

Ciencia

Revista de la Academia Mexicana de Ciencias

EPIGENÉTICA

**Regulación epigenética:
conceptos generales**

**Metabolismo: cómo los
nutrientes modulan
la expresión génica**

**Relaciones psicosociales
y adicciones**

**Terapéutica epigenética
experimental**

**Mecanismos inmunológicos
en las plantas**

**Epigenética: cinco visiones
desde la Universidad Autónoma
Metropolitana**

www.revistaciencia.amc.edu.mx





CONSEJO DIRECTIVO
julio 2020 - julio 2023

Presidenta

Estela Susana Lizano Soberón

Vicepresidente

José Antonio Seade Kuri

Tesorero

Dante Jaime Morán Zenteno

Secretarios

María del Jesús Rosales Hoz

Pedro Salazar Ugarte

Presidentes de las Secciones Regionales de la AMC

Sección Centro-Occidente: María Patricia Arias Rozas

Sección Centro-Sur: María del Carmen Cisneros Gudiño

Sección Noreste: Oliverio Santiago Rodríguez Fernández

Sección Noroeste: Alfredo Ortega Rubio

Sección Sur-Sureste: Soledad María Teresa Hernández Sotomayor

 Desde el Comité Editorial	3
<i>Alonso Fernández Guasti</i>	

Epigenética

 Presentación. Epigenética	6
<i>Mónica Lamas</i>	
 Regulación epigenética: conceptos generales	8
<i>Félix Recillas Targa</i>	
 Metabolismo: cómo los nutrientes modulan la expresión génica	14
<i>Ricardo Orozco Solís, Lucía Mendoza Viveros y Lorena Aguilar Arnal</i>	
 El ejercicio físico y el cerebro	20
<i>Carmen Vivar e Isamar Silverio</i>	
 Relaciones psicosociales y adicciones	28
<i>Martin Migliaro, Aline Ostos Valverde y Óscar E. Prospero García</i>	
 Epigenética del cáncer	34
<i>Carolina Gómez Aguilar, Ingrid Lara Espinosa, Ana Cecilia Sánchez Trujillo y Ángel Zarain Herzberg</i>	
 Envejecimiento: ¿cómo los errores del pasado influyen sobre nuestro futuro biológico?	42
<i>Luis Miguel Gutiérrez Robledo, Juan Carlos Gómez Verjan y Nadia Alejandra Rivero Segura</i>	
 Epigenética de la salud mental	50
<i>Humberto Nicolini y Nuria Lanzagorta</i>	
 Terapéutica epigenética experimental	56
<i>Mónica Lamas, Erick de Jesús Martínez Colín y Rebeca Yael Victoria</i>	
 Avances biomédicos en epigenética: un nuevo contrato social	62
<i>Ana Isabel Gómez Montalvo</i>	

Novedades científicas

 Resistencia antimicrobiana: bacterias inmunes a nuestras armas	69
<i>Yuridia Ortiz Rivera y Eduardo Suárez López</i>	
 Mecanismos inmunológicos en las plantas	73
<i>Tania Monserrat Morales Santos y Hugo Sánchez Hernández</i>	

Desde la UAM

 Epigenética: cinco visiones desde la Universidad Autónoma Metropolitana	80
<i>Mario A. de Leo Winkler, coordinador</i>	

De actualidad

 Inflación	87
<i>Gerardo Esquivel</i>	

Desde las redes

 Sobrevivir a una amputación hace más de 30 000 años	91
 No hay cómo esconderse de los mosquitos	92
 Una nueva emergencia de salud: la viruela símica	92
<i>José Eduardo González Reyes</i>	

In memoriam

 Dr. Alfonso N. García Aldrete	94
<i>por Miguel Pérez de la Mora</i>	

Noticias de la AMC



Portada: Shutterstock.



Separador: Ana Viniestra.

ciencia, volumen 73, número 4, correspondiente a octubre-diciembre de 2022, editado y distribuido por la Academia Mexicana de Ciencias, A. C. El contenido de los artículos es responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja de manera alguna el punto de vista de la Academia Mexicana de Ciencias. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio sin la autorización expresa de la Academia Mexicana de Ciencias. Editor responsable legal: Francisco Salvador Mora Gallegos. Formación: Intidrinero, S.A. de C.V., tel.: 55-5575 5846. Correspondencia: Academia Mexicana de Ciencias, A. C., atención: Revista *Ciencia*, Casa Tlalpan, km 23.5 de la Carretera Federal México-Cuernavaca, Av. Cipreses S/N, Col. San Andrés Totoltepec, Del. Tlalpan, C.P. 14400, Ciudad de México, tel.: 55-5849 4905, ciencia@unam.mx, <http://www.amc.mx>.

ciencia

Revista de la Academia Mexicana de Ciencias
octubre-diciembre 2022 volumen 73 número 4

Director fundador

Ignacio Bolívar Urrutia (1850-1944)

Director

Alonso Fernández Guasti

Comité editorial

Raúl Antonio Aguilar Roblero

Raúl Ávila

Ana Cecilia Noguez

Raymundo Cea

Gabriela Dutrénit

Deborah Dultzin

Ronald Ferrera

Gerardo Gamba

Adolfo Guzmán

Juan Pedro Laclette San Román

Miguel Ángel Pérez de la Mora

Carlos Prieto de Castro

Sergio Sánchez Esquivel

Alicia Ziccardi

Editora

Rosanela Álvarez

Corrección de estilo y enlace con autores

Paula Buzo

Social Media

José Eduardo González Reyes

Diseño y formación

Intidrinero, S.A. de C.V.

Ilustradora

Ana Viniestra, pp. 15, 29, 35, 51, 57, 68, 88

Pixabay, pp. 4, 7, 21, 24, 27, 43, 52, 53, 65, 66, 71, 73, 75, 77

Shutterstock, pp. 9, 39, 46, 54, 60, 63, 74, 90

Red

Walter Galván Tejada

Academia Mexicana de Ciencias, A.C.

Casa Tlalpan, km 23.5 de la Carretera Federal México-Cuernavaca, Av. Cipreses S/N, Col. San Andrés Totoltepec, Del. Tlalpan, C.P. 14400, Ciudad de México
tel.: 5849 4903, fax: 5849 5108

www.revistaciencia.amc.edu.mx



@CienciaAMC

 **ÍNDICE DE REVISTAS MEXICANAS**
DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

Este número de la revista *Ciencia* ha sido posible gracias al patrocinio de la



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Desde el Comité Editorial



Estimados lectores:

Sean muy bienvenidos a este nuevo número de la revista *Ciencia* dedicado al estudio de la epigenética. Hay cambios en los organismos que no pueden explicarse por modificaciones genéticas –es decir, por cambios en la secuencia del ADN–. Así, se propuso el término *epigenética* con base en el argumento de que existe un nivel de regulación y programación en el desarrollo del organismo que va más allá de la información genética.

La epigenética estudia los mecanismos mediante los cuales se expresa la información genética almacenada en el ADN que está rodeado de unas proteínas llamadas histonas. Las histonas mantienen al ADN en un estado abierto o cerrado, para permitir o no que algunas secuencias de información sean traducidas en otras proteínas. Ésta es la base estructural de los procesos asociados con la regulación epigenética; los defectos que se presentan en esta organización contribuyen al desarrollo de patologías en el organismo.

En la serie de textos que conforman el presente número temático, así como en la colaboración que cada número nos envía amablemente la Universidad Autónoma Metropolitana, podemos explorar la respuesta a interrogantes como: ¿qué son los relojes epigenéticos?, ¿se pueden revertir los efectos del envejecimiento?, ¿el ejercicio físico y una buena alimentación modifican la expresión de nuestros genes? La epigenética revela las maneras en que nuestras decisiones sobre la alimentación, el ejercicio, el consumo de sustancias adictivas, e incluso nuestras vivencias, afectan la expresión de los genes. Por ejemplo, un artículo nos explica cómo la dieta puede influir en la expresión de genes específicos, ya sea para predisponer o proteger de ciertas enfermedades a la descendencia.

Todos hemos conocido a adultos mayores cuyos cuerpos y cerebros parecen más jóvenes que su edad cronológica y nos preguntamos: ¿qué los hace diferentes? Si bien la edad cronológica se calcula a partir de nuestra fecha de nacimiento, la edad biológica representa la verdadera edad que tienen nuestras células, tejidos y órganos, con base en las moléculas que contienen. ¿Podemos modificar nuestra edad biológica por medio de la epigenética?

Aquí también se revisan algunos de los principales hallazgos en el ámbito de la epigenética y las enfermedades mentales, incluida la adicción a drogas de abuso. Algunos cambios cerebrales en los usuarios de drogas son inducidos por mecanismos epigenéticos que se activaron por relaciones psicosociales negativas vividas

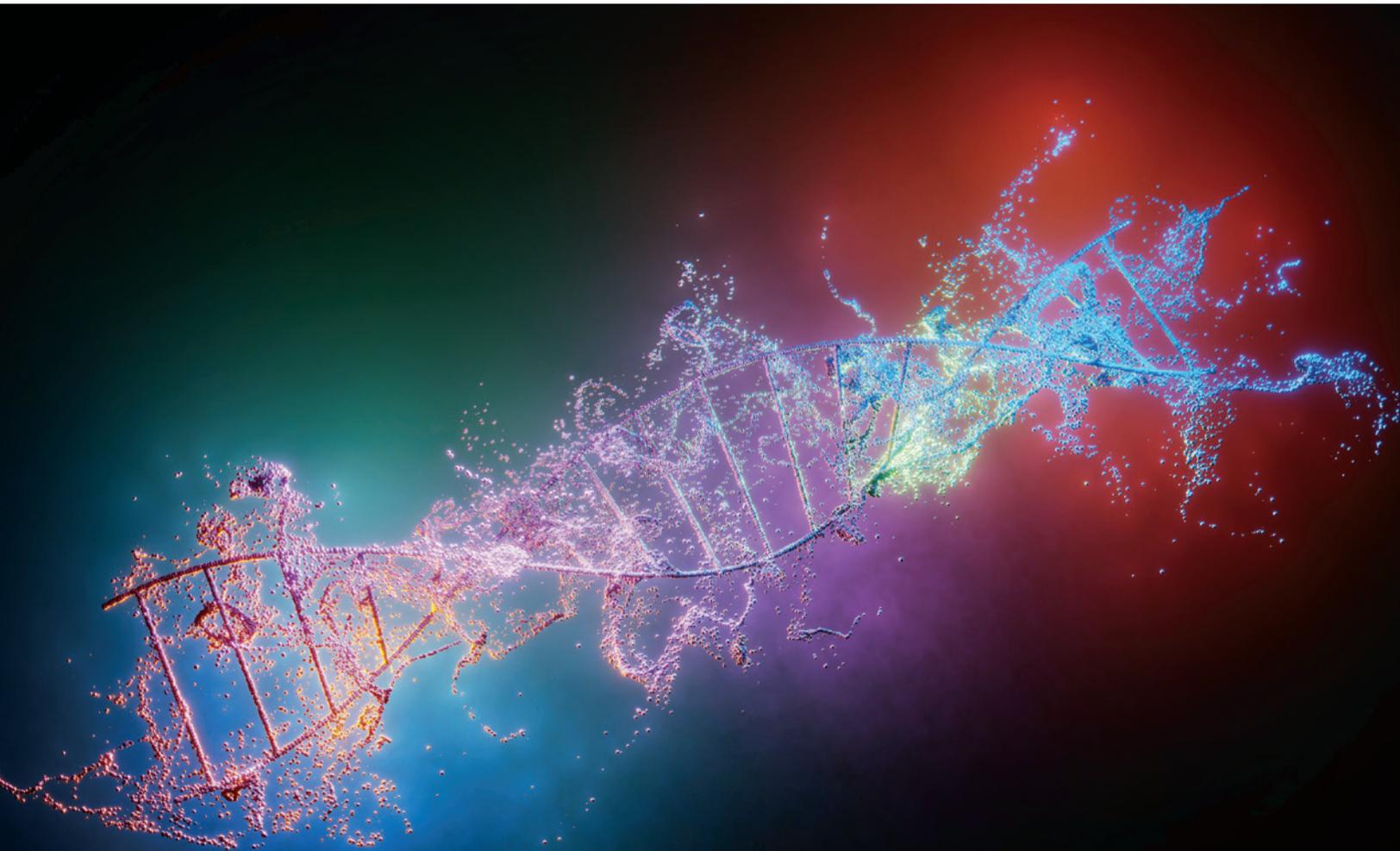
en la niñez y la adolescencia. Además, se explica cómo la exposición a fenómenos del entorno, como el estrés o los eventos traumáticos de la vida, afecta al epigenoma al promover el desarrollo de varias alteraciones psiquiátricas. Incluso existe evidencia de que el cáncer puede originarse por defectos en el epigenoma que provoquen el desarrollo de tumores.

Una vez que hemos comprendido estos procesos –al menos de forma parcial–, podemos comenzar a desarrollar métodos para establecer marcas epigenéticas que se asocian específicamente con alguna enfermedad y que podríamos utilizar como biomarcadores para diagnosticar, prevenir o predecir el desarrollo de una patología.

Al final de la sección temática se exponen conceptos éticos relacionados con el uso de las terapias epigenéticas. Por ejemplo, con el objetivo de reducir el riesgo o la progresión de alguna enfermedad, ¿se podría usar la información epigenética para monitorear las intervenciones del estilo de vida? En la respuesta a esta pregunta existen riesgos sociales,

ya que podrían desarrollarse escenarios donde el conocimiento sobre el riesgo o la evolución de una enfermedad puede conducir a la vulneración de los derechos individuales, o incluso promover reacciones discriminatorias.

Además de la sección temática, en este número se incluyen artículos relevantes que hablan de distintos aspectos de la inmunología. “Resistencia antimicrobiana, bacterias inmunes a nuestras armas” explica que el uso incorrecto de los antibióticos ha provocado que pierdan eficacia ante las bacterias, las cuales, a su vez, han generado resistencia. Por lo anterior, es indispensable implementar medidas eficaces para detener esta amenaza a la salud. Por otra parte, el artículo “Mecanismos inmunológicos en las plantas” expone cómo los organismos vegetales poseen una serie de mecanismos de defensa frente a estímulos bióticos y abióticos. Estas estrategias conforman una compleja red para evitar la entrada o el desarrollo de patógenos; así, funcionan en conjunto y se encuentran conservadas evolutivamente.



Por su parte, nuestro artículo de actualidad se refiere a la inflación. ¿Por qué el mismo sueldo que recibimos a principios de año y que alcanzaba para cubrir nuestros gastos, al final del año ya no es suficiente? El incremento generalizado de los precios en el tiempo, conocido en la economía moderna como inflación, tiene distintas causas y efectos que podemos medir de formas diferentes y sobre cuyas soluciones hay un interesante debate.

En la sección Desde las Redes, se encuentran temas muy atractivos, como es el caso de la nueva emergencia de salud que hay en el mundo: la viruela símica. ¿Debemos preocuparnos por la aparición de esta enfermedad? ¿Se convertirá en otra pandemia?

No quiero dejar pasar la ocasión para desear salud y bienestar a todos nuestros lectores. Espero que los sismos que han sacudido a nuestro país este mes de septiembre de 2022 no les hayan causado daños de consideración. Por último, a nombre del Comité Editorial, por conducto de las palabras de su anterior director, expresamos nuestras condolencias por el fallecimiento de un integrante y compañero nuestro, el doctor Alfonso N. García Aldrete, gran hombre, biólogo comprometido y distinguido académico.

ALONSO FERNÁNDEZ GUASTI
Director

Mónica Lamas, editora huésped



Presentación

Epigenética

En contadas ocasiones, los nuevos conocimientos generados por investigaciones científicas y estudios clínicos dan un salto rápido y fulminante desde los laboratorios a la sociedad. Ese fue el caso, durante el siglo XX, de los conceptos utilizados en el estudio de la genética; es decir, de los mecanismos moleculares que gobernaban la transmisión de caracteres y patologías de padres/madres a sus descendientes. ¿Quién no tiene, hoy en día, al menos una noción de qué es un gen? ¿Hasta dónde ha llegado, aunque sea por medio de películas, el concepto del peligro de una mutación? Sobre la solidez de estos conocimientos, y con paso firme, la genética prometió la resolución de enigmas asociados a la aparición de enfermedades, la implementación de una “medicina personalizada y optimizada” para cada individuo, y algo crucial: el desarrollo de la capacidad de diagnóstico temprano y prevención de las patologías.

El siglo XXI es testigo de la fragilidad de las promesas realizadas: para numerosas patologías no ha sido posible encontrar la mutación genética responsable y, por lo tanto, las posibilidades de prevención o tratamiento personalizado parecieron alejarse una vez más. Sin embargo, somos ahora testigos de una nueva revolución que va “más allá” de la genética, y por eso recibe el nombre de epigenética (del griego *epi-*, “sobre” o “por encima”). Al abrigo de sus ideas, de sus conceptos, de sus teorías, se genera nuevo conocimiento, se responden preguntas, se encuentran soluciones. La epigenética era la pieza faltante del rompecabezas. Juntas, genética y epigenética, permiten un entendimiento mucho más profundo de los complejos mecanismos biológicos que rigen nuestra vida.

Pero quizá la característica más notable y excitante de la epigenética es el hecho de que nos otorga a nosotros, los humanos, la capacidad –tanto para bien como para mal– de intervenir en nuestro propio destino. La epigenética revela las maneras en las que nuestras decisiones sobre la alimentación, el ejercicio, el consumo de sustancias, incluso nuestras vivencias, dejan huella en el material genético; de forma parecida a pequeñas gotas de agua que, poco a poco y con constancia, son capaces de perforar la roca más dura.

El salto de este conocimiento de los laboratorios a la sociedad es inevitable. Su extraordinario impacto se verá reflejado en decisiones personales, en el desarrollo

de terapias, en aspectos éticos y legislativos de las sociedades. Pero, también, en esta era de las comunicaciones instantáneas seremos bombardeados con información, encontraremos productos comerciales que clamen otorgar ventajas epigenéticas, existirá el abuso. No temo equivocarme al asegurar que el convencimiento de la comunidad científica es que la mejor manera de optimizar las consecuencias positivas de esta revolución y minimizar las consecuencias negativas es, indudablemente, por medio del conocimiento.

En este número de la revista *Ciencia*, expertos investigadores guiarán a los lectores a través de los conceptos generales que revelan el conocimiento actual

de la epigenética frente al cáncer, el envejecimiento, las adicciones o la psiquiatría; ofrecerán información validada y real sobre el efecto de la nutrición o el ejercicio y, de forma importante, se establecerá el estado actual de la terapéutica experimental basada en la epigenética, más allá de los cantos de sirena que ya empiezan a resonar en nuestros oídos. El capítulo final aborda temas filosóficos, éticos y legislativos que aún no están delimitados en nuestras sociedades y tiene como objetivo despertar nuestras mentes, cuestionar nuestros principios y exponer nuestra propia vulnerabilidad.

Éste es sólo el comienzo. Nos espera un camino apasionante.



Regulación epigenética: conceptos generales

Algunos paradigmas en torno a preguntas fundamentales de la biología están cambiando. En el epicentro de esto, una nueva ciencia, la epigenética, ofrece respuestas y herramientas que revolucionan el entendimiento de los seres vivos. En este artículo desgranamos los procesos moleculares epigenéticos conocidos para abrir un pasaje hacia la comprensión de la epigenética y su efecto sobre la vida.

Una de las preguntas recurrentes en biología es: ¿cómo, a partir de la fertilización de un huevo, se da origen a todo un organismo formado por centenas de tipos celulares con funciones altamente especializadas? Los descubrimientos pioneros de Alexander Fleming en 1879 y de Walter Sutton y Theodor Boveri en 1903 demostraron que el material y los programas genéticos necesarios para el desarrollo y la formación de un organismo residen en los cromosomas. Sabemos también de la asociación entre el tamaño del genoma y la complejidad de los organismos: a mayor complejidad, el organismo aparentemente necesita más genoma (aunque existen claras excepciones).

Para contener y organizar este largo genoma al interior del núcleo celular, que tiene tan sólo 10 nm de diámetro (véase la Figura 1), se establecen interacciones entre proteínas (histonas) que se asocian al ADN y se compactan entre sí formando el nucleosoma, la unidad básica de compactación del genoma. El ADN asociado a nucleosomas (cromatina) está sujeto a diferentes niveles de compactación, que incluyen al solenoide o fibra de 30 nm, las asas cromatínicas y el nivel máximo de compactación del genoma: el cromosoma metafásico (véase la Figura 1). Ya que la molécula de ADN, portadora de la información genética, no está “desnuda” al interior del núcleo, sino altamente organizada para poder leer y transcribir la información genética codificada en la molécula de ADN, es necesario relajar la estructura de la cromatina.

De manera histórica, por otra parte, surgió la necesidad de entender los fenotipos que no podían ser explicados exclusivamente a partir de la información genética. Dicho de otra forma, existían cambios en los organismos que no se podían explicar por las modificaciones en la secuencia del ADN y que, además, no se heredaban según los aceptados patrones mendelianos de la herencia. Fue entonces



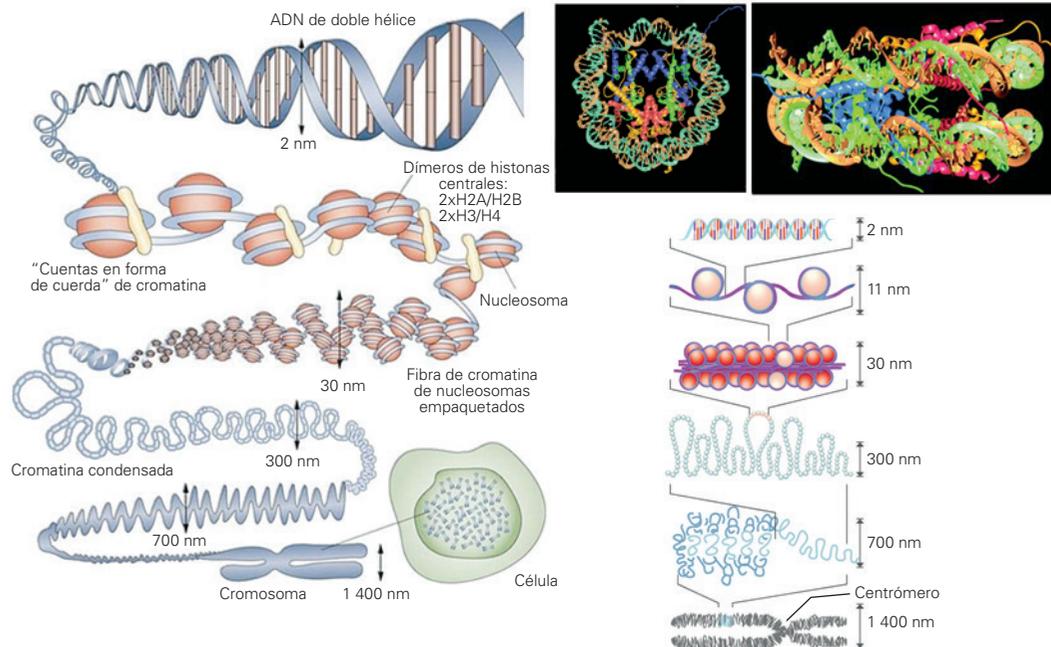


Figura 1. Grados de compactación de la cromatina. El genoma eucariota se organiza y compacta en múltiples niveles. El nivel básico de organización está dado por el nucleosoma, conocido como el octámero de histonas, compuesto por dos pares de histonas H3 y H4 (azul y verde, respectivamente) y dos pares de histonas H2A y H2B (amarillo y rojo, respectivamente). Al nucleosoma se le asocian 147 pares de base de ADN, lo que representa la unidad mínima de compactación del genoma. Con la incorporación de la histona *linker* o H1 se alcanza el siguiente nivel de compactación, que es la fibra de 30 nanómetros o solenoide. Posteriormente, se forman asas de cromatina (a partir del solenoide) de cientos o incluso miles de kilobases de ADN, hasta llegar al nivel máximo de compactación: el cromosoma metafásico, estructura necesaria para la división celular.

cuando Conrad Hal Waddington, en 1942, propuso el término *epigenética* (del griego “por encima” o “arriba” de la genética), con base en el argumento de que existe otro nivel de regulación y programación en el desarrollo de un organismo que va más allá de la información genética.

