dirigirlos en forma controlada para intervenir a determinados linajes celulares.

En resumen, los avances en biomedicina y en epigenética abren inmensas posibilidades de investigación básica y aplicaciones clínicas, configurando un campo fértil en la generación de nuevo conocimiento para el mejoramiento de la vida humana, abriendo trocha a nuevos territorios médicos, como la medicina regenerativa y la medicina de precisión.

