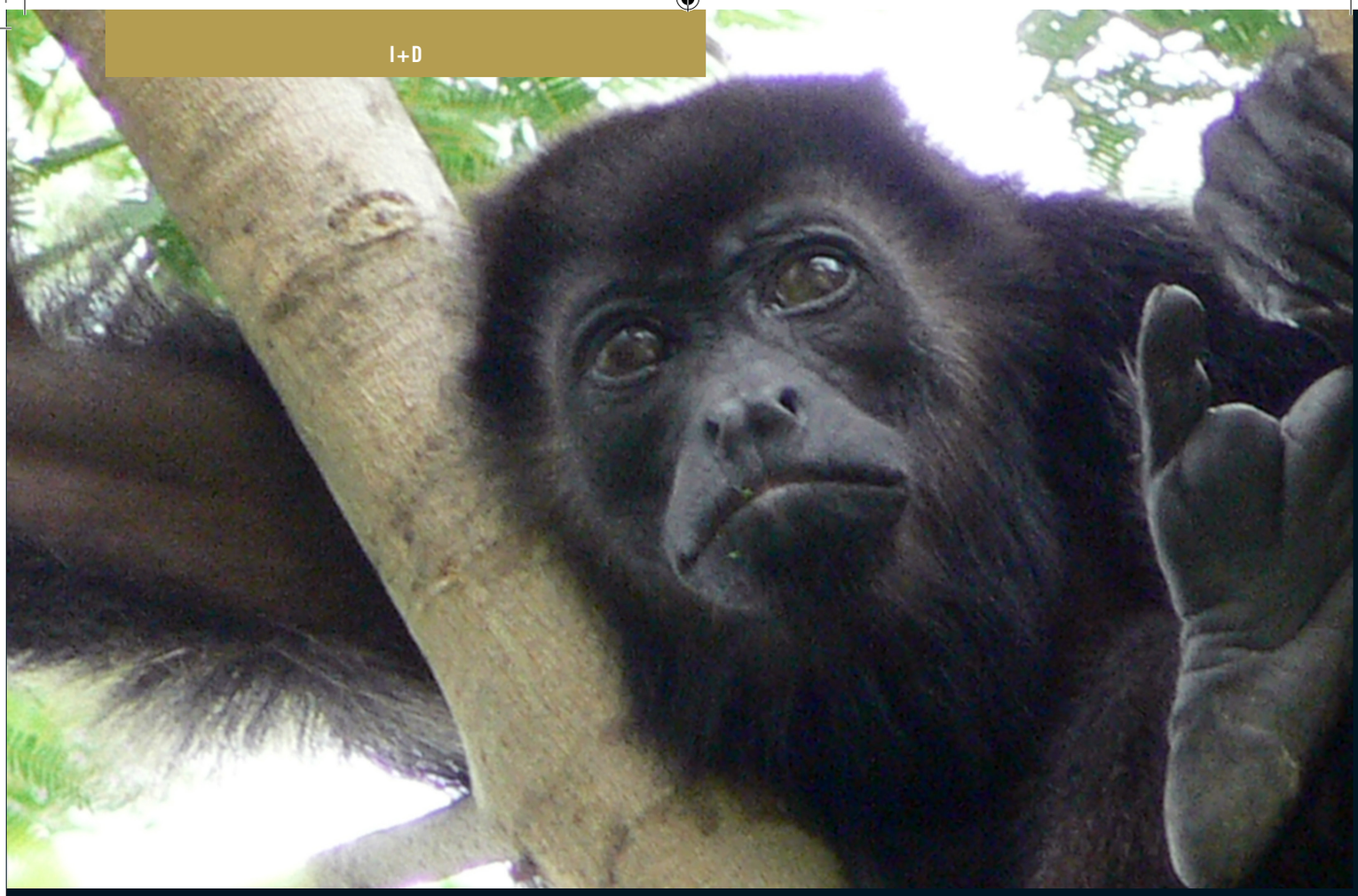

Los fármacos de precisión entran en escena

Epigenética: adiós al determinismo genético

La ciencia busca poder configurar un mapa génico que identifique con qué enfermedades está relacionado cada gen, si estos deben estar o no metilados, en qué momento y en qué medida..., y los laboratorios han encontrado en ello una oportunidad de mercado. Nuestros hábitos no pueden cambiar la secuencia de nuestro material genético, contenido en nuestro ADN, pero sí la expresión de los genes, su comportamiento, ámbito abordado por la epigenética a través de la observación, simplificando, de un proceso químico en el ADN llamado metilación. Esta disciplina trata de descifrar el lenguaje que codifica esas huellas químicas determinadas por el ambiente, conocer de qué modo cada experiencia marca nuestro material genético e intervenir en los procesos de metilación. La implantación de la epigenética en el campo de la salud y de la industria farmacéutica permitirá, con nuevos fármacos pero también con una intervención psicosocial que promueva hábitos y ambientes saludables física y emocionalmente, incidir y modificar la expresión del gen que deseemos para una prevención e intervención personalizada. El genoma humano se compone de entre 20.000 y 25.000 genes. El camino será largo.

Mónica Daluz

Acalorados debates se han sucedido a lo largo de la historia acerca de la influencia del medio sobre la persona en toda su expresión, tanto en sus respuestas físicas como en las comportamentales. Hoy, genetistas y ambientalistas (1) entierran el hacha de guerra porque existen evidencias de que toda experiencia se traduce en una marca química en nuestro ADN: cómo nos alimentamos, la calidad del aire que respiramos, nuestros niveles de estrés o la sensación de sentirnos queridos y valorados, entre otros factores. El enfoque del debate se ha revelado estéril ya que la interrelación entre el mandato de nuestros genes y la influencia