En la actualidad, la epigenética se define como el estudio de los cambios heredables en la expresión de los genes que no afectan la secuencia del ADN. Cabe mencionar que, aquí, *herencia* no se refiere a cambios heredables de padres a hijos, sino a mantener la memoria epigenética y la integridad del genoma en cada división para preservar la identidad celular. Por lo tanto, el desarrollo de un organismo surge de la combinación de información genética y epigenética; en este proceso, la molécula del ADN y su organización en cromatina tienen un papel fundamental.

La organización del genoma eucariota en cromatina

En la cromatina eucariota las proteínas histonas se asocian formando un octámero, conocido como nucleosoma, al cual se enrollan 147 pares de bases

de ADN (véase la Figura 1). Los extremos aminoterminales de las histonas son sitios donde, mediante cambios químicos, la estructura nucleosomal y, por ende, la cromatina, puede ser estabilizada en un estado abierto o relajado, o bien en un estado cerrado o compacto. Esta organización estructural es la base de los procesos asociados a la regulación epigenética, por lo que los defectos en esta organización contribuyen al desarrollo de patologías, como el cáncer y enfermedades cognitivas, entre otras.

Procesos nucleares asociados a la regulación epigenética

El principio regulatorio es relativamente sencillo: la regulación epigenética busca relajar o compactar la cromatina con el objetivo de permitir o impedir el acceso a los factores de transcripción y enzimas a sus secuencias blanco. Esto debe ocurrir en tiempo y en espacio, pero sobre todo en los sitios adecuados a lo largo del genoma.

Se han definido seis procesos interdependientes asociados a la regulación epigenética: 1) modificacio-

nes postraduccionales de las histonas; 2) metilación y desmetilación del ADN; 3) complejos de remodelaje dependientes de ATP; 4) complejos represores Polycomb y complejos activadores Trithorax; 5) los ARN que no codifican para proteínas, y 6) más recientemente, la dinámica nuclear y organización tridimensional del genoma. Describiré de forma breve los procesos más conocidos, su vínculo con la regulación epigenética y el mecanismo mediante el cual los remodeladores son reclutados a regiones definidas del genoma.

Remodeladores de la cromatina y su reclutamiento específico

La gran mayoría de los procesos asociados a la regulación epigenética requiere de la acción de enzimas y complejos enzimáticos que no tienen la capacidad de saber dónde actuar; por ende, deben ser atraídos a los sitios del genoma donde tienen que remodelar la estructura de la cromatina. Estos remodeladores se obtienen por vías metabólicas tras la absorción de nutrientes celulares básicos y requieren de metabolitos secundarios para catalizar sus reacciones (Dai y cols., 2020). Para lograr atraer a los remodeladores existen los llamados factores de transcripción pioneros, cuya función es la de reclutar, vía interacciones proteína-proteína, a coactivadores o correpresores, que a su vez atraen a los remodeladores de la cromatina. Comienza entonces una serie de procesos de remodelaje que culminan con la atracción del complejo de inicio de la transcripción y la transcripción del gen. Así, es posible dirigir de manera específica y regulada las señales moleculares a las regiones genómicas que contienen a los genes que deben ser expresados en tiempo y en espacio.

Modificaciones postraduccionales de histonas

Las histonas, en sus extremos aminoterminales, son el blanco de modificaciones químicas que relajan o compactan la estructura de la cromatina y funcionan como señales moleculares de regulación epigenética. La acetilación (adición de un grupo acetilo) favorece una interacción débil (relaja la cromatina); en

tanto que la desacetilación (eliminación del grupo acetilo) causa una atracción del ADN al nucleosoma (compactación de la cromatina). Por su parte, la metilación (adición de un grupo metilo) de las histonas es una señal molecular de reconocimiento para otras proteínas, tanto estructurales como regulatorias.

Del conjunto de modificaciones surge el concepto de la existencia de un código de histonas cuya finalidad es marcar o identificar zonas del genoma y favorecer su apertura o compactación para posibilitar o no el acceso a la información genética. Así, el genoma puede ser visto como un código de barras, en que cada barra representa una combinatoria de modificaciones postraduccionales en las histonas, lo que acota una región del genoma con funciones específicas.

Metilación y desmetilación del ADN

La metilación del ADN es sinónimo de un estado compacto de la cromatina transcripcionalmente inactivo. Involucra la incorporación de un grupo metilo (CH_3) en la citosina (C), siempre y cuando se encuentre junto a una guanina (G) formando el llamado dinucleótido CpG (Meier y Recillas-Targa, 2017). Las secuencias CpG son metiladas por una familia de enzimas conocidas como metiltransferasas de ADN, que establecen los patrones de metilación en las etapas más tempranas del desarrollo o actúan en la horquilla de duplicación copiando patrones preexistentes de metilación. Una vez metiladas las C^mpG son reconocidas por factores de transcripción especializados que se unen al ADN metilado para reclutar correpresores y atraer de manera específica compactadores de la cromatina.

Eventos tan importantes como la diferenciación celular, el desarrollo y la estabilidad del genoma dependen del proceso de metilación del ADN. Existen defectos de ganancia o pérdida en la metilación del ADN causantes de diversas patologías, entre ellas el cáncer. Por una parte, la metilación del ADN debe mantener en un estado altamente compacto una gran proporción del genoma (> 60%) para evitar inestabilidades cromosómicas (fenómeno característico de los procesos tumorales). Pero también hay regiones de control, como los promotores de genes

que regulan diferentes aspectos del ciclo celular, que pueden ser hipermetilados (ganancia anormal de metilación en el ADN) y contribuir al desarrollo de otras patologías.

Otro aspecto relevante asociado a la metilación del ADN es su borrado. En etapas posteriores a la fecundación debe desencadenarse un borrado masivo de la metilación del ADN que concluye en la etapa de blastocisto cuando las metilasas establecen *de novo* los patrones de metilación del ADN necesarios para el correcto desarrollo del organismo. Por muchos años se intentó sin éxito demostrar la existencia de una enzima que desmetilara el ADN y que permitiera borrar patrones de metilación para su posterior restablecimiento, y a finales de 2011 se describió una cascada de reacciones enzimáticas iniciada por la familia de enzimas Tet que lleva a la desmetilación del ADN (Ma y cols., 2021). Esto demostró y confirmó que el ADN, en ciertas circunstancias, puede ser desmetilado de manera regulada; es decir, se confirmó el aspecto reversible de la metilación del ADN.

Los ARN no codificantes en la regulación epigenética

Con los avances en la secuenciación de genomas completos se ha confirmado que entre 60 y 70 % del genoma es transcrito a ARN y no codifica para una proteína. Los ARN no codificantes se clasifican en grandes (> 200 nucleótidos) o pequeños (< 200 nucleótidos) y tienen funciones que van más allá de la regulación epigenética. Al interior del núcleo, los ARN no codificantes regulan la estructura de la cromatina mediante el reclutamiento de complejos remodeladores. Éstos son transcritos como genes para ser posteriormente procesados y así generar estructuras tridimensionales muy complejas con una amplia gama de funciones regulatorias. Un campo de investigación emergente se enfoca en la relación de las estructuras tridimensionales de los ARN y los dominios de interacción específicos con proteínas regulatorias. Los ARN no codificantes constituyen un campo de la epigenética en plena expansión, donde hay mucho por investigar y descubrir, ya que son considerados moléculas reguladoras con un amplio margen de acción.

Organización tridimensional del genoma y dinámica nuclear

Los cromosomas ocupan espacios determinados al interior del núcleo, conocidos como territorios cromosómicos, y cada territorio está organizado en múltiples niveles de estructuración de la cromatina. Hoy sabemos que el genoma se organiza mediante conjuntos de asas cromatínicas que se forman de manera regulada por interacciones entre proteínas, e incluso los ARN no codificantes, y que incluyen a un gen o grupos de genes y sus regiones de control en el espacio tridimensional que es el núcleo (Szabo y cols., 2019; véase la Figura 2). La organización espacial al interior del núcleo le otorga una identidad a cada célula y facilita la expresión regulada de los genes necesarios para mantener dicha identidad. En la actualidad se llevan a cabo grandes esfuerzos para entender, con ayuda de la microscopía de súper alta resolución, la dinámica y los mecanismos por los cuales la cromatina se organiza en el espacio tridimensional del núcleo. De seguro, nuevos mecanismos y formas de organizar al genoma se describirán en los años venideros.

Conclusiones y futuro de la epigenética

La regulación epigenética ha revolucionado a la biología celular y molecular, además de tener una clara injerencia en la biomedicina. Sin embargo, en ocasiones la visión generalizada de la epigenética

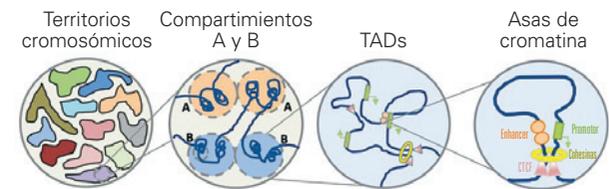


Figura 2. Organización tridimensional del genoma. El genoma eucariota y sus cromosomas se organizan en territorios cromosómicos que ocupan lugares determinados en el espacio tridimensional del núcleo celular. Cada territorio está compuesto por “compartimientos” llamados A (con una cromatina laxa y activa para la expresión de los genes) y B (con una cromatina compacta y represora para la expresión de los genes). Cada compartimiento está compuesto por conjuntos de asas de cromatina llamados territorios topológicos (TAD, del inglés *topologically associating domains*). Como unidad básica de organización tridimensional del genoma se encuentran las asas de cromatina en cuya base, y contribuyendo a su formación, se asocian las proteínas CTCF y cohesinas que estructuran al genoma o acercan físicamente distintos elementos regulatorios (como *enhancers* y promotores). Esta organización tiene efectos sobre una gran variedad de procesos celulares y nucleares; por ejemplo, la expresión y el silenciamiento de los genes.

puede ser superficial. La integración de la epigenética con el conocimiento generado por la secuenciación de todo tipo de genomas aporta una cantidad enorme de información que debemos aprender a interpretar y –lo más importante– explotar. ¿Pero hacia dónde se dirige el campo de la regulación epigenética?

La epigenética es fundamental en las etapas tempranas del desarrollo y en procesos como la diferenciación y reprogramación celular. A partir del estudio epigenético de las células troncales se han empezado a entender procesos tempranos asociados al desarrollo de los organismos más allá del encendido y apagado de genes; esto incluye el proceso de diferenciación celular, que permite determinar cada uno de los más de 200 tipos distintos de células que forman al ser humano (Fiorentino y cols., 2020). Además, se ha empezado a entender cómo, por cada división celular, el genoma se organiza al interior del núcleo para recordar y mantener la identidad de cada una de las células y permitir, de manera selectiva, expresar los genes específicos de cada tipo celular.

Otra área emergente evalúa si ciertos rasgos epigenéticos pueden ser transmitidos de padres a hijos. Sabemos que hay rasgos genéticos transmitidos a las nuevas generaciones según las reglas mendelianas; sin embargo, aún no confirmamos si existe alguna frecuencia detectable en la segregación de los rasgos epigenéticos. Esto es relevante porque en el transcurso de la vida se adquieren cambios epigenéticos. Un ejemplo claro es el de los gemelos idénticos, que poseen exactamente el mismo genoma, pero un individuo puede tener la enfermedad de Alzheimer y el otro no, lo que sugiere que los factores epigenéticos son clave en esta diferencia.

Por último, los defectos genéticos y epigenéticos en combinación son causantes de muchas enfermedades, por lo que su estudio es una prioridad para un gran número de investigadores. Un aspecto prometedor es el carácter reversible de la regulación epigenética (algo que no posee la genética). Si a esto le sumamos la posibilidad de manipular nuestro epigenoma mediante el sistema de edición genética CRISPR-dCas, podremos prever, para un futuro no muy lejano, terapias correctivas de defectos epigenéticos altamente específicas.

Las investigaciones clínicas toman cada vez más en cuenta la interdependencia entre genética y epigenética para entender el origen y desarrollo de la gran mayoría de las enfermedades. Un campo que está emergiendo es el de las neurociencias, donde son de particular interés las enfermedades cognitivas, como el Alzheimer, cuyo origen, con frecuencia, no es genético. Estas patologías podrían ser causadas por factores del ambiente, como el tipo de vida, el estrés, la alimentación, entre muchos otros.

Nos encontramos en un momento histórico y de clara evolución en el conocimiento biológico. Estamos atestiguando varios cambios de paradigmas y, por lo tanto, debemos adaptarnos e ir cambiando la forma en la cual se desarrolla la biología moderna para aplicar los nuevos conocimientos y mejorar el diagnóstico, entendimiento y tratamiento de las enfermedades.

Agradecimientos

El autor agradece a Rocío García Flores por la lectura crítica de este artículo; al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt 220503 y A1-S-11844); al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT, IN201114 y IN203620), y a la Fundación Miguel Alemán.

Félix Recillas Targa

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.
frecilla@ifc.unam.mx

Referencias específicas

- Dai, Z., V. Ramish y J. W. Locasale (2020), “The evolving metabolic landscape of chromatin biology and epigenetics”, *Nat. Rev. Genet.*, 21:737-753.
- Fiorentino, J., M. A. Torres-Padilla y A. Scialdone (2020), “Measuring and modeling single-cell heterogeneity and fate decision in mouse embryo”, *Annu. Rev. Genet.*, 54:167-187.
- Ma, C. et al. (2021), “Ten-eleven translocation proteíns (TETs): tumor suppressors or tumor enhancers?”, *Front. Biosc.*, 26:895-915.
- Meier, K. y F. Recillas-Targa (2017), “New insights on the role of DNA methylation from a global view”, *Front. Biosc.*, 22:644-668.
- Szabo, Q., F. Bantignies y G. Cavalli (2019), “Principles of genoms flodings into topologically associating domains”, *Sci. Adv.*, 5: eaaw1668.

Ricardo Orozco Solís, Lucía Mendoza Viveros y Lorena Aguilar Arnal

Metabolismo: cómo los nutrientes modulan la expresión génica

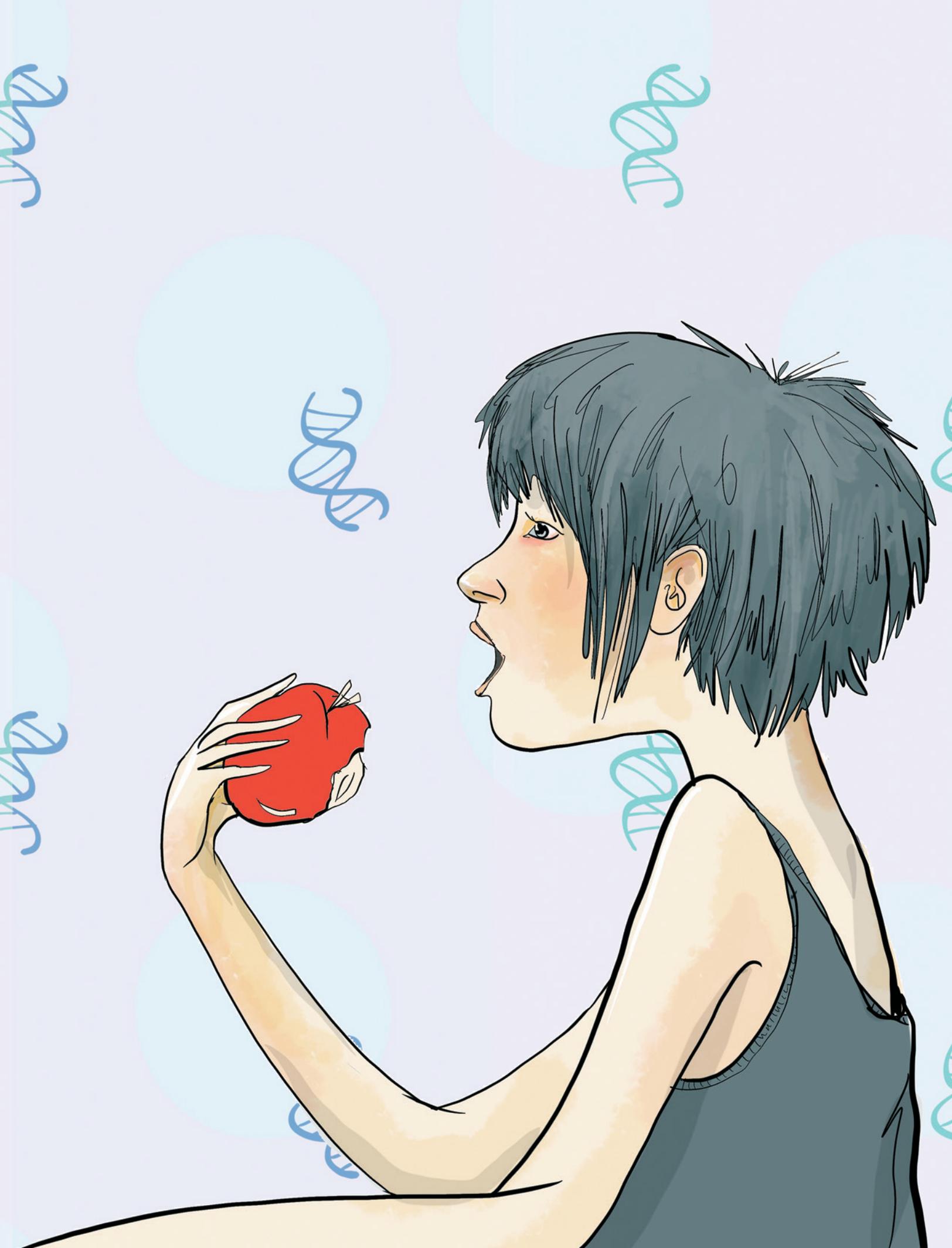
La dieta tiene un notorio efecto en el paisaje epigenético y determina la expresión adaptativa de genes específicos. Ciertos metabolitos de la dieta modifican la actividad de las proteínas que regulan el epigenoma, lo que da forma a la expresión génica. La herencia transgeneracional del paisaje epigenético moldeado por nutrientes puede predisponer o proteger de enfermedades a la descendencia.

Introducción

Hay variaciones ambientales, por ejemplo, de temperatura, disponibilidad de nutrientes, estrés, procesos infecciosos, etcétera, que le exigen al organismo adaptarse para superar o aprovechar las nuevas condiciones. El mecanismo a nivel celular por excelencia que permite una rápida y eficiente adaptación está en la coordinación de nuevos programas de expresión génica. La regulación de la expresión génica es un proceso altamente complejo, con múltiples capas regulatorias que le confieren gran precisión para determinar cuánto, cuándo y qué genes se expresan.

De manera intuitiva surge la idea de que si bien la secuencia genómica es estable y no varía, debe recaer sobre sus capas regulatorias la responsabilidad de detectar, cuantificar e integrar la información externa para coordinar la maquinaria molecular que permitirá la expresión de nuevos genes. En este escenario, los mecanismos epigenéticos cobran gran importancia, pues precisamente son los que comparten dicha responsabilidad. En consecuencia, los hábitos de vida de una persona tendrán un efecto en su fenotipo por medio de los mecanismos epigenéticos que controlan la transcripción del genoma. Incluso, este efecto se puede llegar a extender más allá gracias a la herencia transgeneracional de marcas epigenéticas, que puede condicionar la predisposición de la descendencia de un individuo a la inflexibilidad para adaptarse a condiciones ambientales específicas.

Uno de los aspectos más estudiados con respecto a la modulación de los mecanismos epigenéticos es la nutrición. El interés creciente por entender la relación



entre los nutrientes y la regulación epigenética está impulsado por los cambios en los hábitos de vida que se han dado con la evolución de las sociedades modernas en las últimas décadas, pues la creciente ingesta de alimentos procesados, junto con el aumento del sedentarismo, ha derivado en una epidemia de sobrepeso y obesidad que ya es observable en todo el mundo. Así, para la comunidad científica se ha vuelto primordial descifrar cómo los compuestos dietéticos afectan nuestro epigenoma. En este artículo se abordarán las bases de la disciplina conocida como epigenética nutricional y se relatará cómo ciertos metabolitos de la dieta son capaces de modificar de manera directa la función de las enzimas y los remodeladores epigenéticos.

■ Bases de la interacción entre metabolismo y epigenética

■ Las investigaciones recientes en el campo han revelado de manera muy precisa la existencia de mecanismos moleculares que construyen la relación entre el metabolismo de grasas y carbohidratos con la expresión de los genes; es decir, hay evidencia de que los metabolitos tienen una gran influencia en el paisaje epigenético. Además, múltiples estudios clínicos y epidemiológicos indican que las alteraciones persistentes en el metabolismo resultan en cambios en la expresión de los genes que dan fenotipos de enfermedades metabólicas, como dislipidemias o diabetes.

