NCT
Neumol Cir Torax
Vol. 77 - Núm. 2:122-124
Abril-junio 2018

Genética, epigenética y la complejidad como obra del tiempo

Genetics, epigenetics and complexity as a work of time

Ludivina Camberos-Luevano, Luis Torre-Bouscoulet‡* ✉

*Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México;
‡Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

El 14 de abril de 2003, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) y el Departamento de Energía (DOE) de los Estados Unidos de Norteamérica, así como sus socios del Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano, anunciaron la terminación exitosa del *Proyecto Genoma Humano*. Su publicación en la edición del 24 de abril de la Revista Nature[1] coincidió con el 50 aniversario de la publicación, en la misma revista, del documento escrito por James Watson y Francis Crick en el que describieron la estructura helicoidal del ADN y por el que fueron galardonados con el Premio Nobel.[2] Con este hecho se develó una visión excitante y corpórea de la utilidad del conocimiento del ADN para mejorar la salud humana. En los seres humanos existen aproximadamente 20,000 secuencias que codifican para más de 800,000 proteínas, lo que representa aproximadamente el 1.5% del genoma. Al resto del genoma se le llamó «*ADN basura*».[3] Surgieron entonces nuevas preguntas: ¿Cómo es posible que, de tan pocas regiones codificantes, se origine un proteoma tan abundante? ¿Es realmente la mayor parte de nuestro genoma material inservible?

Thomas S. Kuhn[4], en *La estructura de las revoluciones científicas* propone que la ciencia avanza a base de crisis profundas en la concepción del mundo, lo que origina cambios radicales; de manera que el progreso científico dista mucho de ser acumulativo. Cada cambio en la visión que tenemos del mundo genera un nuevo paradigma científico; estos cambios son lo que Kuhn denominó revoluciones científicas. El conocimiento de la estructura del genoma representó una de esas revoluciones. La genética, que hasta ese momento se centraba en la descripción de fenotipos, entró en un profundo análisis de su propia identidad. Ahora sabemos que el ADN que no se traduce tiene funciones reguladoras de la actividad y expresión de los genes codificadores de proteínas.[5] Por lo tanto, los cambios en esas secuencias no codificantes resultan también en la modificación de procesos celulares: en enfermedad.

La tendencia de la genética lleva a la comprensión de la relación entre las secuencias del genoma, de las secuencias de los genes involucrados en una etiología determinada, y también de la estructura de las secuencias reguladoras[6-9] o de los genes relacionados de manera indirecta con la enfermedad, sin importar que ésta sea de origen «*monogénico*». Lo anterior se debe a que el organismo humano es como todo sistema biológico, un complejo de redes, dinámico, en donde todos los genes y secuencias se manifiestan simultáneamente, algunas codificando proteínas y otras regulando la expresión de los genes que las producen. La forma clínica de una enfermedad o condición en un individuo específico es resultado de los genes que directamente se relacionan con la enfermedad y de la interacción de éstos con el resto de su genoma; más aún, de la interacción con todos y cada uno de los ambientes que conforman o rodean al individuo en los distintos niveles de complejidad de la biósfera.

Esta premisa es el antecedente del proyecto ENCODE,[7] que se originó en el año 2003 del Proyecto del Genoma Humano y pretende determinar la ubicación de esos elementos reguladores y conocer cómo influyen en la transcripción de los genes. Eso permitirá identificar la relación entre las variaciones de la expresión de algunos genes y el desarrollo de la enfermedad.[8] El proyecto ENCODE también se diseñó como un recurso integral para comprender

www.medigraphic.org.mx

✉ **Autor para correspondencia:**
Dr. Luis Torre-Bouscoulet, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.
Correo electrónico: luistorreb@gmail.com

Trabajo recibido: 12-II-2018; aceptado: 27-III-2018

Este artículo puede ser consultado en versión completa en **http://www.medigraphic.com/neumologia**

la manera en la que el genoma afecta a la salud, lo que estimulará el desarrollo de terapias para prevenir o tratar las enfermedades. El estudio de las enfermedades ha dejado de ser un análisis de hechos concretos; la medicina personalizada nos lleva a comprender que la clínica no es solamente el estudio de sucesos complejos, sino que éstos presentan una complejidad creciente, plena de redes e interconexiones con otros sistemas propios del micro o del macroambiente del individuo. Somos actores de una revolución y, como lo expresó Kuhn, quien se aferre a la posición reduccionista se encontrará sin saber o sabiéndolo en el lado incorrecto de esta revolución.

El manuscrito clásico de Watson & Crick representa, quizá, el «*inicio del fin*» del modelo reduccionista.[2] Es claro que la medicina basada en ese modelo ha sido enormemente exitosa; imposible entender los elementos que conforman un sistema, sino a través del reduccionismo; sin embargo, es medicina reactiva basada en enfermedades. El modelo reduccionista permitió la aparición de las especialidades médicas con sus enormes bondades en la atención a los pacientes. La visión reduccionista y especializada de la medicina parece acercarse a su fin. La medicina de sistemas es ahora el camino por el que el conocimiento nos dirige.[10] Un sistema complejo es un conjunto de elementos interconectados, cuyos vínculos contienen información oculta al observador y de cuya interacción surgen propiedades nuevas que no pueden explicarse a partir de las propiedades de cada uno de los elementos aislados. Conocer los elementos no basta. Conocer la constitución genética de un individuo no es suficiente.