del ambiente forman parte de un todo y no pueden ser el uno sin el otro. Pero lo más importante de estos nuevos conocimientos es la constatación de que podemos incidir sobre la expresión del gen sin modificar su ADN; los fármacos del futro serán capaces de reprogramar nuestros genes sin recurrir a la ingeniería genética. Y la optimización de los factores ambientales será también crucial en este nuevo modo de abordar la salud.

Pero recapitulemos. Aunque todas las células de una misma persona, en cuanto a la secuencia de ADN, contienen el mismo material genético a lo largo de toda su vida, es decir, nuestro particular genotipo, también tenemos un programa de expresión génica propio que indica al gen cuándo, cómo y en qué medida debe expresarse (activarse o desactivarse, encenderse o apagarse), nuestro particular fenotipo, que sí es modificable. La epigenética estudia los mecanismos que regulan la expresión génica de la célula; sería el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ADN sin alterar su secuencia. La observación de grupos de metilo en las citosinas que componen el ADN ha mostrado estas huellas químicas que se añaden al material genético y regulan su actividad. A día de hoy se han identificado estas marcas en genes implicados en determinados tipos de cáncer y también en patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas e inmunes. La investigación sobre los cambios en los patrones de metilación ha llevado a que en la actualidad se cuente ya con fármacos que inciden sobre este proceso; el siguiente paso es poder elegir, con medicamentos 'diana', qué gen apagar y cuál encender. Estos procesos de metilación están determinados por factores ambientales; ello explica, por ejemplo, que gemelos monocigóticos desarrollen enfermedades distintas. De hecho, sólo entre el 5 y el 10% de los tumores se debe a una alteración genética heredada, la mayoría de ellos se produce porque algún gen se activa o desactiva de forma errónea.