De manera conjunta, la herencia transgeneracional de fenotipos metabólicos en mamíferos se ha reportado con amplitud. Por ejemplo, se ha visto que cuando se alimenta a un ratón macho con una dieta deficiente en proteínas, sus crías manifiestan alteraciones en la homeostasis del colesterol, las cuales surgen de una expresión diferencial de genes que controlan la biosíntesis del colesterol. Esta respuesta transcripcional está mediada por cambios en la metilación del ADN de los factores de transcripción que regulan dicho grupo de genes (Carone y cols., 2010).

En humanos se han hecho estudios retrospectivos de cohortes expuestas a desnutrición durante su vida prenatal que muestran conclusiones similares. Por ejemplo, la hambruna holandesa del invierno de

1944 constituyó un periodo de severa restricción de acceso al alimento durante el bloqueo alemán sobre Holanda al final de la Segunda Guerra Mundial. Muchas mujeres embarazadas fueron abruptamente expuestas durante varios meses a esta escasez de nutrientes, y se ha comprobado que su progenie es proclive al incremento del peso y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, entre otras (Lumey y cols., 2007). Al igual que en los ratones, la herencia intergeneracional de estos fenotipos metabólicos en humanos está mediada por mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN (Tobi y cols., 2014). Estas evidencias ilustran que los nutrientes de la dieta, metabolizados por diversas e intrincadas rutas metabólicas en el organismo, modulan la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos (véase la Figura 1).

Así, surge la pregunta: ¿cuál es el enlace entre los metabolitos y la maquinaria de regulación epigenética? Para poder responderla, primero recordemos qué entendemos por maquinaria epigenética. El ADN al interior del núcleo de las células se organiza en una estructura denominada cromatina, consistente en la asociación de ADN y proteínas. Esta estructura es dinámica y puede presentar distintos grados de compactación, que determinan la accesibilidad de la maquinaria de expresión génica y, por ende, si un determinado *locus* (o gen) está expresado o silenciado.

Tanto el grado de compactación como el reclutamiento de la maquinaria de expresión génica son eventos altamente regulados por los mecanismos epigenéticos, los cuales están conformados por una serie de complejos proteicos con distintas actividades modificadoras de la cromatina; esto es, que muestran actividad enzimática. La actividad enzimática de los complejos modificadores de la cromatina requiere sustratos metabólicos que se utilizan para permitir las reacciones (véase la Figura 1). Por ejemplo, enzimas que catalizan reacciones de metilación del ADN o de las histonas requieren del sustrato S-adenosilmetionina (SAM), que es el donador universal de grupos metilo. Para mantener la disponibilidad de SAM, el organismo requiere de la ingesta de folatos. De manera análoga, para producir la marca epigenética conocida como acetilación de histonas, las enzimas

modificadoras introducen en las histonas el pequeño grupo químico acetilo que obtienen del compuesto acetil-coenzima A (acetil-CoA). Éste a su vez surge al interior de la célula tras la metabolización de ácidos grasos y glucosa, provenientes de la dieta.

Adicionalmente, estas relaciones metabólicas-epigenéticas son también relevantes para el aspecto reversible de las marcas epigenéticas, ya que las enzimas que remueven las marcas epigenéticas también utilizan metabolitos en sus reacciones. Por ejemplo, las enzimas que remueven grupos metilo del ADN o de las histonas, llamadas desmetilasas, utilizan en su reacción el metabolito conocido como α -cetoglutarato. Éste a su vez es un importante intermediario del ciclo de Krebs, una ruta metabólica implicada en la respiración celular. De este modo, la relación nutrición-metabolismo-regulación epigenética está muy bien caracterizada a nivel molecular, y sugiere que ciertas intervenciones nutricionales pueden alterar o modificar el paisaje epigenético y, con ello, las respuestas transcripcionales.

El metabolismo del ácido fólico modula la metilación del ADN y de las histonas

En los seres humanos, la deficiencia de folatos causa anemia; pero si ocurre durante el desarrollo embrionario, se eleva el riesgo de problemas para el feto que incluyen defectos en el cierre del tubo neural, e incluso significan la pérdida del embarazo. Por ello, desde la década de 1990, numerosos países han desarrollado políticas públicas que exigen, por ejemplo, el enriquecimiento de ciertos productos procesados, como cereales, con ácido fólico. El metabolismo del folato forma parte de un conjunto de procesos que transfieren restos monocarbonados (1 carbono, 1C) para que sirvan a las rutas de biosíntesis de macromoléculas del organismo, incluido el ADN. Estos procesos requieren de la ingesta de algunos de sus componentes, como el ácido fólico, pero también se surten de metionina, vitamina B12 o colina, además de elementos traza como zinc o cobalto.

El metabolismo de 1C mantiene la biosíntesis de SAM, que a su vez es el único donador de los grupos metilo que requieren las enzimas metiltransferasas pa-

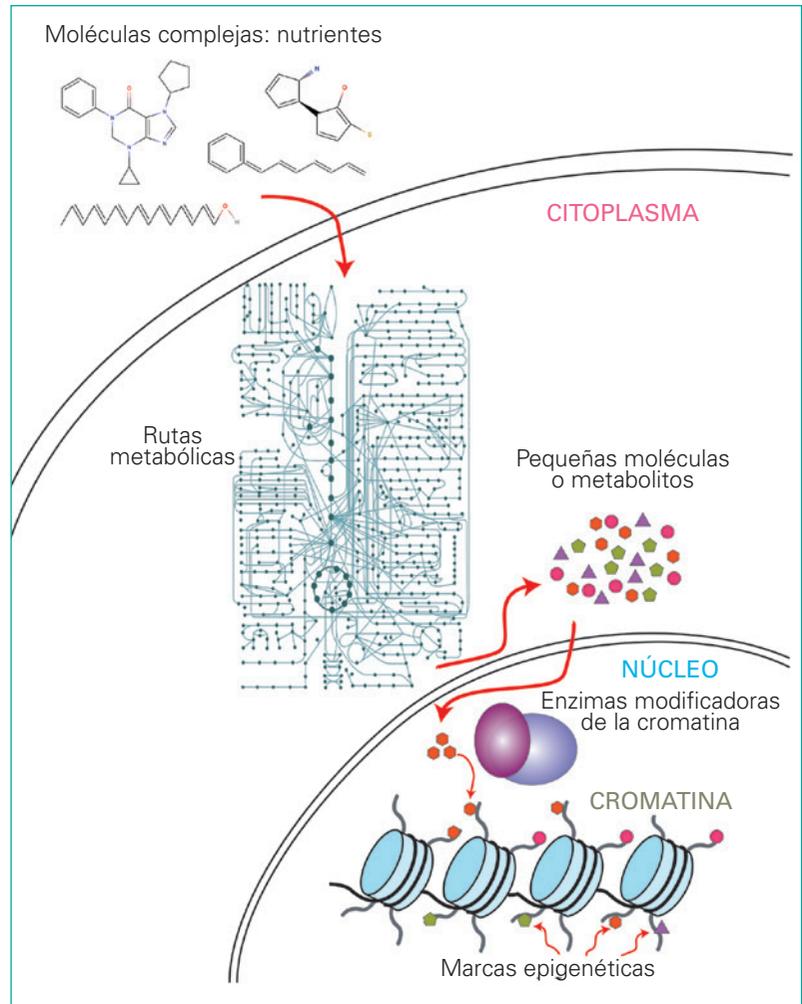


Figura 1. Los nutrientes de la dieta, tras ser metabolizados, pueden originar pequeñas moléculas bioactivas que utilizan un grupo de proteínas para escribir o borrar las marcas epigenéticas.

ra regular los estados epigenéticos que involucran metilaciones de ADN o histonas. Numerosas investigaciones apoyan la noción de que la disponibilidad de intermediarios del metabolismo de 1C es esencial para mantener el equilibrio de estas marcas epigenéticas. Por ejemplo, intervenciones dietéticas que restringen la disponibilidad de metionina en los ratones disminuyen los niveles de metilación de la lisina 4 de la histona H3 y alteran la expresión de genes en el hígado (Mentch y cols., 2015). En humanos, la deficiencia de metionina compromete la viabilidad de las células troncales embrionarias mediante un mecanismo epigenético similar (Shiraki y cols., 2014).

La metilación del ADN consiste en una adición de grupos metilo a las islas CpG (citocinas que preceden a guaninas) y por lo general funciona para el

silenciamiento de genes. A lo largo del desarrollo embrionario, las transiciones epigenéticas de esta marca que se dan en los distintos tipos celulares son cruciales y altamente dinámicas. La metilación del ADN en distintas etapas del desarrollo da forma a los programas de expresión génica que determinarán cada tipo celular. En este escenario, se ha observado que las deficiencias nutricionales de intermediarios del metabolismo de IC durante el periodo perinatal pueden alterar el epigenoma y resultar en cambios; por ejemplo, en la capacidad metabólica, que durante la vida adulta se pueden manifestar en una mayor susceptibilidad al desarrollo de la obesidad.

Metabolismo energético y epigenética

El estado energético celular da información valiosa sobre las condiciones ambientales, pues integra factores como la disponibilidad nutricional, condicio-

nes de estrés o incluso sobre la hora del día. Los niveles de muchos metabolitos que regulan los complejos modificadores de la cromatina están controlados por el estado energético celular. En palabras simples, el paisaje epigenético de nuestras células puede reflejar cuánto comemos o cuánto ejercicio hacemos.

Por ejemplo, el metabolito dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) puede existir en su forma oxidada (NAD⁺) o reducida (NADH). La relación NAD⁺/NADH es un reflejo de lo que denominamos estado redox de la célula, y es inversamente proporcional al estado energético. Así, durante periodos de ayuno, el NAD⁺ intracelular se eleva; mientras que en un estado de sobrenutrición, prevalece el NADH sobre el NAD⁺. El NAD⁺ es utilizado por una clase de enzimas que tienen actividad desacetilasa de histonas, denominadas sirtuínas (véase la Figura 2).

En particular, la actividad desacetilasa de sirtuína 1 (SIRT1) actúa en la reprogramación transcripcional

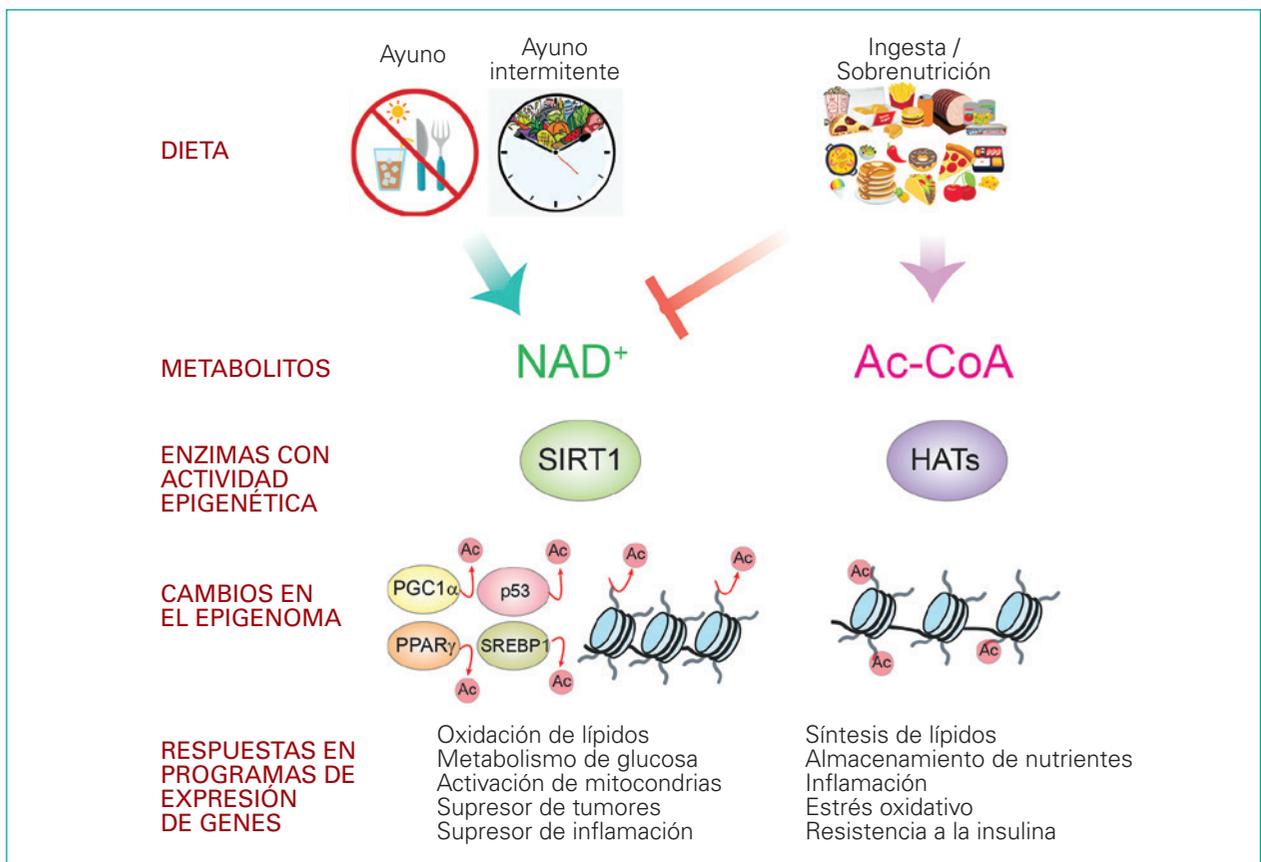


Figura 2. Los patrones de ingesta determinan la disponibilidad de metabolitos. El NAD⁺, que aumenta en restricción alimenticia, activa a la enzima SIRT1, una desacetilasa de histonas y otras proteínas que promueven respuestas de expresión génica asociadas a un metabolismo saludable. La acetil coenzima A (Ac-CoA) es el sustrato para que las acetiltransferasas de histonas (HAT) actúen sobre el epigenoma para favorecer programas de expresión de genes asociados a la acumulación de nutrientes.

y del paisaje epigenético que se asocia a intervenciones nutricionales como la restricción calórica o el ayuno intermitente. Los estudios apuntan a que estas intervenciones nutricionales son benéficas para mantener la salud metabólica y el envejecimiento saludable, por lo que se han dedicado muchos esfuerzos para generar fármacos orientados a activar SIRT1, mientras que los ensayos clínicos con precursores del NAD⁺ como tratamiento para las fisiopatologías asociadas a la obesidad de origen dietético comienzan a resultar exitosos (Yoshino y cols., 2021). Otro metabolito que se eleva varios órdenes de magnitud durante el ayuno prolongado es el b-hidroxibutirato, que a su vez es un inhibidor de otras subclases de desacetilasas de histonas, por lo que se favorece la acetilación de histonas en el epigenoma.

De manera análoga, la ingesta de alimentos promueve rutas metabólicas del metabolismo intermedio para la producción de acetil-CoA, que sirve como sustrato para las reacciones de acetilación de histonas (véase la Figura 2). Esta marca epigenética tiene un efecto de relajación del empaquetamiento de la cromatina, lo que la hace más accesible a factores de transcripción e impulsa la expresión génica. De esta manera, muchos genes involucrados en el metabolismo de lípidos y de glucosa se expresan para favorecer el procesamiento de los nutrientes en las células. En situaciones de sobrenutrición persistentes, el balance epigenético se ve alterado y las respuestas transcripcionales no pueden contender con el reto nutricional, lo que origina un desbalance metabólico en el organismo.

Conclusiones

Los nutrientes, los compuestos bioactivos y los suplementos dietéticos repercuten en la organización de la cromatina y afectan el paisaje epigenético. Múltiples complejos de proteínas con capacidad de modificar la cromatina requieren pequeños metabolitos para llevar a cabo su función y, así, se activan según su disponibilidad. La fuente original de estos metabolitos es la dieta, por lo que tanto el exceso como la carencia pueden causar alteraciones en el epigenoma y, por ende, en los programas de expresi-

ón de genes, lo que da lugar a estados patológicos. Asimismo, la herencia transgeneracional de estados epigenéticos puede predisponer a la descendencia a desarrollar ciertas patologías. Aunque se requieren más estudios para aplicar intervenciones nutricionales específicas que, por ejemplo, corrijan un paisaje epigenético alterado, es importante llevar un estilo de vida saludable para prevenir enfermedades y promover un envejecimiento saludable.

Ricardo Orozco Solís

Instituto Nacional de Medicina Genómica.
drorozcos@inmegen.gob.mx

Lucía Mendoza Viveros

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
lucia.mendoza@iibiomedicas.unam.mx

Lorena Aguilar Arnal

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
loreaguilararnal@iibiomedicas.unam.mx

Referencias específicas

- Carone, B. R. *et al.* (2010), "Paternaly Induced Transgenerational Environmental Reprogramming of Metabolic Gene Expression in Mammals", *Cell*, 143: 1084-1096.
- Lumey, L. *et al.* (2007), "Cohort Profile: The Dutch Hunger Winter Families Study", *International Journal of Epidemiology*, 36:1196-1204.
- Mentch, S. J. *et al.* (2015), "Histone Methylation Dynamics and Gene Regulation Occur through the Sensing of One-Carbon Metabolism", *Cell Metabolism*, 22:861-873.
- Shiraki, N. *et al.* (2014), "Methionine Metabolism Regulates Maintenance and Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells", *Cell Metabolism*, 19:780-794.
- Tobi, E.W. *et al.* (2014), "DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism", *Nature Communications*, 5:5592.
- Yoshino, M. *et al.* (2021), "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women", *Science*, 372:1224-1229.

El ejercicio físico y el cerebro

El cerebro controla las habilidades cognitivas que nos permiten aprender cosas nuevas, saber cuándo cruzar la calle o recordar el camino a casa. Durante el envejecimiento estas habilidades sufren un deterioro progresivo. Retrasar o acelerar las alteraciones del cerebro depende de nuestro estilo de vida. ¿Realizarías ejercicio físico para retardar el proceso?

En mi niñez, una de las cosas que más admiraba de mi abuela era su impresionante memoria, pues tenía una gran capacidad para recordar hasta el más pequeño detalle. Ella llevaba una vida muy activa y todos los días por la mañana caminaba al mercado a hacer sus compras. No había día que no fuera al mercado; era de las cosas que más disfrutaba porque durante los 30 minutos de caminata siempre encontraba alguien con quien conversar. Sin embargo, con el tiempo esa brillante memoria fue mermando lentamente; mi abuela podía evocar eventos de su niñez y juventud como si hubieran sido ayer, pero algunas veces no podía acordarse de hechos recientes. Un día, como cualquier otro, mi abuela fue al mercado, pero pasó algo inesperado: ya no recordaba cómo regresar a casa. ¿Qué le había pasado a mi abuela que no podía recordar el camino que había recorrido cientos de veces?

El cerebro durante el envejecimiento

A medida que envejecemos vamos perdiendo gradualmente funciones vitales para nuestro organismo que llevan a un descenso en las capacidades físicas y mentales. Al igual que otros órganos, el cerebro también cambia con el envejecimiento, tanto en las funciones que lleva a cabo como en su estructura (véase la Figura 1).

El cerebro es responsable de nuestra habilidad para procesar y recordar información, tomar decisiones y sentir emociones, además de controlar y coordinar todos los procesos que regulan nuestro organismo, como caminar, mantener el equilibrio o respirar, entre muchas otras funciones. A medida que envejecemos,



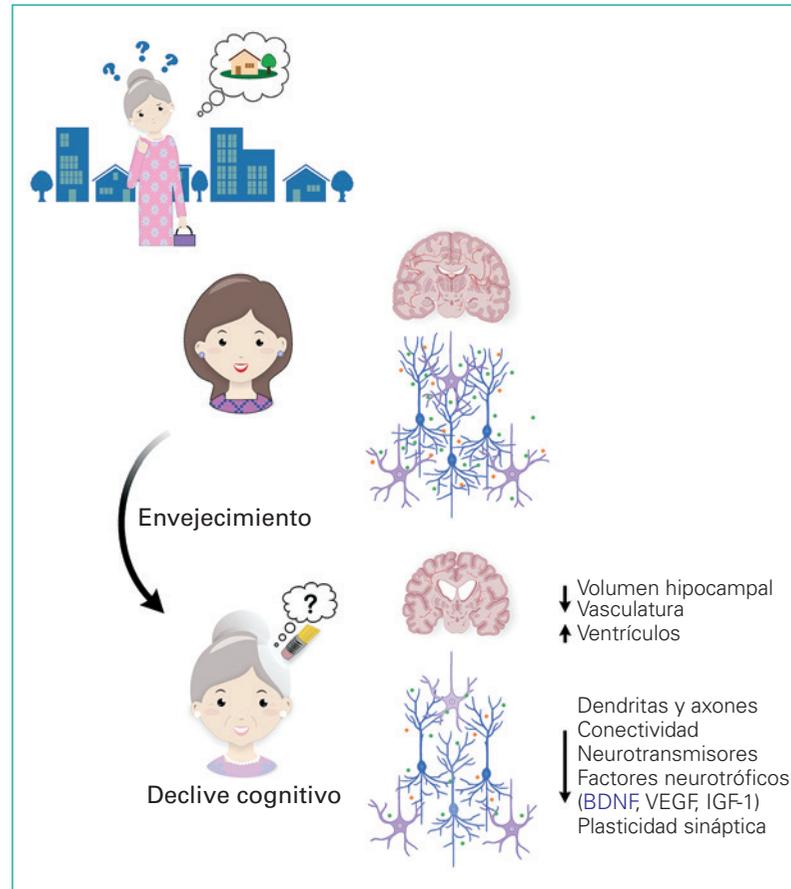


Figura 1. El deterioro cognitivo durante el envejecimiento está acompañado de cambios anatómicos, celulares y funcionales en el cerebro, y particularmente en el hipocampo.

las funciones cognitivas, tales como adquirir experiencias o conocimientos nuevos (aprendizaje), evocar eventos de nuestra infancia o qué hicimos ayer (memoria episódica), saber cuándo cruzar la calle (toma de decisiones) y recordar el camino de regreso a casa (memoria espacial) se van deteriorando. Este proceso es conocido como envejecimiento cognitivo y ocurre de manera normal en el organismo a partir de los 30 años, aunque el deterioro de las funciones cognitivas es más evidente desde los 60 años.

Durante el envejecimiento, el cerebro se encoje debido a la pérdida de materia gris, compuesta por los somas y dendritas de las neuronas (el cuerpo central de las neuronas y las prolongaciones que reciben la información proveniente de otras neuronas). Asimismo, perdemos materia blanca, compuesta principalmente de axones (prolongaciones de las neuronas que envían la información a otras neuronas). Además, el cerebro sufre el incremento del tamaño de los

ventrículos y la reducción de su vasculatura, la cual es el camino por el que la sangre fluye en el cerebro y lleva nutrientes a las neuronas. También van disminuyendo las sustancias químicas importantes para la comunicación entre las neuronas, como los neurotransmisores y factores neurotróficos. En conjunto, todas estas modificaciones dan como resultado alteraciones en las funciones cerebrales.