Para entender las enfermedades –*o la salud*– debemos descifrar la interacción simultánea de miles, quizá millones, de procesos interconectados que no sólo dependen de los elementos del sujeto, sino también del medio que le rodea. Cada elemento puede tener un número diferente de interconexiones; así, cuando un elemento con conexiones múltiples sufre un «*daño*», habrá mayores consecuencias para el funcionamiento global del sistema (más vulnerable), en comparación, cuando se «*daña*» un elemento con un número mínimo de interconexiones (menos vulnerable). Entender la dirección y magnitud de esas interacciones es un paso adelante en la comprensión del sistema. La biología de sistemas trata –*mediante ecuaciones matemáticas complejas*– predecir el comportamiento global de un sistema; p.ej., el cuerpo humano, con base en las interacciones internas y externas de los elementos que influyen sobre ese proceso. En asma, para ilustrar, los elementos involucrados incluyen las características genéticas, la exposición directa o involuntaria a humo de tabaco, el peso al nacimiento, la presencia de bronquiolitis durante la infancia, la función pulmonar, el nivel socioeconómico, la contaminación, la obesidad, la presencia de reflujo gastroesofágico, la presencia de síntomas, las concentraciones de IgE, etcétera. La interacción –*a veces en múltiples direcciones*– entre esos elementos explica mejor el comportamiento que tendrá un sujeto o un grupo de sujetos. Para analizar todos esos elementos y sus interacciones, se requiere de complejos softwares y de avanzados procesos de informática médica que permitan integrar los miles de elementos que conforman a ese sujeto en su interacción con la biósfera.

La medicina «P4» (***p***ersonalizada, ***p***redictiva, ***p***reventiva y ***p***articipativa) se inserta en ese modelo de sistemas.[11] El análisis individual del genoma, que otorga el componente personalizado o de precisión, permite «*predecir*» casi todo, pero omite la contribución de la epigenética. Esa nueva forma de predicción basada en las características genéticas del individuo permite establecer estrategias de prevención más eficientes y dirigidas a esas características específicas. En todo este proceso, el sujeto enfermo deberá participar activamente en su autocuidado y dejará de ser un ente pasivo que recibe los beneficios de la atención médica.

Cuando en el ejercicio de la profesión nos encontremos frente a un paciente, deberemos entender que estamos ante un sistema biológico complejo. La fisiología y la fisiopatología son fenómenos integrados, complejos, de interacción biológica simultánea, en donde los sentimientos –*por si faltara complejidad*– forman también parte de esa red «*libre de escalas*». Nuestra obligación como médicos es comprender la manera en la que funciona nuestro sistema para preservar la salud y promover el bienestar. La enfermedad y su evolución estará relacionada con las redes que conforman a ese individuo en particular. En la medida en que nos integremos a esta nueva realidad, podremos evaluar y ayudar mejor a nuestros pacientes.[11] Esta visión, a fin de cuentas, refuerza lo que siempre nos dijeron los viejos maestros: La medicina es un arte… y a través del tiempo, arte y ciencia representan niveles elevados de complejidad.

Conflicto de intereses

www.neumographic.org.mx

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS; US National Human Genome Research Institute. *A*

vision for the future of genomics research. Nature 2003;422(6934):835-847.
2. Watson JD, Crick FHC. *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid*. Nature 1953;171(4356):737-738.
3. Ohno S. *So much «junk» DNA in our genome*. In: Smith HH, editor. *Evolution of genetic systems.* New York: Gordon and Breach; 1972. p. 366-370.
4. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. University of Chicago Pres.; 1962.
5. Chen LL, Yang L. *ALUternative Regulation for Gene Expression*. Trends Cell Biol 2017;27(7):480-490. doi: 10.1016/j.tcb.2017.01.002.
6. Maston GA, Evans SK, Green MR. *Transcriptional regulatory elements in the human genome*. Annu Rev Genomics Hum Genet 2006;7:29-59.
7. Gerstein MB, Kundaje A, Hariharan M, *et al. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data*. Nature 2012;489(7414):91-100. doi: 10.1038/nature11245.
8. ENCODE Project Consortium. *The ENCODE (ENCyclopedia of DNA Elements) Project.* Science 2004;306(5696):636-640.
9. ENCODE Project Consortium. *An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome*. Nature 2012;489(7414):57-74. doi: 10.1038/nature11247.
10. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society.* Per Med 2013;10(6):565-576.
11. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, *et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms?* Thorax 2014;69(1):72-79. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203602.

www.medigraphic.org.mx