> Hoy, genetistas y ambientalistas entierran el hacha de guerra porque existen evidencias de que toda experiencia se traduce en una marca química en nuestro ADN

Las consecuencias de nuestros hábitos también se heredan; qué hacer como sociedad

'No soy mi ADN'; con este contundente título Manel Esteller, médico, investigador y profesor de genética en la Universitat de Barcelona, bautiza su último libro, en el que aporta detalles acerca de las más recientes investigaciones sobre epigenética. "Entre el 10 y el 15% de las enfermedades humanas son hereditarias, en el resto tenemos la capacidad de modular el riesgo. El material genético te da tendencia a ser" (2), afirma el doctor Esteller. En el mismo sentido se expresa Bruce Lipton, doctor en Medicina e investigador en biología celular: "No somos víctimas de nuestra genética, en realidad es el ADN el que está controlado por el medio externo celular", ha declarado. Por su parte, David Bueno, doctor en Biología, profesor e investigador de Genética en la Universidad de Barcelona, expresa así la influencia de genes y ambiente: "La mitad de lo que eres lo determinan tus 24.000 genes, la otra mitad, tu entorno sociocultural". Pero una de las aportaciones más importantes de la epigenética ha sido demostrar que el fenotipo también es heredable aún sin constituir material genético. En este sentido, se han realizado experimentos con ratones que constatan la influencia de la dieta en los mecanismos epigenéticos así como la heredabilidad de las marcas químicas sobre el gen. Se observó que al introducir una nueva dieta (rica en grupos de metilo) a un determinado tipo de ratón, éste cambió el color de su pelaje; las crías nacieron con el nuevo color aunque esa característica no figurara en su secuencia genética. Al volver a modificar la dieta recobraron el tono original.

Ya que los hábitos y todo nuestro entorno incide sobre el modo en que van a actuar nuestros genes, en fin, sobre nuestra salud y la de nuestra descendencia (3), parece lógico pensar que los gobiernos abordarán este nuevo enfoque de la investigación biomédica, apreciando las aportaciones de los estudios epigenéticos a la prevención. Las alarmantes cifras sobre el consumo

Una de las aportaciones más importantes de la epigenética ha sido demostrar que el fenotipo también es heredable aún sin constituir material genético

de ansiolíticos, número de suicidios, etc., ponen de manifiesto la necesidad de una intervención psicosocial transversal, y los especialistas debaten la idea de una 'cultura emocional pública' enmarcada en una filosofía que subraya los beneficios de una salud preventiva que ahorre recursos. En este sentido se está llevando a cabo una experiencia en los municipios de Hostalric y Breda (Girona). Se trata del proyecto 'Villas para el bienestar', del doctor Bisquerra, que busca introducir valores emocionales y traducirlos en hábitos cotidianos para crear un clima más positivo en toda la población; "que aprendan a gestionar mejor las emociones desfavorables y a potenciar las favorables, aumentar la empatía y disminuir la violencia y la conflictividad, reduciendo los sentimientos negativos y las frustraciones", explica el doctor. En este sentido, entra en escena la llamada neuroepigenética, que tiene ante sí la terea de dilucidar la forma en que los distintos factores psicosociales producen cambios en los patrones de metilación.

Nos dirigimos hacia una medicina de precisión; a priori puede parecer inasumible para los sistemas de salud la implantación de estos nuevos fármacos de alta tecnología y coste, sin embargo,

Se ha abierto una nueva línea de negocio para la industria farmacéutica, con la proliferación de laboratorios dedicados a la búsqueda de nuevos genes metilados

facilitar el fármaco adecuado a cada paciente también evita los costes innecesarios de un medicamento inefectivo en un paciente dado.

Nuevas herramientas para el diagnóstico

Tras la conclusión del Proyecto Genoma Humano, en 2003, los científicos advirtieron la gran cantidad de información albergada en las bases moleculares (fuera del genotipo, objeto de su estudio) acerca del funcionamiento celular, el desarrollo, el envejecimiento y muchas enfermedades. Estos factores genéticos que son determinados por el ambiente celular en lugar de por la herencia han disparado el interés y la investigación. Hoy, las grandes compañías farmacéuticas investigan en nuevos fármacos epigenéticos; se trata de laboratorios altamente robotizados en la criba de compuestos. De hecho, tal como expone Manel Esteller en su libro 'No soy mi ADN', "existen pacientes diagnosticados con tumores de los ganglios linfáticos que se han curado únicamente con fármacos epigenéticos", y añade "los tratamientos epigenéticos avanzan en la activación de genes que han sido silenciados por metilación, a través de fármacos capaces de desmetilar específicamente los genes afectados".