Sin embargo, no todas las personas presentan el mismo grado de alteraciones cognitivas, las cuales varían de individuo a individuo. Así, algunos adultos mayores experimentan muy pocos efectos del envejecimiento cognitivo con cambios mínimos en la memoria, mientras que en otros los efectos son más pronunciados y pueden llevar a alteraciones más graves, como la demencia o la enfermedad de Alzheimer. Además, en algunas personas se acelera la pérdida de la memoria a partir de cambios a edades tempranas, mientras que en otras los efectos se ven

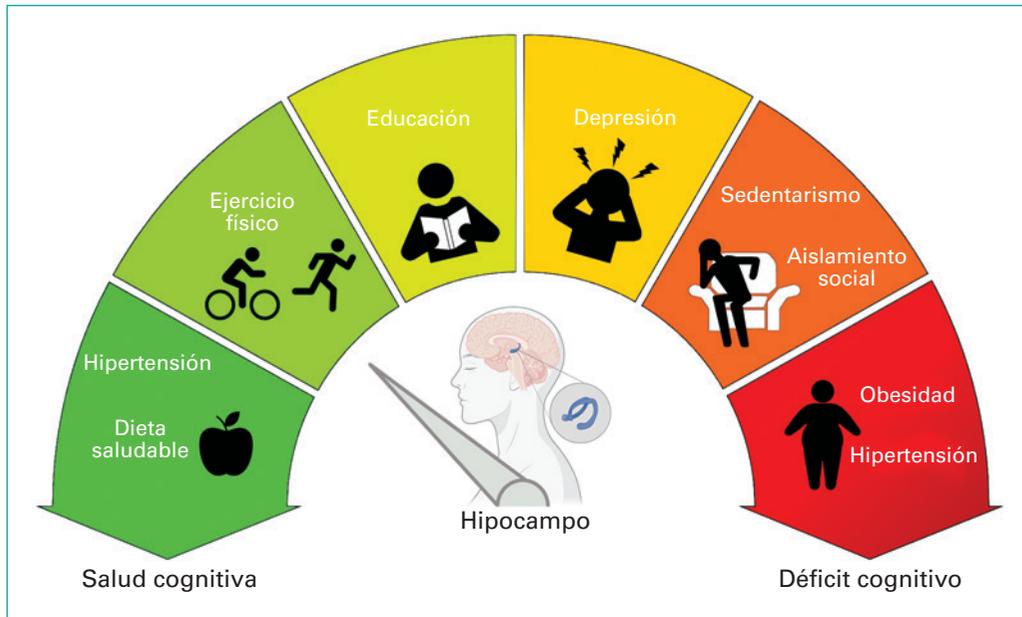


Figura 2. La función hipocámpica es modificada de forma positiva o negativa por nuestro estilo de vida.

retardados, por lo que presentan cambios en la memoria hasta edades muy avanzadas.

¿Qué es lo que hace esa diferencia? Si bien las alteraciones cognitivas se asocian a factores genéticos, también existen factores externos relacionados con nuestro estilo de vida que repercuten de manera negativa o positiva en las funciones cognitivas. Estos factores tienen tal alcance que pueden encender o apagar algunos de nuestros genes y, con ello, cambiar su función; este proceso se conoce como epigenética.

¿Qué factores tienen efecto en las funciones cognitivas?

Entre los factores con un impacto negativo en las funciones cognitivas se encuentran la inactividad física (sedentarismo), la alimentación poco saludable, el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, un bajo nivel educativo y el aislamiento social (como el vivido por las medidas restrictivas implementadas por la pandemia de COVID-19, las cuales a su vez agudizaron el sedentarismo). Además, trastornos médicos como la diabetes, hipertensión, obesidad, depresión y pérdida auditiva también tienen un efecto negativo en las funciones cognitivas (Livingston y cols., 2020).

Al no haber medicamentos que reviertan el envejecimiento cognitivo se han buscado alternativas para promover la salud cognitiva. Además de una alimentación saludable, hacer ejercicio físico de forma regular favorece la salud cognitiva (véase la Figura 2). Numerosas investigaciones, tanto en humanos como en modelos animales, han mostrado que el ejercicio físico mejora el aprendizaje y la memoria, la toma de decisiones y la memoria espacial, además de reducir la ansiedad y la depresión. Estos efectos positivos del ejercicio se observan en personas de todas las edades, desde infantes hasta adultos mayores (Voss y cols., 2013; Stillman y cols., 2020).

El ejercicio físico puede consistir en actividades de bajo costo y sencillas, como caminar, correr, andar en bicicleta, bailar o nadar, las cuales contrarrestan el sedentarismo, además de enfermedades como la obesidad, diabetes, hipertensión y depresión. El efecto positivo no sólo se nota en las funciones cognitivas, sino en la salud en general.

Las funciones cognitivas, el hipocampo y el ejercicio

Si bien todas las áreas del cerebro son importantes para las funciones de nuestro organismo, hay una en particular que desempeña un papel principal en las

funciones cognitivas: el hipocampo. Esta estructura se localiza en el lóbulo temporal y gracias a ella podemos aprender cosas nuevas, evocar algo de nuestra infancia, recordar qué hicimos ayer, saber dónde estamos o cómo llegar a casa.

El hipocampo es una de las áreas del cerebro de mayor plasticidad; es decir, tiene una gran capacidad de cambiar y adaptarse a nuevas situaciones o experiencias con la finalidad de mejorar su función. Estos cambios incluyen la reorganización o creación de nuevas conexiones entre las neuronas para favorecer su comunicación. Además, el hipocampo es la única área del cerebro que puede generar nuevas neuronas, incluso en la etapa adulta, que son importantes para la plasticidad del hipocampo. Este proceso se denomina neurogénesis del cerebro adulto.

Durante el envejecimiento, la plasticidad del hipocampo disminuye de manera gradual al menguar la liberación de moléculas denominadas factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento insulínico tipo-1 (IGF-1), los cuales son importantes para la so-

breviencia y plasticidad de las neuronas. El descenso de estos factores favorece la pérdida de las dendritas y axones de las neuronas, lo que trae como consecuencia la disminución de la comunicación entre neuronas. Adicionalmente, el envejecimiento reduce los vasos sanguíneos en el hipocampo, por lo que decrece la entrega de nutrientes. En conjunto, todas estas alteraciones propician la pérdida del volumen hipocampal y su capacidad para llevar a cabo su función. Sin embargo, aun durante el envejecimiento podemos favorecer la plasticidad del hipocampo y mejorar su función a partir del ejercicio físico.

¿Cómo es que activar los músculos tiene un efecto tan importante en el cerebro y sobre todo en el hipocampo? Hay muchos estudios que han mostrado una conexión entre los músculos y el cerebro. Cuando hacemos ejercicio, los músculos liberan al torrente sanguíneo sustancias denominadas miocinas, tales como catepsina B, lactato y FNDC5/Irisina, además de otras citosinas, como IL-6 y VEGF. Estas miocinas son transportadas hasta el hipocampo, donde favorecen la producción y liberación de uno de los factores neurotróficos más importantes para la plas-



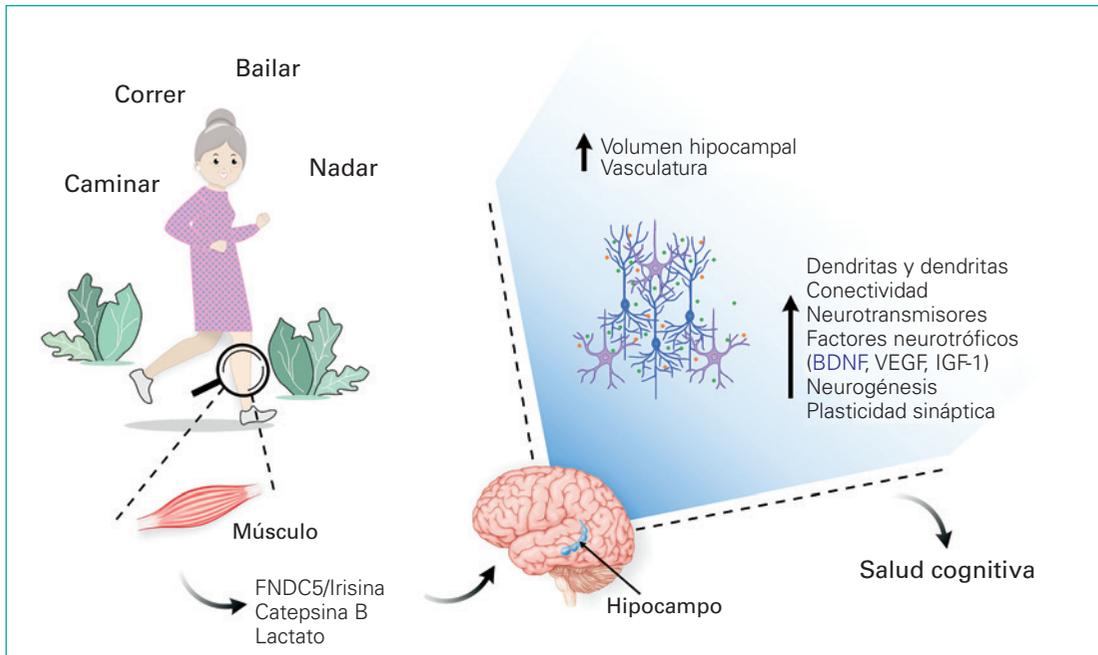


Figura 3. El ejercicio físico favorece la función cognitiva. La contracción muscular promueve la liberación de miocinas, las cuales son transportadas hasta el hipocampo, donde tienen un efecto positivo a nivel anatómico y celular; de esta manera favorecen la salud cognitiva.

tividad neuronal: el BDNF. Además, el ejercicio físico incrementa otros factores neurotróficos, como el VEGF y el IGF-1 en el hipocampo, lo que en conjunto favorece la sobrevivencia neuronal y el crecimiento dendrítico de las neuronas para mejorar la comunicación entre ellas. En modelos animales se ha observado que con el ejercicio físico también aumenta el nacimiento de nuevas neuronas en el hipocampo; no obstante, esto aún no se ha observado en humanos, ya que no tenemos la tecnología que nos permita visualizar el nacimiento de las neuronas nuevas antes y después de un periodo de ejercicio.

Al hacer ejercicio físico de manera regular también se incrementa la capacidad cardiorrespiratoria; es decir, la capacidad del corazón y los pulmones para llevar oxígeno y nutrientes, no sólo a los músculos, sino a todo el cerebro y en especial al hipocampo. Este incremento en la capacidad cardiorrespiratoria favorece la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso denominado angiogénesis. En conjunto, todas estas modificaciones que produce el ejercicio en nuestro organismo resultan en una mejor función del hipocampo y un mejor desempeño cognitivo, además de prevenir o retardar el envejecimiento cognitivo (véase la Figura 3).

Epigenética, envejecimiento y ejercicio

Aunque mi abuela estaba envejeciendo, no aparentaba los 83 años que tenía. Todos hemos conocido a adultos mayores cuyos cuerpos y cerebros parecen más jóvenes que su edad real y nos preguntamos: ¿qué los hace diferentes? Si bien la edad cronológica se basa en nuestra fecha de nacimiento, la edad biológica representa la verdadera edad que tienen nuestras células, tejidos y órganos, con base en las moléculas que contienen. Es así como personas de la misma edad cronológica pueden exhibir susceptibilidades muy diferentes a las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Estas diferencias están dadas por cambios epigenéticos.

Las células contienen el ADN que actúa como un código maestro para los miles de genes que forman nuestro organismo. Los genes son pequeños segmentos de ese gran código maestro con información para fabricar moléculas llamadas proteínas, las cuales se encargan de controlar las reacciones químicas de la vida que nos mantienen saludables. Las células de nuestro organismo pueden experimentar cambios en el código maestro que alteran la producción de las proteínas; estos cambios se denominan mutaciones genéticas. Sin embargo, la pro-

ducción de las proteínas también puede ser alterada sin que se modifique el código maestro del ADN; a estos cambios se les denomina cambios epigenéticos, los cuales están influenciados por nuestro estilo de vida; por ejemplo, mediante la alimentación, la interacción social, la actividad física y el propio envejecimiento.

En las células hay diferentes tipos de marcas químicas que se unen al ADN y determinan qué genes son activados o desactivados. Esta colección de señales químicas es conocida como marcas epigenéticas. Una de ellas es la metilación, con la cual un grupo metilo se une en lugares específicos del ADN y provoca la inactivación de los genes. Este grupo químico también puede ser eliminado mediante un proceso llamado desmetilación, lo que produce la activación de los genes que anteriormente estaban inactivos. Es así como los cambios epigenéticos pueden modificar la producción de las proteínas necesarias para los procesos que nos mantienen saludables.

Durante el envejecimiento, en las células del hipocampo se acumulan marcas epigenéticas que dan lugar a la reducción en la expresión de genes asociados con la plasticidad y función hipocampal.

Estos cambios epigenéticos pueden ser acelerados por factores como la obesidad, el estrés, tabaquismo y sedentarismo, o bien pueden ser retardados por factores como la práctica de ejercicio físico (véase la Figura 4). Específicamente, durante el envejecimiento se incrementa la metilación del gen *Bdnf*, lo que da como resultado la disminución de los niveles de la proteína BDNF en el hipocampo.

Por su parte, el ejercicio físico reduce la metilación del gen *pgc-1α* en el músculo, lo que favorece su activación y el consiguiente incremento de la expresión de la FDC5/Irisina, la cual es liberada al torrente sanguíneo. La irisina atraviesa la barrera hematoencefálica y llega al hipocampo, donde favorece la expresión de BDNF. Adicionalmente, en esta área del cerebro, el ejercicio físico disminuye los niveles de metilación de los genes *Bdnf*, *igf-1*, *vegf* y *creb*; al favorecer su expresión se promueve la plasticidad del hipocampo, la neurogénesis y la vasculatura cerebral, lo que da como resultado una mejora en las funciones cognitivas, y de esta manera se va retardando el envejecimiento cognitivo. Por lo anterior, los cambios en nuestro estilo de vida que incluyan más ejercicio físico podrían retardar el envejecimiento cognitivo al reducir la tasa de metilación de nuestro ADN.

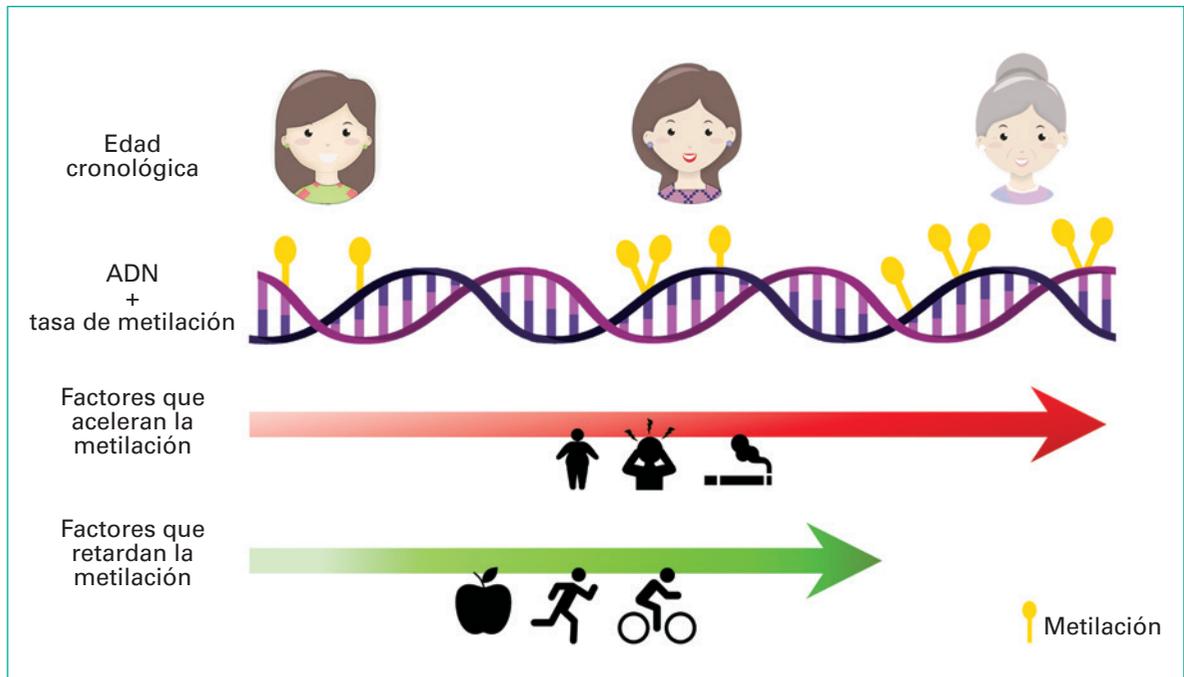


Figura 4. Durante el envejecimiento se acumulan marcas epigenéticas, como las metilaciones, que se unen al ADN. Factores de nuestro estilo de vida pueden acelerar o retardar el incremento en la tasa de metilación.



Conclusión

 El ejercicio físico ayuda a mejorar la salud cognitiva a partir de las modificaciones de la estructura de las células que conforman el hipocampo, la producción de sustancias químicas en esa área del cerebro y los cambios epigenéticos asociados. Mi abuela no lo sabía, pero con sus caminatas diarias estaba promoviendo su salud cognitiva. ¿Nosotros qué estamos haciendo para acelerar o retardar el momento de no recordar cómo regresar a casa?

Carmen Vivar

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
carmen.vivar@cinvestav.mx

Isamar Silverio

Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa y Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
isamarsilverio26@gmail.com

Referencias específicas

- Livingston, G. *et al.* (2020), “Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission”, *Lancet*, 396(10248):413-446.
- Stillman, C. M., I. Esteban-Cornejo, B. Brown, C. M. Bender y K. I. Erickson (2020), “Effects of exercise on brain and cognition across age groups and health states”, *Trends Neuroscience*, 43(7):533-543.
- Voss, M. W., C. Vivar, A. F. Kramer y H. van Praag (2013), “Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity”, *Trends Cognitive Science*, 17(10):525-544.

Martin Migliaro, Aline Ostos Valverde y Óscar E. Prospero García

Relaciones psicosociales y adicciones

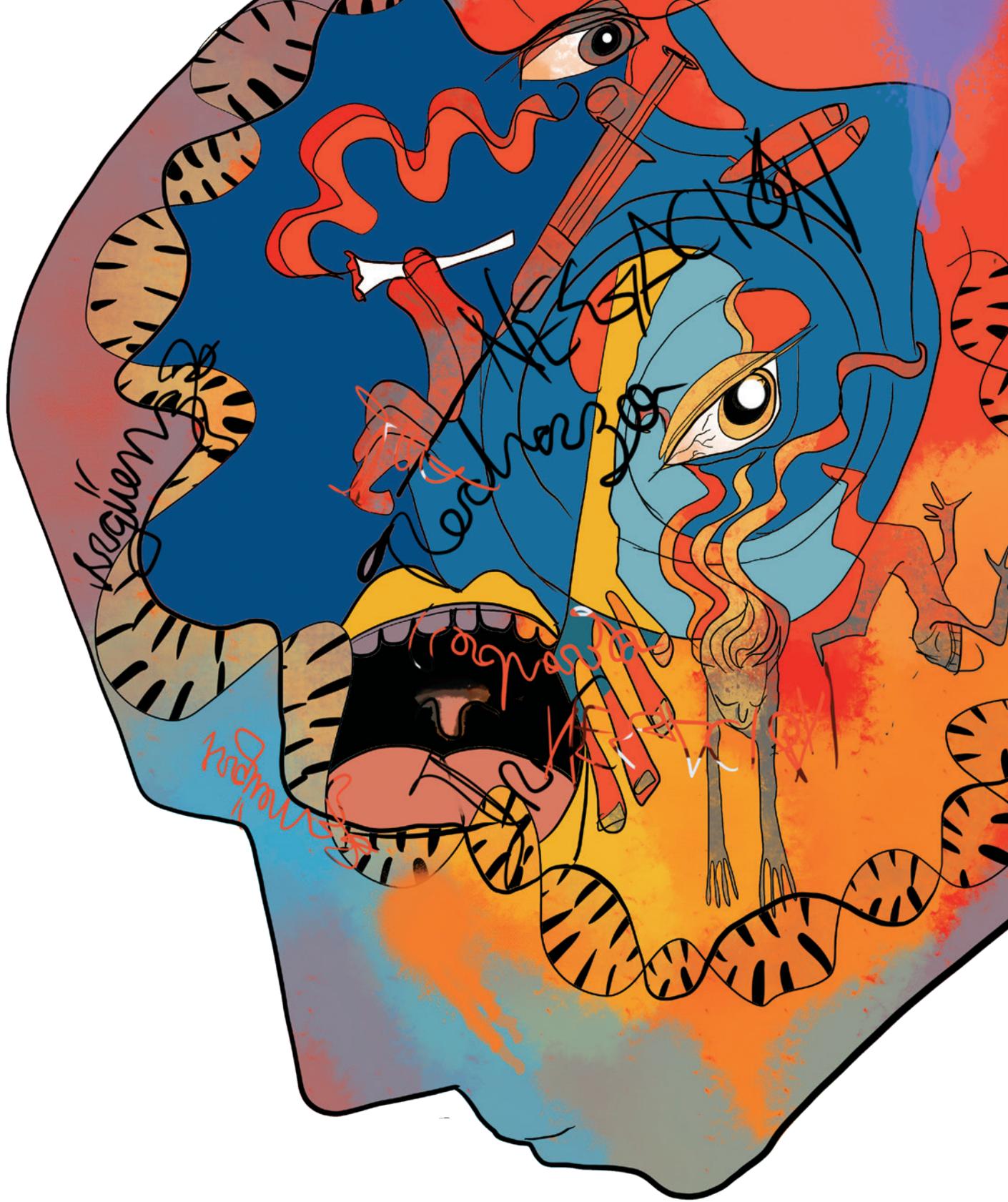
La adicción a sustancias de abuso es un problema de difícil tratamiento. Algunos cambios cerebrales observados en los usuarios de drogas son inducidos por mecanismos epigenéticos activados por relaciones psicosociales negativas vividas en la niñez y adolescencia que facilitan el inicio y la perpetuación del uso de sustancias. Considerar estos factores permitirá generar tratamientos más eficaces.

Introducción

La fortaleza de una persona no reside en su inteligencia o en su fuerza física, sino en sus amistades. Los seres humanos somos animales sociales y tenemos un interés innato por integrarnos a un grupo, dado que nos brinda un apalancamiento que al tiempo nos protege y facilita el acceso a recursos vitales. Las relaciones psicosociales entre integrantes de un grupo son una fuente de bienestar emocional, si son positivas (felicidad, satisfacción y gratitud), pero también de malestar emocional si son negativas (angustia, estrés y resentimiento). Las relaciones psicosociales negativas vulneran al individuo para el desarrollo de diversos trastornos mentales; por ejemplo, ansiedad, depresión y abuso de sustancias. Así que, del balance de dichas interacciones desde la infancia aprendemos a sentir y expresar afecto, empatía, solidaridad, si son positivas; o bien confrontación, intolerancia, desconfianza, si son negativas. Una red cerebral a la que llamamos el cerebro social (Dunbar, 2009) se encarga de regular estas interacciones (véase la Figura 1).

El cuidado materno

El ser humano es social desde su nacimiento hasta su muerte. Sin embargo, nace sin poder contender con los estresores del ambiente, por lo que frecuentemente es la madre la que se encarga de su cuidado. Para el neonato, la interacción con la madre es fuente de información, afecto y seguridad, lo que le permite generar un apego seguro. Éste es un vínculo poderoso y positivo que lo ayuda a enfrentar con éxito los diversos estresores del ambiente conforme se desarrolla. En el caso del cerebro se ha relacionado un mayor tamaño de la corteza prefrontal (CPF)



Seguén

de la tecnología

Programa

Programa

Programa

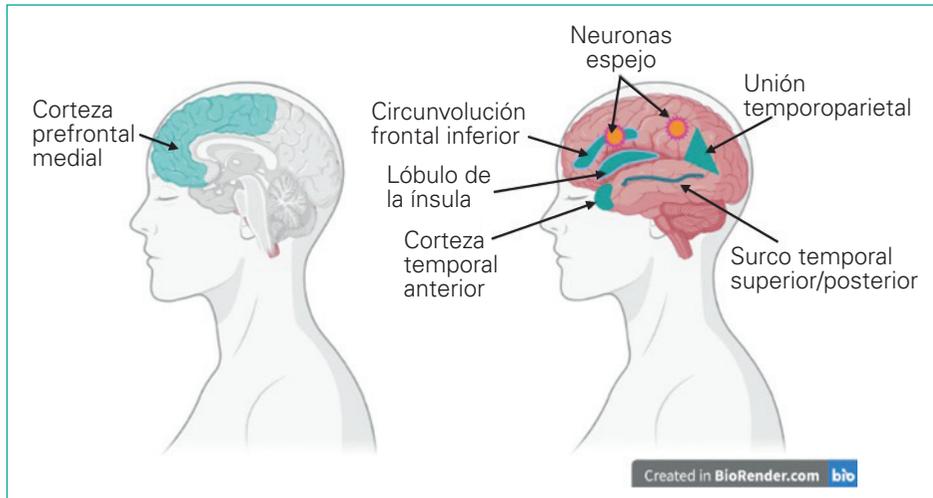


Figura 1. El cerebro social.

y menor de la amígdala (AMI) en personas que crecieron con apego seguro. Esto indica que el afecto provisto por parte de la madre facilita la maduración cerebral. Por otro lado, cuando la madre dedica un cuidado negligente o abusivo, o bien si está ausente, entonces se crece creyendo que el mundo es hostil y no se adquieren los recursos para contender con sus demandas. En estos casos la CPF es de menor tamaño y la AMI es más grande (Gee y cols., 2022).

El cuidado negligente y el maltrato infantil son potentes estresores que disparan mecanismos epigenéticos que programan al cerebro para generar estrategias de afrontamiento para contender con la hostilidad del entorno, sea ésta real o imaginada. Alguien que crece con este tipo de crianza desarrolla un apego no seguro, por lo que los contextos hostiles como decepciones amorosas, pérdida de seres queridos, robos y secuestros, le hacen susceptible al desarrollo de diversas psicopatologías, entre las que se incluye un trastorno por uso de sustancias (Kennedy y Adolphs, 2012).

La reprogramación epigenética del cerebro se observa en modificaciones del tamaño de las estructuras cerebrales como CPF, AMI, hipocampo, así como en la síntesis y liberación de neurotransmisores o la expresión de sus receptores. En experimentos hechos en nuestro laboratorio en modelos animales, hemos mostrado que la expresión de los receptores a los neurotransmisores dopamina y endocannabinoides, así como a corticosteroides, y el tamaño de los

árboles dendríticos de las neuronas de la CPF y del núcleo accumbens (NAc) se modifican si la relación madre-cría se fractura, o bien si no se da la relación con pares (ambas condiciones manipuladas experimentalmente). Aunado a estos cambios, los animales exhiben mayor ansiedad e ingesta de alcohol en la etapa adulta.

Las personas que han sufrido adversidades desde muy temprano en la infancia exhiben una mayor metilación de su ADN. Tanto las ratas hijas de madres bajas cuidadoras como personas jóvenes que se han suicidado y tienen un historial de abuso en la infancia presentan significativamente más metilada la región promotora del gen *NR3C1* que codifica para el receptor a glucocorticoides (Dunn y cols., 2019; McGowan y cols., 2009).

Los sistemas cerebrales de recompensa y defensa

Existen redes cerebrales, como el sistema de recompensa, encargadas de generar emociones, como el placer, asociadas a estímulos positivos, por ejemplo, alimento y sexo; otras redes cerebrales, como el sistema de defensa, generan emociones, como miedo o ansiedad, asociadas a estímulos negativos, por ejemplo, maltrato y abuso (véase la Figura 2). El sistema de motivación y recompensa se considera un sistema frágil porque reduce su respuesta frente a la repetición frecuente y predecible de un estímulo placentero, como comer más de lo mismo, tener sexo

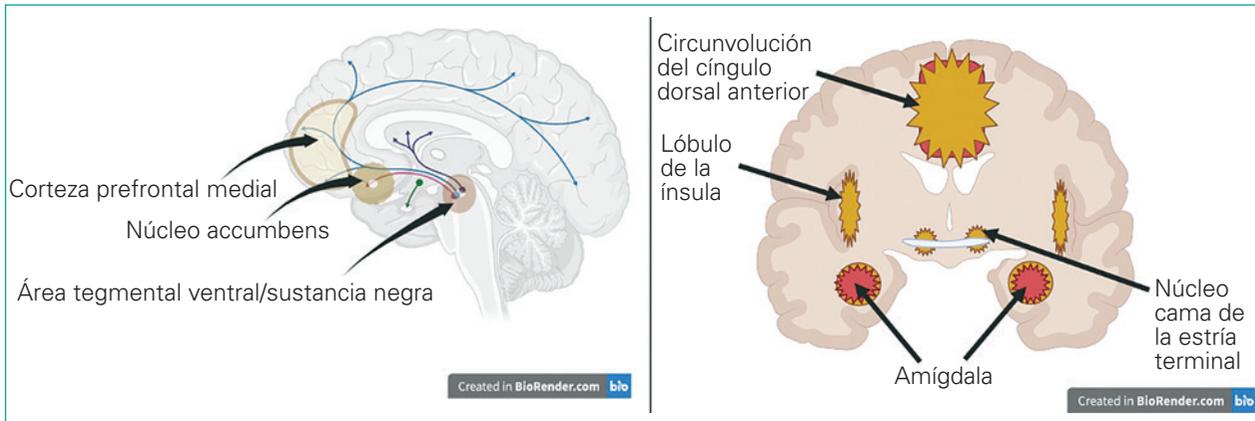


Figura 2. El sistema de recompensa y el sistema de defensa.

recurrentemente a lo largo de la vida con la misma persona, o ver una película más de una vez. La repetición del estímulo falla en producir placer con la misma intensidad que la primera vez. Lo mismo ocurre con las sustancias de abuso, por lo que su uso alto y frecuente termina inhabilitando al sistema de recompensa. La liberación masiva de dopamina inicialmente inducida por las drogas termina reduciéndose a niveles extremadamente bajos, aunque el usuario aumente la dosis. También sus receptores D1 y D2 se reducen. Concomitantemente, hay un aumento de los receptores glutamatérgicos AMPA y muchos otros cambios propiciados por la regulación epigenética (Prospero-García y cols., 2021).

Por el contrario, el sistema de defensa es antifrágil, ya que se fortalece con la exposición recurrente a los estímulos negativos que amenazan con dañar al individuo. Es decir, la respuesta subjetiva de ansiedad o miedo ante eventos estresantes recurrentes aumenta. Asimismo, si el estímulo es extremadamente estresante, con una sola experiencia basta para generar cambios permanentes que se expresarán ante la reexposición al contexto donde el evento sucedió, lo que provoca ansiedad. Esta robusta respuesta se ha asociado a un aumento en la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, en inglés) y de sus receptores, así como del sistema hormonal de estrés; también hay un aumento del glutamato y sus receptores AMPA, lo que provoca una hiperactividad del sistema de defensa. Las relaciones psicosociales negativas disparan éstos y otros mecanismos epigenéticos que fortalecen el sistema

de defensa, lo cual se ve agravado por el uso alto y frecuente de sustancias de abuso.

■ El estatus social

■ El estatus social indica la posición de una persona en una jerarquía y se adquiere por la comparación de recursos que se han llamado capital; por ejemplo, el capital social refiere redes de apoyo; capital físico, propiedades y capacidad financiera; capital humano, habilidades físicas, intelectuales y afectividad; capital cultural, valores y creencias (Franco y cols., 2021; Gee y cols., 2022). Hay evidencias de que el estatus social se correlaciona de forma positiva con la expresión de receptores D2 en el sistema de recompensa, lo que sugiere que el éxito social promueve la expresión de los genes que codifican para éstos y otros receptores. Por otro lado, la estigmatización, el rechazo, el aislamiento social y la soledad reducen la expresión de receptores D1 en la AMI (Prospero-García y cols., 2021) y el D2 en el sistema de recompensa (Czoty y cols., 2017), lo que se asocia a una disfunción en la percepción de reforzadores y estresores.

Asimismo, el estatus socioeconómico nos informa sobre el nivel de ingreso, la educación formal y la profesión de una persona. A pesar de que mide indicadores distintos al estatus social, el estatus socioeconómico es una variable que potencialmente puede confundir la asociación entre estatus social y consumo de sustancias de abuso. A partir de diversos estudios se ha mostrado que es el estatus social y no el socioeconómico el que tiene una relación inversa

con los trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad y consumo de sustancias); por ejemplo, la percepción de un estatus social alto se asocia con menor ansiedad, depresión y consumo (Finch y cols., 2013; Franco y cols., 2021). Estos resultados sugieren que una mala percepción de una persona joven sobre su ubicación en la jerarquía social afecta su salud mental; la primera es un robusto predictor de la segunda. Así que, si alguien se percibe en un estatus social bajo, independientemente de su estatus socioeconómico, su vulnerabilidad para consumir sustancias aumenta.

El coeficiente Gini

Este coeficiente estima la desigualdad de ingresos entre los ciudadanos de un país. Comprende un rango entre 0 y 1, para indicar desde la óptima distribución (0) hasta la mayor desigualdad de ingresos (1); los casos extremos significan que todos los ciudadanos tienen los mismos ingresos (0) o que un solo ciudadano tiene todos los ingresos (1). De acuerdo con el Banco Mundial, en 2020 el coeficiente Gini era de 0.253 en Noruega; 0.299 en Japón; 0.321 en España; 0.333 en Canadá; 0.335 en el Reino Unido; 0.454 en México, y 0.489 en Estados Unidos.

En diversos estudios se ha relacionado el coeficiente Gini con la prevalencia de psicopatologías en los países desarrollados, entre ellas el consumo de sustancias de abuso. El efecto social de la desigualdad de ingresos es importante aunque no definitivo. Estados Unidos tiene una alta prevalencia de adicciones a sustancias y un alto coeficiente Gini, aunque en prácticamente todos los países europeos también hay una alta prevalencia de adicciones, pero un coeficiente Gini bajo. México tiene un alto coeficiente Gini y baja prevalencia de adicciones. Estos datos sugieren que la pobreza no necesariamente facilita las adicciones, por lo que el estigma que algunas personas tienen acerca de la relación entre pobreza y adicciones no se sustenta con los datos estadísticos. Entonces es útil conocer otros factores, como el estatus social y la jerarquía de dominio, que podrían detectar de mejor manera a los individuos que muestran predisposición al consumo de sustancias.

La jerarquía de dominio

A pesar de que los humanos declaran que las luchas de poder son actividades propias de otras especies o de periodos de la historia ya superados, éstas forman parte importante de la formación de los grupos. Las relaciones de dominio son una vía por la cual los grupos humanos, y de otras especies, se organizan en estructuras jerárquicas. En este tipo de organización, la influencia sobre los demás depende de la habilidad del individuo o del grupo para generar miedo e intimidación, lo cual tiene la consecuencia positiva de reducir la frecuencia de enfrentamientos costosos entre grupos, como el escalamiento de conflictos potencialmente letales. Se forma una jerarquía de dominio cuando los enfrentamientos agresivos e intimidantes inducen deferencia y aquiescencia en los individuos que terminan siendo subordinados. De igual manera, la influencia sobre ellos se ejerce mediante la imposición y amenaza de castigos que actúan como recordatorios de poder, para disuadir la disidencia.

Los modelos animales han mostrado que los machos dominantes expresan una mayor cantidad de receptores D2 en el sistema de recompensa en comparación con los subordinados que son consumidores de sustancias de abuso, cuando experimentalmente se les expone a ellas, pero en bajas cantidades (Czoty y cols., 2017). En contraste, los subordinados tienen baja expresión de D2 y llegan a tener un alto consumo con riesgo de volverse adictos. En el caso del ser humano, los subordinados, que podrían ser representados por personas que en el trabajo son maltratadas de palabra o por salario, o bien infantes criados en ambientes de negligencia o abuso, tienen que contener con amenazas frecuentes y presentan una menor expresión del receptor D2 en el sistema de recompensa. Todos estos cambios terminan fortaleciendo al sistema de defensa. En estas condiciones, el aumento de la actividad del sistema de recompensa, por drogas como alcohol, tabaco y marihuana, produce un reforzamiento negativo. Es decir, estas drogas disminuyen el malestar causado por los estímulos negativos del ambiente hostil, aumentan la actividad del sistema de recompensa y reducen la del sistema de defensa temporalmente, lo cual favorece un consumo alto y el desarrollo de una adicción.

Conclusiones

Las relaciones psicosociales positivas y negativas modifican al cerebro porque activan mecanismos de regulación epigenética, para la generación de estrategias adaptativas, de conciliación o de confrontación. Cuando la mayoría de las relaciones psicosociales son negativas, los individuos tienen alto riesgo de desarrollar diversos trastornos psiquiátricos, entre ellos la adicción a sustancias de abuso (Kennedy y Adolphs, 2012).

El funcionamiento del sistema de defensa se fortalece como resultado de la regulación de respuestas a estresores de origen social en etapas críticas del desarrollo; por ejemplo, la niñez. Esto genera conductas defensivas que son adaptativas para el momento, pero al perdurar por el resto de la vida, se vuelven desadaptativas. Evidenciar el daño psicológico, los mecanismos fisiológicos alterados y detectar los mecanismos epigenéticos que les subyacen y que ocurren a consecuencia de una crianza negligente o con abuso nos permite considerar a la adicción a sustancias como un proceso que tiene sus orígenes en las relaciones psicosociales de una persona desde muy temprano en su vida. Asimismo, el maltrato propiciado por las jerarquías de dominio, el estigma, el rechazo y el aislamiento social promueve estrategias maladaptativas en periodos como la adolescencia, las cuales facilitan el inicio y mantenimiento del uso de sustancias.

Reconocer estos procesos nos ofrece una valiosa guía para generar alternativas preventivas y curativas en la clínica y en la comunidad. En el ámbito de la psicoterapia dirigida a las adicciones, este conocimiento ya ha sido incorporado en el enfoque de comunidades terapéuticas, el cual se basa en incrementar el contacto voluntario del paciente con experiencias sociales positivas; por ejemplo, los deportes. Esta aproximación no excluye el tratamiento farmacológico que prácticamente en todos los casos es necesario.

Agradecimientos

Este artículo se escribió con el apoyo del donativo IN202822 DGAPA-PAPIIT-UNAM otorgado a Óscar E. Prospero García.

Martin Migliaro

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
martinmigliaro@yahoo.com

Aline Ostos Valverde

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
aline.ostos@gmail.com

Óscar E. Prospero García

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
opg@unam.mx

Referencias específicas

- Czoty, P. W. *et al.* (2017), "Effects of social reorganization on dopamine D2/D3 receptor availability and cocaine self-administration in male cynomolgus monkeys", *Psychopharmacology*, 234(18):2673-2682.
- Dunbar, R. I. M. (2009), "The social brain hypothesis and its implications for social evolution", *Annals of Human Biology*, 36(5):562-572.
- Dunn, E. C. (2019), "Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective, Longitudinal Study", *Biol Psychiatry*, 85(10):838-849.
- Finch, K. A. *et al.* (2013), "Subjective social status and substance use severity in a young adult sample", *Psychology of Addictive Behaviors*, 27(3):901-908.
- Franco, G. *et al.* (2021), "El cerebro social y místico en el paciente dependiente de sustancias", *Psicumex*, 11:1-31.
- Gee, D. G. *et al.* (2022), "Experimental evidence for a child-to-adolescent switch in human amygdala-pre-frontal cortex communication: A cross-sectional pilot study", *Dev Sci*, 26:e13238.
- Kennedy, D. P. y R. Adolphs (2012), "The social brain in psychiatric and neurological disorders", *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11):559-572.
- McGowan, P. O. (2009), "Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse", *Nat Neurosci*, 12(3):342-348.
- Prospero-García Ó. E. *et al.* (2021), "Fragility of reward vs antifragility of defense brain systems in drug dependence", *Soc Neurosci*, 16(2):145-152.

Carolina Gómez Aguilar, Ingrid Lara Espinosa, Ana Cecilia Sánchez Trujillo y Ángel Zarain Herzberg

Epigenética del cáncer

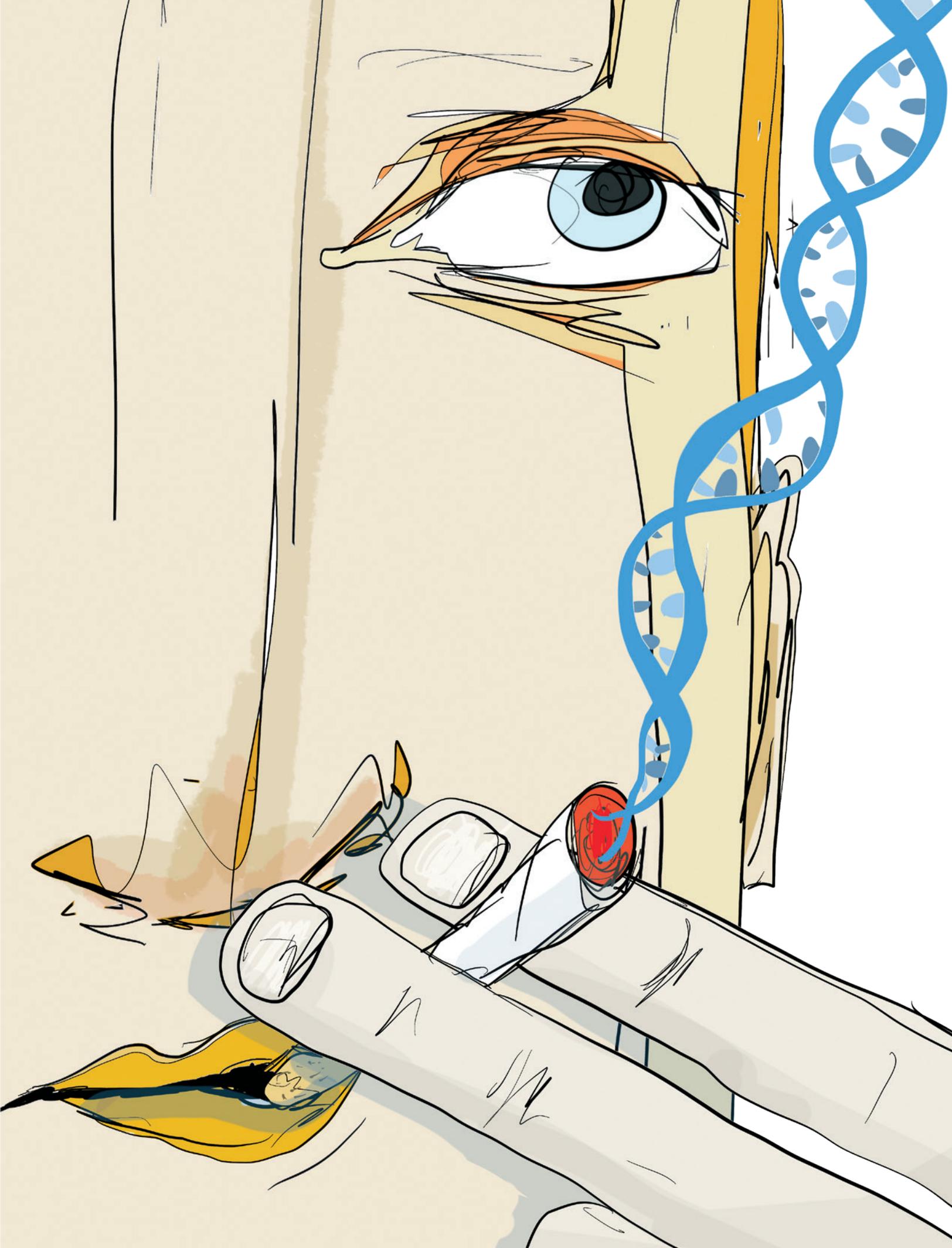
Las alteraciones epigenéticas pueden llevar a la expresión anormal de genes y promover la tumorigénesis. Éstas son influenciadas por factores intrínsecos y extrínsecos, los cuales afectan nuestro epigenoma. Sin embargo, estas modificaciones se caracterizan por una gran plasticidad, por lo que el uso de epifármacos se ha convertido en una estrategia prometedora en terapias contra el cáncer.