Se observa un cambio en el paradigma de investigación biomédica, que está pasando de estudiar los mecanismos de la enfermedad en pacientes, a estudiarlos en individuos sanos. En este sentido, el doctor José Manuel Soria, genetista del hospital de Sant Pau, de Barcelona, ha investigado en el Everest la adaptación de nuestros genes al medio, con la colaboración de montañeros de la talla de Kilian Jornet, buscando averiguar cómo se expresan los genes implicados en la adaptación a la altura. Los resultados del estudio tendrán aplicaciones biomédicas en la enfermedad obstructiva crónica (EPOC), en la que el paciente sufre insuficiencia respiratoria crónica. El doctor Soria, quien define la epigenética como "la respuesta genética inmediata a los cambios del medio", asegura que "estamos personalizando la medicina". Los investigadores buscan ampliar sus conocimientos sobre cómo interactúan los genes y el ambiente para modificar y adaptar nuestra biología, y aquí se ha abierto una nueva línea de negocio para la industria farmacéutica, con la proliferación de laboratorios dedicados a la búsqueda de nuevos genes metilados.

En el futuro, los profesionales de la salud tendrán en su mano test epigenéticos en función de los cuales indicar fármacos y hábitos con los que cambiar el comportamiento de nuestros genes; ya se ha aprobado un test basado en la metilación del ADN para determinar el cáncer de colon.

Y la próxima ola en investigación epigenética, tras haberse centrado estos años en el cáncer y en detener las cifras de mortalidad que venía causando, se focalizará sobre las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, para las que hoy no existe cura; se sabe que la actividad intelectual es protectora así como una dieta adecuada, pero se desconocen los factores asociados al riesgo de sufrirlas. Un dato: solo el 5% de las enfermedades neurodegenerativas son hereditarias. El incremento de la esperanza de vida hace prever que el coste de la dependencia producida por ese tipo de enfermedades (con las que el paciente puede convivir 10, 15 ó 20 años) constituirá un verdadero reto para los sistemas de salud. La epigenética tendrá mucho que decir al respecto en los próximos años. Hasta ahora se ha explorado el hardware, nuestro genotipo, al que conocemos bien, ahora toca descifrar el software que lo hace funcionar y aprovechar todas las posibilidades que nos da saber que la genética nos determina, solo en parte.•

(1) A principios del XIX, el naturalista francés Jean-Baptiste Lamarck formuló la primera teoría de la evolución biológica, con la revolucionaria afirmación de que los caracteres adquiridos por un organismo durante su vida eran heredables. Medio siglo después Darwin se impuso con su teoría sobre la evolución, basada en la selección natural. Neodarwinistas (más darwinistas que el propio Darwin, quien cierra su obra "La evolución de las especies" diciendo: "Estoy convencido de que la selección natural ha sido el medio más importante, pero no el único, de modificación") y lamarckistas han estado en pugna desde entonces y hoy, parece ser, que Lamarck no iba tan desencaminado.

(2) Nuestros genes solo representan el 10% del genoma, el 45% lo componen restos evolutivos de nuestro pasado, como microorganismos, peces, gusanos y también los virus a los que hemos estado expuestos, y el 45% restante corresponde a unas pequeñas moléculas que inhiben o activan centenares de genes. A estas regiones del ADN se las ha denominado 'genoma oscuro'.
Fuente: 'No soy mi ADN', del Dr. Manel Esteller.

3) Según los estudios realizados hasta ahora, los cambios epigenéticos son estables en tres generaciones, luego vuelven al estado original. Probablemente la estabilización permanente no aporte ninguna ventaja evolutiva.