■ Remodelación epigenética en el desarrollo del cáncer

■ El término *cáncer* es muy amplio, pero en palabras básicas se define como el crecimiento descontrolado de células anormales capaces de invadir y destruir tejidos sanos. No obstante, esta enfermedad no es sencilla, por el contrario, hay más de cien diferentes tipos de cáncer, cada uno con respuestas, evoluciones, fenotipos, comportamientos y tratamientos distintos; pero, sobre todo, con orígenes diferentes. El cáncer es una enfermedad multifactorial y diversa, entre cuyas causas se encuentra la acumulación de mutaciones en genes relevantes para el crecimiento, movimiento y muerte celular. Muchas de estas mutaciones son influenciadas por el factor ambiental, por lo que la exposición a diferentes carcinógenos a lo largo de nuestra vida cotidiana aumenta el riesgo de desarrollar cáncer.

Hay que considerar un factor esencial en el cáncer: el impacto de las alteraciones epigenéticas. A diferencia de las mutaciones, las modificaciones epigenéticas no implican cambios en la secuencia del ADN, pero sí cambios en la función de los genes. Dos tipos de modificaciones epigenéticas, la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, actúan en conjunto con las alteraciones genéticas en la iniciación y desarrollo del cáncer y confieren a los tumores rasgos heterogéneos y plasticidad ante el medio.

Las alteraciones genéticas y epigenéticas llevan a la activación de genes involucrados en procesos que promueven la división celular y evitan la muerte celular programada (apoptosis), llamados oncogenes. Por el contrario, se dejan de expresar los genes conocidos como supresores de tumores que evitan el descontrol y desregulación de estos procesos. La interacción entre estos dos tipos de genes resulta en la aparición y progresión del cáncer.



Las alteraciones epigenéticas influyen en el estado del epigenoma mediante la regulación de la estructura de la cromatina a partir de diferentes mecanismos, como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, las enzimas que catalizan estos cambios y la regulación por los ARN no codificantes (véase la Figura 1). El escenario epigenómico en las células sanas sufre grandes cambios y alteraciones, pues las modificaciones epigenéticas tienen un efecto en la estructura y dinamismo a nivel local de la cromatina que afecta su accesibilidad y compactación.

Metilación del ADN en cáncer

La primera alteración epigenética identificada en cáncer fue la metilación del ADN, caracterizada por el silenciamiento de genes mediante la metilación

de las citocinas que preceden a guaninas (CpG), por medio de ADN metiltransferasas (DNMT). El epigenoma del cáncer tiene un patrón paradójico caracterizado por hipometilación en el genoma a nivel global, mientras que existe hipermetilación en promotores de genes específicos. Los niveles de hipometilación tienen un rol vital en la tumorigénesis: causan la expresión de genes que normalmente no se expresan (protooncogenes), secuencias de ADN que se mueven en los cromosomas (transposones), secuencias repetidas e intrones, lo que lleva a la inestabilidad genómica. Por otro lado, la hipermetilación puede producir el silenciamiento de genes supresores de tumores y de genes involucrados en la regulación de procesos celulares importantes para la progresión del cáncer, como reparación del ADN, ciclo celular, adhesión celular, proliferación o apoptosis (véase la Figura 1). Algu-

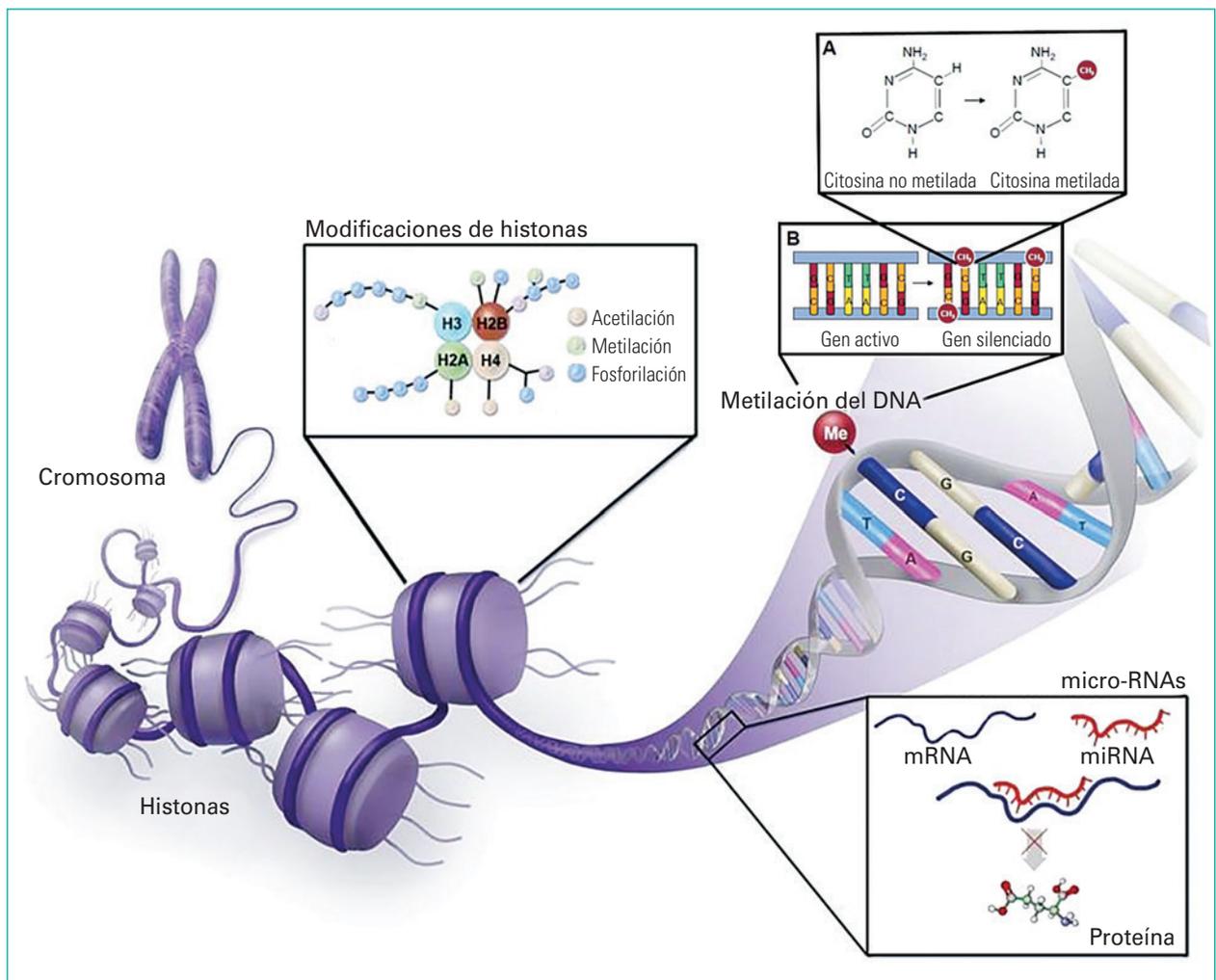


Figura 1. Mecanismos de regulación epigenética en el ADN y la cromatina. Creado con BioRender.

nos de los genes supresores de tumores silenciados por este patrón de metilación son *p16*, *MLH1* y *BRCA1*. Además, se ha observado que tres enzimas ADN metiltransferasas se encuentran comúnmente sobreexpresadas en tumores humanos. Se estima que estos cambios ocurren en etapas tempranas en el desarrollo del cáncer y podrían contribuir a su iniciación.

■ **Modificaciones postraduccionales de histonas y cáncer**

■ A diferencia de la metilación del ADN, las modificaciones químicas de las histonas pueden llevar tanto a la activación como a la represión génica. Existe una variedad de modificaciones que las histonas pueden tener en sus aminoácidos, que involucran la adición y remoción de diferentes grupos químicos (metilos, acetilos y fosfatos, entre otros), además de tener diferentes grados de metilación (mono-, di- y trimetilación). Por lo general se asocia la acetilación de histonas con la activación de la expresión de genes; el efecto de la metilación depende del aminoácido que se modifica, el grado de metilación y su posición en la histona (véase la Figura 1).

En cáncer, estas modificaciones se encuentran alteradas en conjunto con la metilación anormal del ADN o la desregulación de los ARN que no codifican para proteínas. Estos cambios tienden a ocurrir de

manera temprana y acumulativa en el desarrollo de tumores e incluso son marcadores de alto riesgo de recurrencia. De igual forma, hay patrones distintivos de expresión en las enzimas que modifican a las histonas. En algunos tipos de cáncer, como leucemias y sarcomas, se observan translocaciones cromosomales que involucran acetiltransferasas (HAT) y metiltransferasas (HMT) de histonas, lo que culmina en la formación de proteínas fusionadas; estas proteínas fusionadas contribuyen a alteraciones en los patrones de acetilación en cáncer en todo el epigenoma.

■ **Los ARN no codificantes**

■ Los genes para los ARN no codificantes constituyen 70% del genoma humano e incluyen los genes para los ARN de transferencia (tARN) y los ARN ribosomales (rARN) que tienen funciones estructurales, pero también los genes para los ARN con funciones reguladoras como los micro ARN (miR) y los ARN largos no codificantes (lncARN) (véase la Figura 2). De éstos, los miR de una sola hebra y ~20 nucleótidos son críticos reguladores de procesos celulares, como la transcripción génica, proliferación y apoptosis, entre otros procesos implicados en la tumorigénesis.

Existen oncomiR (miR-21, miR-155, miR-210, etc.) que normalmente se encuentran sobreexpresados en cáncer y confieren ventajas adaptativas a las

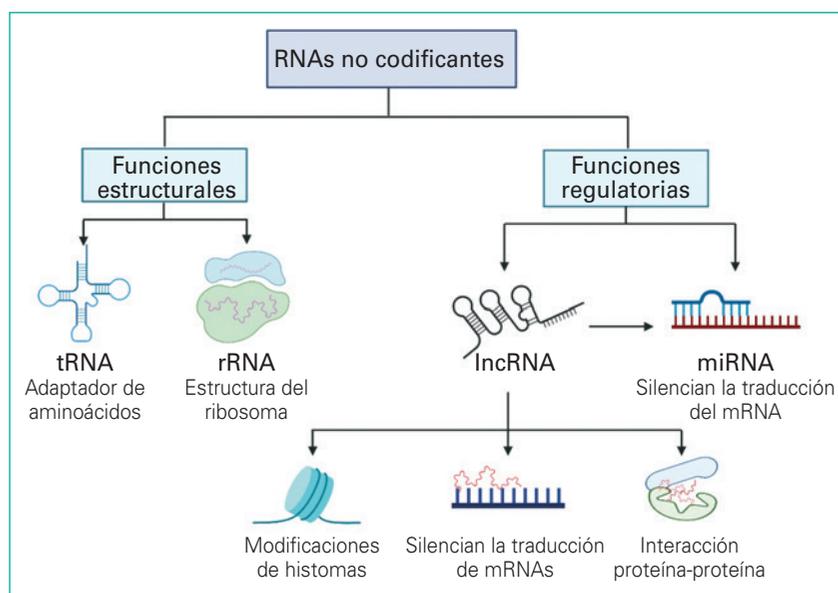


Figura 2. Clasificación de los diferentes tipos de ARN no codificantes. Creado con BioRender.

células cancerosas por su efecto en los genes supresores de tumores. Por otro lado, los miR con actividad supresora de tumores (por ejemplo, miR-34 y miR-200) confieren el efecto contrario. Algunos miR tienen roles paradójicos que actúan como oncomiR y como supresores de tumores.

Más de la mitad de los genes que codifican para miR se encuentran en regiones abundantes en CpG, por lo que son propensos a modificaciones epigenéticas. Estas interacciones entre diferentes mecanismos epigenéticos pueden actuar en conjunto o antagonizar la expresión génica en cáncer.

El entorno y su relación con la epigenética en cáncer

El bienestar y salud de los seres vivos no sólo están marcados por su genética, sino que otros factores influyen de manera notable, como la exposición a carcinógenos físicos y químicos, agentes infecciosos y un estilo de vida poco saludable. El medioambiente y el comportamiento humano tienen efectos en el fenotipo de las personas y son los principales causantes de modificaciones epigenéticas anormales. Los mecanismos epigenéticos funcionan como un registro de todos los factores a los que los seres vivos han estado expuestos, como los rayos UV, el estrés, los fármacos, las drogas, el alcohol y el tabaco. Asimismo, tienen un efecto generacional importante, ya que en la descendencia incrementan patologías como el cáncer (véase la Figura 3).

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer, no sólo para la persona que fuma, sino también para las que

están alrededor del humo de tabaco. Con más de 60 carcinógenos, su principal mecanismo es la formación de enlaces covalentes entre los diferentes carcinógenos y el ADN, el desarrollo de aductos de ADN y la alteración de la metilación. Dejar de fumar revierte ciertas marcas epigenéticas adquiridas a lo largo de los años de exposición y cuando se tiene un diagnóstico de cáncer reduce el riesgo de muerte.

Asimismo, el consumo excesivo de alcohol también está relacionado con efectos graves para la salud y el desarrollo de cáncer. A largo plazo provoca cambios epigenéticos asociados al cáncer por la hipometilación del ADN.

Por supuesto, es posible evitar algunas de estas exposiciones, pero otras son difíciles de eludir, sobre todo si se trata de los alimentos que comemos, el agua que bebemos o el aire que respiramos. Un ejemplo de esto es el arsénico, un tóxico ambiental al que los humanos pueden estar expuestos en diversos grados por medio del agua, aire, suelo y alimentos contaminados. Esta exposición se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de vejiga, piel, pulmón, hígado y riñón. La alteración de la expresión génica provocada por la exposición al arsénico da lugar a una hipometilación del ADN que se puede explicar porque tanto la metilación del arsénico como la metilación del ADN usan el mismo donador del grupo metilo: SAM (S-adenosil metionina) y, por lo tanto, una prolongada exposición al arsénico podría conducir a una insuficiencia de SAM y a una hipometilación del ADN.

El estilo de vida se entrelaza con los antecedentes genéticos y los factores ambientales; en este sentido,

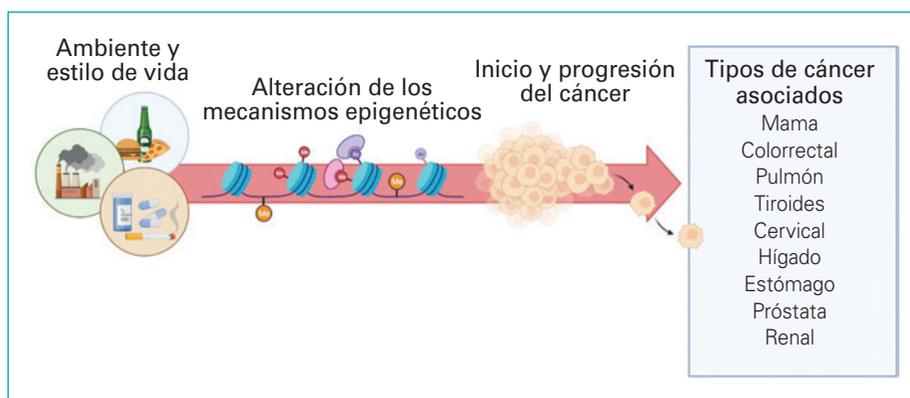


Figura 3. Factores ambientales que afectan la epigenética en cáncer. Creado con BioRender.



cabe resaltar la importancia de tener una buena alimentación. Varios fitoquímicos dietéticos naturales tienen objetivos epigenéticos en las células cancerosas. Por ejemplo, nutrientes como el ácido fólico, las vitaminas B y SAM son componentes clave de la vía del metabolismo de metilo; una dieta rica en este tipo de nutrientes puede alterar la expresión génica y afectar la disponibilidad de donantes de metilo, como el folato, la colina y la metionina.

Por otro lado, las dietas ricas en frutas y verduras contienen muchos antioxidantes naturales y pueden brindar protección contra el cáncer. Por ejemplo, entre los polifenoles más comunes se encuentran la epigallocatequina-3-galato (EGCG, presente en el té verde), la curcumina (en el curry) y el resveratrol (en las uvas), los cuales desempeñan un papel importante en la prevención del cáncer gracias a su capacidad de inhibir las DNMT y actuar como modificadores de histonas. También las isoflavonas como la genisteína (en las habas y soya) han demostrado propiedades anticancerígenas que en parte implican la metilación del ADN. El consumo de vegetales como coliflor, repollo, brócoli y col se asocia con un

menor riesgo de desarrollar cáncer debido a los fitoquímicos que reducen la actividad de las histona desacetilasas (HDAC) y aumentan la proteína supresora de tumores P21.

■ Tratamiento epigenético en cáncer

■ La epigenética ha desempeñado un papel central en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer, debido a la plasticidad y capacidad de reversión. Los fármacos usados en los tratamientos epigenéticos reciben el nombre de epifármacos y se pueden clasificar en cuatro grupos dependiendo del evento epigenético al que van dirigidos:

■ iDNMT (inhibidores de las ADN metiltransferasas): causan la pérdida de las marcas metiladas en el ADN durante el proceso de duplicación y, por lo tanto, la reactivación de genes supresores de tumores que estaban silenciados. Esto afecta las vías de señalización celular como la apoptosis, el ciclo celular y la regulación del sistema inmunológico. El compuesto 5'-azacitidina (Vidaza), por

ejemplo, es un fármaco inhibidor de la metilación aprobado para el tratamiento contra la leucemia por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos de América.

- iHDAC (inhibidores de desacetilasas de histonas): remueven las marcas de acetilación en los extremos de las histonas; esto tiene como consecuencia la represión de oncogenes y la reactivación de genes supresores de tumores que fueron silenciados anormalmente. El Vorinostat y la Romidepsina son iHDAC aprobados por la FDA para el tratamiento en pacientes con linfoma cutáneo de células T y periféricos.
- iBET (inhibidores de proteínas con bromo dominio y motivo extraterminal): las proteínas BET son proteínas lectoras que reconocen al aminoácido lisina acetilado. La unión de las proteínas BET es muy importante durante la división celular para copiar con alta fidelidad las marcas de histonas

durante la duplicación del ADN. Los inhibidores de las proteínas BET se unen reversiblemente a estas proteínas y afectan la interacción histona-BET. El iBET más estudiado es JQ1, cuyo mecanismo de acción radica en bloquear de forma selectiva la unión entre las histonas acetiladas y las proteínas BRD2, 3 y 4; de esta manera, disminuye la expresión del gen *c-Myc*, el cual se encuentra sobreexpresado en diferentes tipos de cáncer.

- ncARN (ARN no codificantes): distintos tipos de ncARN se usan como biomarcadores para varios tipos de cáncer debido al cambio anormal de sus niveles basales. Los micro ARN (miR), ARN de interferencia (siARN) y los ARN largos no codificantes (lncARN) son algunos ejemplos que tienen una expresión aberrante en células cancerosas, por lo que son excelentes marcadores epigenéticos y posibles blancos terapéuticos. Una estrategia en investigación es el uso de miARN-34, iden-

Tabla 1. Ejemplos de reposicionamiento de fármacos con posible actividad como tratamiento complementario para el cáncer.

Fármaco	Tratamiento original aprobado	Blanco epigenético	Uso potencial en cáncer
Mitramicina A	Antibiótico tipo quinona.	iDNMT1	Líneas celulares de cáncer de pulmón.
Procainamida	Arritmia cardíaca.	iDNMT1	Cáncer de próstata, vejiga y mama.
Procaína	Anestésico local.	iDNMT1 y iDNMT3	Cáncer de mama, gástrico, pulmón y carcinoma hepatocelular.
Artemisina	Contra la enfermedad malaria. Es extraída de la planta <i>Artemisia annua</i> .	iHDAC1, 2 y 6	Cáncer de mama.
Carbamazepina	Fármaco anticonvulsivo, para el control de crisis epilépticas. También es usado como antidepresivo y para el trastorno bipolar.	iHDAC 3, 6 y 7	Cáncer de mama y de hígado.
Butirato de sodio	Es una cadena corta de ácidos grasos con propiedades antiinflamatorias.	iHDAC1	Tumores sólidos de cáncer de mama, cáncer gástrico y de próstata.
Tricostatina A (TSA)	Antibiótico, antifúngico.	iHDAC1	Células de cáncer de mama, colon y próstata.
Resveratrol	Es un fitoestrógeno producido por las plantas en respuesta a estrés. Muy abundante en uvas y moras.	Se ha propuesto que inhibe la actividad de las HDAC y DNMT.	Células de cáncer de mama triple negativo y de tiroides.
Ivermectina	Antiparasitario.	Bloquea la interacción proteica PAH2-SID que forma parte del complejo regulador de la transcripción SIN3A, el cual se encuentra desregulado en cáncer de mama.	Células de cáncer de mama.

tificado como un supresor tumoral en cáncer de próstata, cáncer de pulmón y leucemia linfocítica aguda. En ciertos tumores, algunos lncARN disminuyen en su expresión; por ejemplo, los niveles de lncARN-PCA3 en la orina se correlacionan con el grado de severidad del cáncer de próstata.

Otra estrategia de tratamiento epigenético para el cáncer es el reposicionamiento terapéutico de fármacos. Esto se refiere al uso de fármacos existentes para combatir padecimientos diferentes para los cuales fueron creados. Existen varios ejemplos de reposicionamiento de fármacos en cáncer (véase la Tabla 1). El uso de epifármacos solos o en combinación con quimioterapia o inmunoterapia ha mostrado resultados benéficos al potenciar el aumento de los efectos antitumorales; sin embargo, muchos de estos tratamientos aún no están aprobados para consumo humano y se encuentran en fases de estudio.

Carolina Gómez Aguilar

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
carolinaaguilar5@hotmail.com

Ingrid Lara Espinosa

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
ilelaresp24@gmail.com

Ana Cecilia Sánchez Trujillo

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
ana.190298@gmail.com

Ángel Zarain Herzberg

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
zarain@unam.mx

Referencias específicas

- Lu, Y. *et al.* (2020), "Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy", *Mol Cancer*, 19(79):6-16.
- Moreira-Silva, F. *et al.* (2020), "Repurposing Old Drugs into New Epigenetic Inhibitors: Promising Candidates for Cancer Treatment?", *Pharmaceutics*, 12(5): 410-426.
- Pérez, R. F. *et al.* (2019), "Epigenetics and Lifestyle: The Impact of Stress, Diet and Social Habits on Tissue Homeostasis", *Epigenetics and Regeneration*, 11:461-489.
- Prospero-García Ó. E. *et al.* (2021), "Fragility of reward vs antifragility of defense brain systems in drug dependence", *Soc Neurosci*, 16(2):145-152.
- Shankar, E. *et al.* (2016), "Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges", *Seminars in Cancer Biology*, 40-41:82-99.
- Sharma, S. *et al.* (2010), "Epigenetics in cancer", *Carcinogenesis*, 31(1):27-36.
- Tiffon, C. (2018), "El impacto de la nutrición y la epigenética ambiental en la salud y las enfermedades humanas", *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 19(11):3425.

Luis Miguel Gutiérrez Robledo, Juan Carlos Gómez Verjan y Nadia Alejandra Rivero Segura

Envejecimiento: ¿cómo los errores del pasado influyen sobre nuestro futuro biológico?

Primero hacemos una breve reseña sobre la investigación en torno a los cambios epigenéticos durante el envejecimiento y las enfermedades más comunes asociadas. Posteriormente describimos los relojes epigenéticos y su aplicación en estudios clínicos. Por último, discutimos una de las interrogantes más recurrentes en el área: ¿se pueden revertir los cambios relacionados con el envejecimiento?

Envejecimiento y salud

En los últimos años, y a pesar de la pandemia de COVID-19, en todo el mundo se ha visto que las personas viven más tiempo. La mayor parte de la población mundial tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años, gracias a los desarrollos científicos, tecnológicos, educativos y sociales. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en 2030 una de cada seis personas tendrá 60 años o más, y en 2050 esa cifra será una de cada cuatro personas (OMS, 2021). Además, se prevé que se triplique el número de habitantes con 80 años o más entre 2020 y 2050, hasta alcanzar 426 millones. En México, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (Inegi), se estima que en 2030 la población mayor de 60 años será de más de 20 millones, y en 2050 esta población constituirá 27.7% del total. Esto significa un reto tanto para el sistema de salud como para el sector socioeconómico, ya que las necesidades en dicha etapa de la vida no son las mismas, principalmente debido a las llamadas enfermedades asociadas al envejecimiento, entre las que destacan las enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer y demencias), metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, hipertensión), cardiovasculares (eventos cerebrovasculares, infartos, arritmias), sarcopenia, osteoartritis, pérdida de audición, problemas de visión (cataratas, errores de refracción), dolor generalizado (sobre todo en espalda y cuello), neumopatías obstructivas crónicas y depresión.



■ **¿Qué es el envejecimiento?**

■ El envejecimiento se define como un proceso biológico normal e irreversible, multifactorial y complejo, caracterizado por la pérdida del funcionamiento y capacidad de reparación del daño en los organismos vivos, desde el nivel molecular y celular hasta lo sistémico. En conjunto, el envejecimiento conduce a que el organismo disminuya su **resiliencia biológica** y sea más vulnerable a desarrollar enfermedades. Sin embargo, es importante mencionar que la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), publicada en 2020 por la OMS, define al propio envejecimiento como una enfermedad y asignó el código XT9T para enfermedades “relacionadas con la edad”. Asimismo, se ha intentado caracterizar el proceso del envejecimiento en los denominados Pilares Biológicos del Envejecimiento (véase la Tabla 1), de entre los cuales nos enfocaremos en uno de los más interesantes: el de las alteraciones epigenéticas que son altamente dinámicas y pueden ir cambiando a lo largo de la vida.

Resiliencia biológica

Capacidad de un ecosistema o de un organismo para regresar a la estabilidad al sufrir una alteración.

Gerontología

Estudio del envejecimiento, la vejez y el adulto mayor bajo la perspectiva biológica, psicológica y social.

Edad biológica vs. edad cronológica

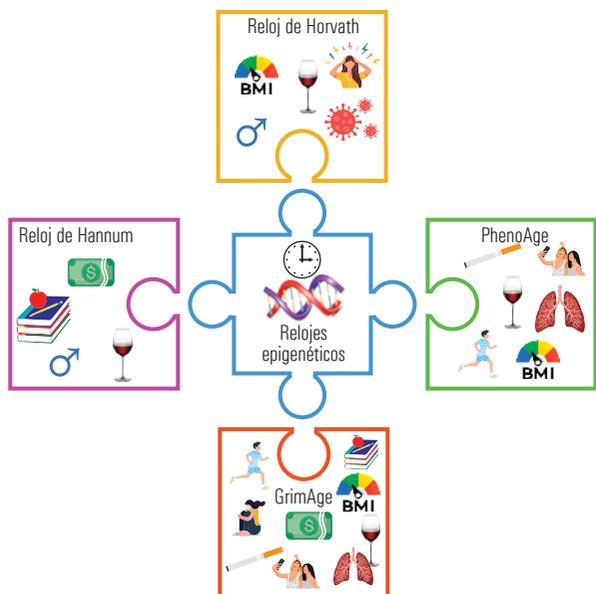
La edad cronológica es la que medimos y celebramos año con año y se define como el tiempo que ha pasado desde que nacimos; sin embargo, esta medida no nos permite conocer cómo están funcionando los pilares biológicos del envejecimiento. Cuántas veces no hemos escuchado: “Tienen la misma edad, pero uno se ve más acabado”. En este sentido, la investigación en **gerontología** se ha enfocado a analizar cómo medir la edad con diferentes herramientas de biología molecular y biomarcadores.

Los llamados relojes biológicos permiten tener un estimado de edad asociada a los distintos mecanismos moleculares del envejecimiento fisiológico y su desgaste en el tiempo (Horvath y Raj, 2018). A la fecha conocemos alrededor de cien relojes biológicos, por ejemplo:

- edad epigenética (relojes de Hannum, Horvath, GrimAge, PhenoAge)

Tabla 1. Pilares biológicos del envejecimiento (López-Otín y cols., 2013)

Pilar	Descripción
Inestabilidad genómica	Tasa de mutación espontánea elevada en las células.
Desgaste de los telómeros	Los telómeros son los extremos de los cromosomas y permiten que las células se dividan sin alterar su información genética; pero esta capacidad es finita: a medida que las células se dividen, se van gastando estas capas protectoras hasta que llegan a una longitud “críticamente” corta.
Pérdida de la proteostasis	Incapacidad de eliminar las proteínas defectuosas que, como resultado, se acumulan y pueden causar enfermedades asociadas con la edad.
Senescencia celular	Caracterizada por la detención de la proliferación de células como respuesta a algún tipo de daño. Debido a que las células senescentes, funcionalmente afectadas, se acumulan, sus fenotipos secretores provocan afectaciones en el entorno tisular local.
Disfunción mitocondrial	Caracterizada por una pérdida de eficiencia en la cadena de transporte de electrones y reducciones en la síntesis de moléculas de alta energía, como el ATP.
Alteraciones epigenéticas	A medida que envejecemos, la regulación fina en el perfil de metilación global del genoma se va modificando y perdiendo.
Inflamación asociada a la edad	La fuente de esta inflamación crónica es atribuida a la activación de las células inmunes con el paso del tiempo.
Desgaste de células madre	Se refiere a una disminución del número de células madre y la capacidad de renovación. Sin poblaciones estables de células madre en proliferación, los tejidos y órganos pierden la capacidad de recuperarse del daño y comienzan a fallar.
Pérdida de la comunicación entre células	La señalización neuroinmunoendocrina tiende a desregularse en el envejecimiento al incrementarse las reacciones inflamatorias, disminuir la inmunovigilancia contra los patógenos y las células premalignas, y cambiar la composición del ambiente extracelular.
Desregulación de la señal nutricional	Las actividades metabólicas pueden generar estrés en nuestras células. Demasiada actividad y cambios en la disponibilidad y composición de nutrientes hacen que las células envejezcan más rápido.



- edad transcriptómica (referida a la expresión genética)
- miRNAge (referida a la edad calculada con la expresión de algunos micro ARN)
- iAge (referida a un perfil inflamatorio de citoquinas)
- glycanage (referida a un cierto tipo de azúcares que están en la superficie de las células)
- photo-age (un predictor de edad desarrollado con imágenes de alta resolución de la córnea)
- índice de fragilidad (que incluye variables clínicas antropométricas y de desempeño físico para tener una idea del riesgo de incapacidad y mortalidad)

■ Epigenética y envejecimiento

■ La epigenética es considerada una interfase dinámica que media la relación entre el genoma y el ambiente que rodea a los organismos vivos y se refiere a la modulación de la expresión genética sin que modifique nuestro genoma. Los llamados cambios epigenéticos incluyen la **metilación del ADN**, modificación de histonas, variantes de histonas, estructura espacial del núcleo e interacciones de múltiples ARN que no codifican para proteínas. Muchos de los cambios epigenéticos pueden ser reversibles y modificables, por lo tanto, la identificación de los mecanismos que los inducen y transforman permite

tener una noción más clara de las causas detrás de diversas patologías.

Entre los mecanismos epigenéticos asociados al envejecimiento que más se han estudiado –por la tecnología disponible y su reproducibilidad– están los cambios asociados a la metilación del ADN. Este proceso consiste en la adición enzimática de un grupo metilo en la posición 5' de citosinas que preceden a guaninas, dinucleótidos conocidos como CpG. La presencia de esta marca produce un cambio conformacional en la doble cadena del ADN. La metilación es capaz de modular la expresión de un gen y existe una correlación inversa entre los niveles de metilación del ADN y la expresión de los genes.

A medida que envejecemos, la regulación fina en el perfil de metilación global del genoma se va alterando y perdiendo. Esto afecta el funcionamiento celular normal y se ha asociado a diversas enfermedades relacionadas con la edad, como cáncer, diabetes, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas o alteraciones inmunológicas e inflamatorias. En estudios computacionales de ADN se ha visto que existen determinadas regiones enriquecidas en CpG, conocidas como islas CpG, que aparecen preferentemente en áreas cercanas a los promotores génicos y están altamente asociadas a cambios del ambiente y relacionadas con la edad. Estas regiones conforman uno de los temas de estudio epigenético más amplios de los últimos años.

■ ¿Qué son los relojes epigenéticos?

■ No hay un método único para medir la edad biológica, sino que se han desarrollado múltiples técnicas con distintas herramientas. Entre estas últimas destacan las que implementan tecnología de metilación del ADN, es decir que correlacionan, con diversas metodologías estadísticas, el estado de metilación del ADN (en particular las regiones CpG) con la mortalidad y con el tiempo. Entre los primeros relojes conocidos está el de Hannum, que utiliza 71 CpG y fue desarrollado en sangre; asimismo, el de Horvath se desarrolló con datos de múltiples tejidos y utiliza 353 CpG. Estos relojes han sido útiles para

Metilación del ADN

En el genoma de los vertebrados, la única modificación epigenética en la molécula del ADN se produce por la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina.

calcular la aceleración biológica de la edad ante diferentes estímulos medioambientales.

En la actualidad hay nuevos relojes epigenéticos que incluyen entre sus algoritmos diferentes variables clínicas, como el llamado PhenoAge, que estima la edad fenotípica multifactorial compuesta por una decena de medidas que incluyen la edad cronológica, el porcentaje de linfocitos y los niveles de albúmina y glucosa; de esta manera, puede capturar diversos resultados relacionados con la edad (por ejemplo, mortalidad y función física). Por otro lado, el GrimAge utiliza datos como la edad cronológica, el sexo, el tabaquismo y varios estimadores de proteínas plasmáticas para predecir morbilidad, mortalidad, cambios relacionados con la edad en la composición de las células sanguíneas y algunas enfermedades. La aceleración de la edad biológica GrimAge se ha asociado a diferentes factores, como el declive cognitivo o algunas enfermedades neurodegenerativas.

Otros relojes biológicos para estimar la edad usan datos de la metilación del ADN, por ejemplo, el

DNA_mTL se asocia con el tamaño de los telómeros, mientras que el predictor de mortalidad de Zhang proporciona una medida más ajustada para asociar los patrones de metilación con diversas patologías. Es muy importante señalar que cada uno de estos relojes epigenéticos se ve influenciado por diversos factores, como el sexo asignado al nacer, el índice de masa corporal, el estilo de vida (consumo de alcohol y tabaco, práctica de actividad física), la exposición a enfermedades infecciosas, la escolaridad y el padecimiento de diversas enfermedades, por lo que en algunos casos se ha considerado que posiblemente se puedan realizar intervenciones para desacelerar nuestra edad biológica.

¿Las enfermedades y síndromes geriátricos más comunes afectan la edad epigenética?

El envejecimiento predispone al organismo a un estado de vulnerabilidad ante la aparición de enfermedades como cáncer, demencia, diabetes y patología cardiovascular, entre otras. La metilación del



Tabla 2. Efectos de las enfermedades y síndromes asociados al envejecimiento sobre la edad epigenética

Enfermedad/síndrome	Efecto reportado
Diabetes	La diabetes mellitus tipo 2 induce alteraciones en la metilación del ADN de varios tejidos, como sangre, hígado, páncreas, músculo esquelético y tejido adiposo. Los genes que se han encontrado hipermetilados y reducen su expresión en esta condición son INS, PDX1, PPARGC1A y GL1R, así como otros genes involucrados en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, de tal manera que la edad epigenética se acelera de un modo significativo.
Enfermedades neurodegenerativas	La aceleración de la edad epigenética se asocia con biomarcadores neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), como placas neuríticas, placas difusas y carga amiloide. El declive cognitivo y la aceleración de la edad epigenética en la EA se debe en parte a alteraciones epigenéticas sobre los genes BDNF, ADAM10, APOEe4 y APOEe3. Por otra parte, la aceleración de la edad epigenética en la enfermedad de Parkinson se asocia con el incremento de granulocitos, un tipo de glóbulos en células del sistema inmune que se liberan durante infecciones, alergias y el asma.
Enfermedad cardiovascular	Los principales determinantes de la salud cardiovascular de un individuo, asociada a un rango amplio de condiciones que afectan al corazón y las arterias, son la edad, su estilo de vida, la obesidad y la presión arterial. En adultos mayores se ha encontrado una asociación entre el incremento de la hidroximetilación del ADN en células de la sangre con un aumento en la incidencia y grado de aterosclerosis coronaria.
COVID-19	Previamente se había reportado que la edad epigenética podría alterarse por infecciones virales. En pacientes con COVID-19 se encontró que los relojes epigenéticos de Horvath, Hannum, skinHorvath y GrimAge se encontraban significativamente acelerados en comparación con individuos sin COVID-19. Además, se demostró que la aceleración en la edad epigenética se asociaba directamente con el riesgo de padecer COVID-19 severo.
Cáncer	El aumento de un año en la aceleración de la edad epigenética se asocia con un mayor riesgo de cáncer y mortalidad.
Obesidad	El aumento del índice de masa corporal y el síndrome metabólico se asocian con un incremento en la aceleración de la edad epigenética en adultos.
Depresión	La edad biológica, calculada por el reloj epigenético de Hannum, en tejidos como sangre y cerebro es mayor que la edad cronológica.
Fragilidad	Existe una asociación positiva entre la metilación del ADN y las mediciones integrales de la fragilidad de forma independiente a la edad y el sexo de los individuos.

ADN puede funcionar como un biomarcador para determinar la edad biológica de un organismo en cualquier etapa de su vida, incluso en condiciones de enfermedad, por lo que estos relojes también se proponen como predictores de la esperanza de vida y la mortalidad. En la Tabla 2 se enlistan las principales enfermedades asociadas al envejecimiento y su efecto sobre los relojes biológicos.

De manera general, la aceleración de la llamada edad epigenética, calculada por los relojes enlistados, es sumamente sensible a los cambios en nuestro organismo, que van desde el aumento del índice de masa corporal o la activación del sistema inmune hasta la exposición a infecciones virales, por lo que se sugiere que el tipo de estilo de vida que llevamos influye de manera directa en la edad epigenética.

 **¿Se puede revertir la edad biológica y, por lo tanto, los efectos del envejecimiento?**

■ Considerar todos los avances y descubrimientos científicos y tecnológicos en el campo de la gerontología nos conduce a preguntarnos sobre la posibilidad de intervenir de forma positiva en el proceso de envejecimiento. Si bien no es posible evitarlo, podemos revertirlo o por lo menos desacelerar la velocidad con que ocurre.

En este sentido, un grupo de científicos en Estados Unidos de América y Canadá estudió una intervención multimodal de ocho semanas que incluía llevar una dieta balanceada, consumir suplementos alimenticios, prebióticos y probióticos, hacer una rutina de ejercicio de intensidad moderada durante 30 minutos por lo menos cinco días a la semana, así como dormir por lo menos siete horas al día y reali-

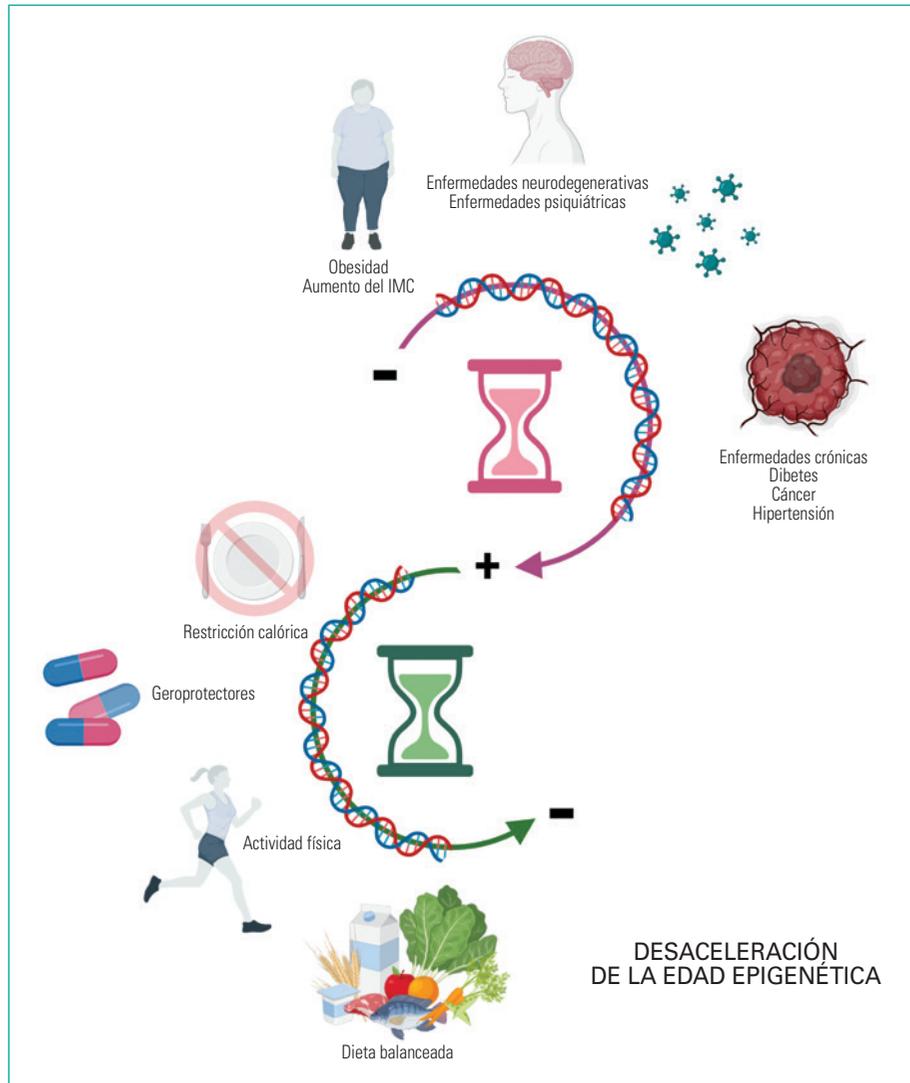


Figura 1. Intervenciones para intentar revertir el envejecimiento.

zar ejercicios para el manejo del estrés dos veces al día. De acuerdo con los resultados, la intervención se asociaba con una disminución de la edad biológica (medida con el reloj epigenético de Horvath) de 3.23 años en comparación con un grupo control. De manera interesante, algunos biomarcadores en sangre, como los triglicéridos, relacionados con el riesgo cardiovascular, y el 5-metiltetrahidrofolato, asociado a la metilación del ADN, resultaron alterados de manera favorable (Fitzgerald, 2021).

Por otro lado, se demostró que la dieta por sí sola induce cambios epigenéticos que pueden afectar la aceleración de la edad biológica cuantificada con el reloj epigenético de Hannum; en este sentido, la ingesta de pescado y aves se encuentra inversamente

asociada con una mayor aceleración del reloj epigenético. Otro estudio realizado en individuos con diabetes mellitus tipo 2 que consumen metformina demostró que este fármaco retrasaba la edad epigenética 2.77 años, en comparación con los controles (individuos con diabetes sin tratamiento). Asimismo, una intervención interesante en cuanto a la disminución de la edad biológica determinada por cambios epigenéticos se refiere a la restricción calórica (diaria o intermitente), que se asocia de forma directa con un aumento en la salud y expectativa de vida de los organismos vivos. Es necesario mencionar que la mayoría de estos estudios se ha realizado en roedores, ya que este tipo de intervenciones son difíciles de aplicar a largo plazo en humanos.

Por último, en años recientes se ha popularizado el descubrimiento de compuestos capaces de retrasar el envejecimiento e incrementar la expectativa de vida en modelos experimentales de laboratorio: los llamados geroprotectores. A la fecha se reconocen más de 200 compuestos con efecto geroprotector,¹ sin embargo, aún no se encuentran disponibles en el mercado, por motivos que van desde la falta de un concepto unificado sobre los mecanismos de envejecimiento hasta el poco interés por parte de las farmacéuticas. Es importante considerar que, aunque se han hecho esfuerzos por encontrar intervenciones eficientes para prevenir la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento, y con

ello mantener la calidad de vida, es necesario continuar investigando al respecto.

Luis Miguel Gutiérrez Robledo

Instituto Nacional de Geriátría.

lmgutierrez@inger.gob.mx

Juan Carlos Gómez Verjan

Instituto Nacional de Geriátría.

jverjan@inger.gob.mx

Nadia Alejandra Rivero Segura

Instituto Nacional de Geriátría.

nrivero@inger.gob.mx

Referencias específicas

Fitzgerald, K. N. *et al.* (2021), “Potential reversal of epigenetic age using a diet and lifestyle intervention: a pilot randomized clinical trial”, *Ageing*, 13: 9419-9432.

Horvath, S. y K. Raj (2018), “DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing”, *Nat. Rev. Genet.*, 19:371-384.

López-Otín, C. *et al.* (2013), “The hallmarks of aging”, *Cell*, 153:1194-1217.

OMS (2021), “Envejecimiento y salud”, *Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>, consultado el 20 de agosto de 2022.

¹ Véase la base de datos geroprotectors.org.

Humberto Nicolini y Nuria Lanzagorta



Epigenética de la salud mental

Presentamos los principales hallazgos en el campo de la epigenética y las enfermedades mentales. Dos metodologías resaltan por su frecuencia: el tamizaje del epigenoma y el cálculo de la edad epigenética. Las repercusiones de efectos medioambientales como el estrés, los eventos traumáticos de la vida o las sustancias adictivas en el epigenoma hacen que sea un área de estudio de gran interés.

Enfermedades psiquiátricas y consumo de sustancias

Las enfermedades psiquiátricas provocan un gran desgaste físico, económico y social no sólo en las personas afectadas, sino también en sus cuidadores y familiares, así como en el sistema de salud. Se estima que, entre las más comunes, la depresión y la ansiedad, de manera conjunta, son responsables de al menos 8% de los años vividos con alguna discapacidad.

La asociación entre pacientes con patología psiquiátrica y el uso de sustancias es alta. El efecto se ve reflejado de manera directa en el sistema nervioso del organismo y es secundario al deterioro biopsicosocial progresivo, con el empobrecimiento de sus motivaciones e intereses, el abandono temprano de actividades académicas, deportivas y laborales, la pérdida de contactos sociales, junto con una mayor incidencia de accidentes y traumatismos que afectan de manera directa la calidad de vida. En parte, la mortalidad observada en estos pacientes puede relacionarse con dicho consumo: morirán 25 años antes que la población general y las cuatro causas de muerte principales relacionadas son: sobredosis, suicidio, accidentes y complicaciones en la salud.

■ Genes, conducta y ambiente

■ El campo de la epigenética ha mostrado que la exposición a diversos factores del ambiente puede conducir a cambios en la expresión genética que no están relacionados con la secuencia del ADN. Esta característica de adaptación permite al organismo prepararse ante varias circunstancias del entorno, como los factores



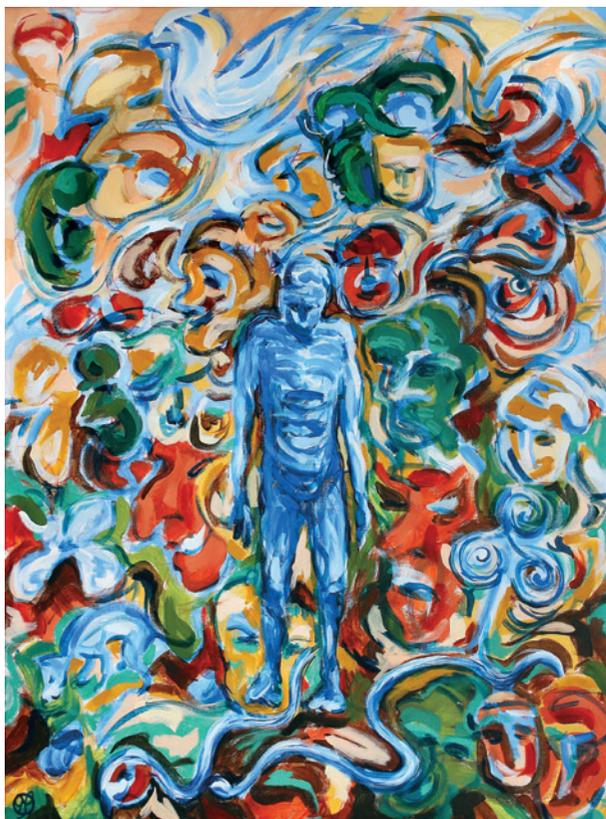
psicosociales, y de esta manera se pueden entender mejor las interacciones entre los genes y la conducta.

El estudio de varios cambios epigenéticos en múltiples patologías psiquiátricas ha producido resultados muy interesantes que señalan diferencias entre casos y controles, incluida una mayor edad epigenética. Además, los resultados más destacados en este campo de investigación han determinado que los psicofármacos afectan los procesos epigenéticos y que los eventos de vida traumáticos pueden dejar huellas epigenéticas.

Hallazgos epigenéticos en algunas enfermedades mentales

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno severo del funcionamiento cerebral causado por una interacción compleja de vulnerabilidad genética y exposición a ciertos factores medioambientales. En este contexto de interacción de los genes y el ambiente, los estudios de la epigenética han sido muy importantes porque



han podido asociar las modificaciones epigenéticas en genes específicos (factor neurotrófico derivado del cerebro, receptor D4 a dopamina, enzima COMT) con la presencia de eventos traumáticos y estresores a lo largo de la vida de los pacientes. Con estas metodologías se han explorado muestras limitadas bajo hipótesis en genes específicos que han dado resultados interesantes, pero es deseable ver el resultado de métodos más poderosos capaces de explorar zonas más amplias del genoma para conocer los efectos a nivel de sistemas o vías más complejas. En este sentido, los pasos siguientes consisten en explorar las diferencias en todo el epigenoma a nivel de metilación, ya sea a partir de sangre periférica o en tejido cerebral, así como implementar algoritmos basados en aprendizaje de máquinas que permitan un mayor poder de análisis. De hecho, los resultados de este tipo de estudios han señalado que existen diferencias epigenéticas entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos.

Autismo

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de patologías complejas del neurodesarrollo que, de igual manera que otros padecimientos psiquiátricos, tienen componentes ambientales y genéticos (Nicolini y cols., 2018). En individuos con diagnóstico de TEA se han identificado diversas alteraciones en cuanto a los perfiles de metilación que se han ligado a su patología. El estudio de muestras postmortem ha sido muy limitado, ya que el acceso a estas muestras es difícil; sin embargo, los estudios en tejido periférico probablemente no estén tan distantes de lo que pueda ocurrir en el sistema nervioso central. Nuestro grupo evaluó la interacción del género en el TEA y encontró que había diferencias de metilación sobre la región 5'UTR del gen *ZFP57*. Éste es uno de los primeros estudios realizados en población no caucásica (Aspra y cols., 2022).

Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria son padecimientos severos que muestran como característica principal alteraciones importantes en la forma de comer que acaban por disparar problemas en la salud

general, la calidad y el estilo de vida de las personas. Estos padecimientos tienen una edad de inicio temprana y un fuerte componente hereditario, además de causas ambientales. La modulación epigenética se ha demostrado a partir de la identificación de la hipo o hipermetilación en varios genes en pacientes con bulimia o trastornos de conducta alimentaria (Bulik y cols., 2015).

Adicciones

En cuanto a los problemas del uso de sustancias adictivas, se sabe que esta conducta es una enfermedad neuropsiquiátrica crónica, que la recaída es frecuente y que ocurre en algunas, pero no en todas las personas que se exponen a sustancias adictivas. Se han detectado diferentes firmas epigenéticas en las regiones del cerebro que están directamente vinculadas a los circuitos de la recompensa adictiva. Asimismo, se han identificado importantes factores medioambientales y fármacos de abuso que afectan la expresión y la actividad de la maquinaria epigenética, los cuales dan como resultado cambios en los patrones de metilación y expresión de genes en las personas adictas.

Depresión y trauma temprano

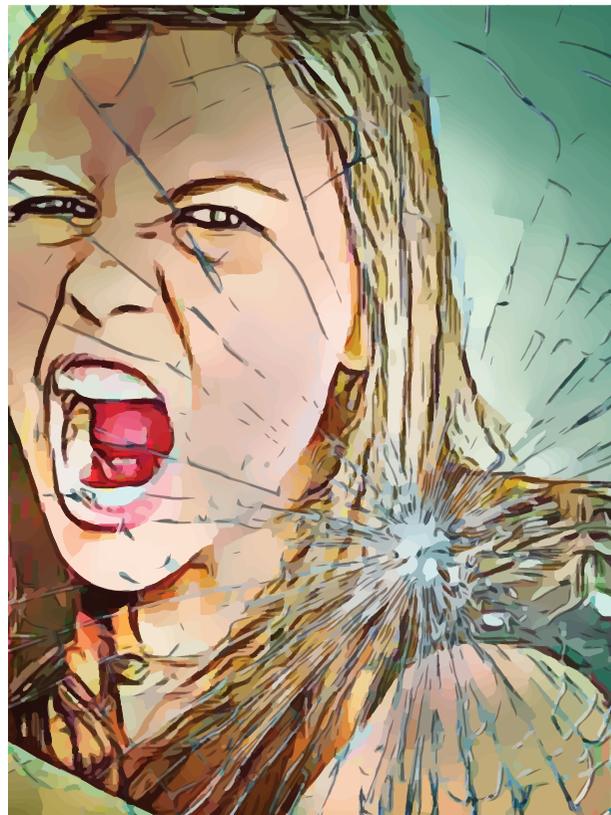
La depresión es uno de los padecimientos más frecuentes en la salud mental y se ha estimado que será una de las causas más importantes de discapacidad para el año 2030. El uso del tejido postmortem para estudiar la metilación es una alternativa; no obstante, obtener una muestra lo suficientemente grande implica un reto importante. Para estudiar la epigenética a gran escala en los trastornos psiquiátricos como la depresión y el trastorno bipolar una buena alternativa es usar tejido periférico como la sangre. Diversos estudios han hecho tamizajes del epigenoma en pacientes con depresión y detectaron varios sitios diferencialmente metilados, la mayoría de vías que señalan a genes expresados en el cerebro. Se ha postulado que la metilación del ADN es uno de los mecanismos por los que traumas emocionales que han ocurrido a edades tempranas puedan quedar “marcados” dentro del genoma. Esto explica cómo el estrés se vuelve tóxico y dañino, lo que afecta el aprendizaje, la conducta y la salud a lo largo de la vida.

Conducta suicida

El suicidio es una de las causas frecuentes de muerte en el mundo y un problema de salud pública que ha venido creciendo con el paso de los años. Las causas de la conducta suicida son múltiples, pero una de las hipótesis importantes señala la interacción en un ambiente adverso y los genes de vulnerabilidad. Las investigaciones epigenéticas han encontrado vías biológicas involucradas en la conducta suicida y se han ido incrementando los estudios que examinan directamente el cerebro de personas que han fallecido por suicidio (Cabrera-Mendoza y cols., 2020). Sin embargo, el fenotipo es altamente complejo y se requieren analizar muchas zonas del cerebro, y tal vez hasta por subtipo celular, para entender adecuadamente la neurobiología y la epigenética de la conducta suicida.

Trastornos mentales y reloj epigenético

 El proceso de envejecimiento biológico es complejo, con múltiples factores involucrados: genéticos, epigenéticos y del estilo de vida. Hay personas con



la misma edad cronológica que presentan características biológicas dispares asociadas con el envejecimiento y que son susceptibles a un mayor número de enfermedades clínicas comunes, incluidas las psiquiátricas.

Recientemente se han propuesto varias estrategias para estimar la edad biológica; entre los biomarcadores de la edad más prometedores se encuentran la metilación del ADN (lo cual llevó al desarrollo de relojes epigenéticos) y la longitud de los telómeros (estudiada en el envejecimiento). Ambos se han asociado con enfermedades relacionadas con la edad y trastornos mentales. En general, los trastornos mentales pueden ser caracterizados por presentar un envejecimiento epigenético acelerado que llega a contribuir al aumento de la enfermedad y la mortalidad (Martínez-Magaña y cols., 2021).

Aplicación de los relojes biológicos en la clínica

Se ha visto que los mecanismos epigenéticos responden a un estrés ambiental prolongado o extremo, como un trauma psicológico. La edad epigenética, por ejemplo, es significativamente mayor en pacientes expuestos a traumatismo por estrés postraumático. También se ha encontrado que el envejecimiento epigenético difiere en sangre y tejido de hígado y cerebro en individuos con dependencia a alcohol o consumidores de heroína.

Después de los 65 años, el riesgo de desarrollar una forma neurodegenerativa de demencia, como el Alzheimer, se duplica cada cinco años. Esta enfermedad es progresiva, irreversible y afecta el sistema nervioso central. Con muestras de pacientes se demostró que existe una aceleración hereditaria de la edad epigenética (medida con el reloj biológico de Horvath, que correlaciona con mediciones neuropatológicas que incluyen placas difusas, placas neuríticas y carga amiloide). En otro estudio en pacientes nonagenarios de México y Costa Rica se encontró un aceleramiento de la edad epigenética en pacientes con Alzheimer de origen tardío (Coto-Vílchez y cols., 2021).

En el trastorno bipolar se ha registrado un alto índice de mortalidad como resultado tanto de causas naturales (enfermedades cardiovasculares y cerebro-



vasculares) como no naturales (suicidio o accidente). Hay pocos estudios que exploran el envejecimiento en pacientes con trastorno bipolar, pero ciertos cambios como alteraciones en la estructura cerebral, desbalance en el estrés oxidativo, metabolismo amiloide, desregulación inmunológica, inmunosenescencia, deficiencias neurotrópicas y el acortamiento de los telómeros convergen sobre un modelo de aceleración del envejecimiento (Rizzo y cols., 2014). Por otra parte, se ha demostrado que hay un envejecimiento epigenético desacelerado asociado con la administración de estabilizadores del estado del ánimo, como el litio (Li), el valproato de sodio (VPA) y la carbamazepina (CBZ).

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica y discapacitante asociada con una gran mortalidad; la esperanza de vida de los pacientes se reduce de 12 a 15 años en comparación con individuos sanos. La mortalidad puede ser atribuida a causas naturales (enfermedades cardiovasculares o respiratorias) o no naturales (accidentes o suicidio); asimismo, pueden involucrar factores internos (riesgo genético) y externos (estilo de vida, comportamientos

de salud adversos, como fumar). Recientemente se ha planteado la posibilidad de que el incremento de la mortalidad está relacionado con el envejecimiento acelerado; es decir, los factores asociados (externos o internos) aceleran los cambios en el estado biológico. Esto respalda la hipótesis de que la gravedad de los síntomas clínicos en la esquizofrenia y el envejecimiento acelerado están vinculados.

Conclusiones

La aceleración del reloj epigenético se asocia con una disminución en la esperanza de vida y un incremento de la mortalidad. Sin embargo, la aceleración del reloj biológico también está relacionada con la variabilidad genética. Para identificar a los individuos que están en riesgo de presentar enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como las psiquiátricas, es importante determinar esta variable, de modo que se puedan establecer intervenciones preventivas y conducir a un envejecimiento saludable. Por otro lado, la medicación (estabilizadores del estado del ánimo y antipsicóticos) disminuye la aceleración de la edad biológica. La intervención en

el comportamiento y los estilos de vida puede de alguna manera contribuir a mejorar la calidad de vida y frenar el envejecimiento biológico.

En general, los factores epigenéticos estudiados en las enfermedades mentales han dado una serie novedosa de marcadores moleculares que implican una interacción entre el ambiente y el genoma. Esta interacción es difícil todavía de interpretar, pero muchos de los marcadores encontrados señalan a vías relacionadas con la fisiología del estrés. Asimismo, los nuevos indicadores, como la edad epigenética, también han aportado datos interesantes en cuanto al aceleramiento de la edad biológica en la enfermedad mental y el potencial beneficio que pudieran tener algunos medicamentos; sin embargo, todavía se necesita hacer más investigación en este campo.

Humberto Nicolini

Instituto Nacional de Medicina Genómica.
hnicolini@inmegen.gob.mx

Nuria Lanzagorta

Grupo Médico Carracci.
lanzagorta_nuria@gmc.org.mx

Referencias específicas

- Aspra, Q. *et al.* (2022), "Epigenome-Wide Analysis Reveals DNA Methylation Alteration in ZFP57 and Its Target RASGFR2 in a Mexican Population Cohort with Autism", *Children*, 9:462.
- Bulik, C. M., Z. Yilmaz y J. A. Hardaway (2015), "Genetics and epigenetics of eating disorders", *Adv. Genom. Genet.*, 5:131-150.
- Cabrera-Mendoza, B. *et al.* (2020), "High polygenic burden is associated with blood DNA methylation changes in individuals with suicidal behavior", *Journal of Psychiatric Research*, 123:62-71.
- Coto-Vílchez, C. *et al.* (2021), "Genome-wide DNA methylation profiling in nonagenarians suggests an effect of PM20D1 in late onset Alzheimer's disease", *CNS Spectrums*, 16:1-27.
- Martínez-Magaña, J. J. *et al.* (2021), "La presencia de algún trastorno psiquiátrico podría alterar el reloj epigenético en gemelos monocigóticos", *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, 56(6):361-363.
- Nicolini, H. (2018), "Autismo, la patología del momento en la psiquiatría", *Salud Mental*, 41(3):editorial.
- Rizzo, L. B. *et al.* (2014), "The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 42:157-169.

Mónica Lamas, Erick de Jesús Martínez Colín y Rebeca Yael Victoria

Terapéutica epigenética experimental

Las promesas de una medicina de precisión se van haciendo realidad. En los últimos años, la ciencia ha determinado numerosas marcas epigenéticas que se asocian específicamente con alguna enfermedad y que podrían ser utilizadas como biomarcadores para diagnosticar, prevenir o predecir el devenir de una patología. Las agencias reguladoras ya han aprobado un selecto grupo de epifármacos y terapias.

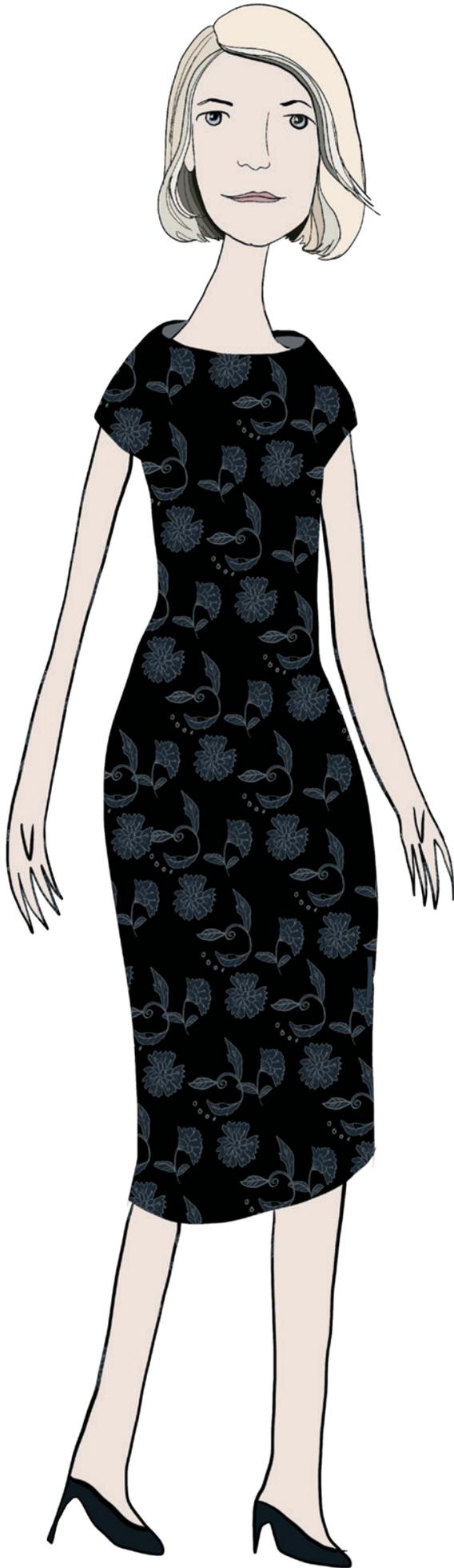
La imparable generación de conocimiento acerca de los mecanismos que controlan el funcionamiento de nuestro genoma engendra promesas apasionantes en las áreas de medicina molecular y salud. Todas las evidencias preclínicas, procedentes de los laboratorios de investigación básica, revolucionan nuestra concepción de la salud, la enfermedad y la terapéutica para dar sustento a algunos conceptos clave:

1. La complejidad funcional y estructural de los organismos vivos no sólo radica en su dotación heredada o genética, sino también en una serie de procesos epigenéticos que responden a factores ambientales, son de carácter reversible, modulan la acción de los genes heredados y, en conjunto, dictan el devenir del funcionamiento del organismo y la respuesta ante daños o patologías.
2. Los fallos en la regulación epigenética se reconocen, cada vez más frecuentemente, como factores desencadenantes y responsables de muchas enfermedades humanas.

Epiterapias

Intervenciones diseñadas a partir del conocimiento y la manipulación de los mecanismos epigenéticos para modificar alguna característica y, por lo tanto, el funcionamiento del genoma en una condición patológica.

Por lo tanto, cualquier intervención en el epigenoma puede ser una herramienta poderosa para el desarrollo de estrategias terapéuticas. Se acuña así el término *epifármacos* (*epi-drug*, en inglés), definidos como pequeñas moléculas dirigidas contra alguna característica epigenética: proteínas, marcas en el genoma, etcétera. Su efecto se ve reflejado en la modificación terapéutica del epigenoma del individuo con una patología específica. De esta manera, las llamadas **epiterapias** utilizarían estos fármacos con una visión compleja y global de la terapéutica experimental y la clínica.



El largo camino hacia la epiterapia: paso a paso y en todas direcciones

Desde la medicina traslacional, investigadores, médicos y profesionales de la industria encaran la tarea titánica de hacer realidad la transición de los conocimientos generados por la ciencia hacia aplicaciones clínicas y médicas en beneficio de la salud. En realidad, la medicina traslacional debe ser un proceso multidireccional: “de la mesa del laboratorio a la cama del paciente”, y viceversa. Asimismo, requiere un proceso escrupuloso en el que, paso a paso, se incorporen nuevos conceptos, mecanismos, técnicas, enfoques... no sólo en la medicina, sino también teniendo en cuenta los aspectos sociales, éticos, legales, etcétera.

Este esfuerzo abarca todas las áreas y especialidades de la biología y la medicina, pero es quizá en el área de la epigenética donde, por la extraordinaria explosión de conocimiento reciente y el carácter revolucionario de las nuevas perspectivas, pareciera que la medicina traslacional creciera ante nuestros ojos todos los días. La frontera entre la promesa y la realidad se va difuminando, pero es importante subrayar que todavía existe. Vamos, paso a paso, a recorrer este camino en el que convergen infinidad de senderos, ideas y aproximaciones.

Biomarcador

Molécula biológica que se encuentra en algún fluido o tejido corporal y es signo inequívoco de un proceso fisiológico o patológico que está ocurriendo en el organismo.

Hacia la prevención: intervenciones

Las intervenciones de terapia experimental epigenética se dirigen hacia la prevención sobre todo en el área de nutrición y patologías asociadas, como obesidad, diabetes, trastornos cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas e incluso cáncer. Un proceso epigenético que cobra especial importancia en este caso es la metilación del ADN (que en general conduce a la represión de genes). La idea es sencilla: grandes estudios poblacionales indican que algunos cambios en la metilación del ADN podrían estar involucrados en la predisposición a la obesidad, en la respuesta de cada individuo a modificaciones en la dieta y en la aparición de enfermedades cardiovasculares.

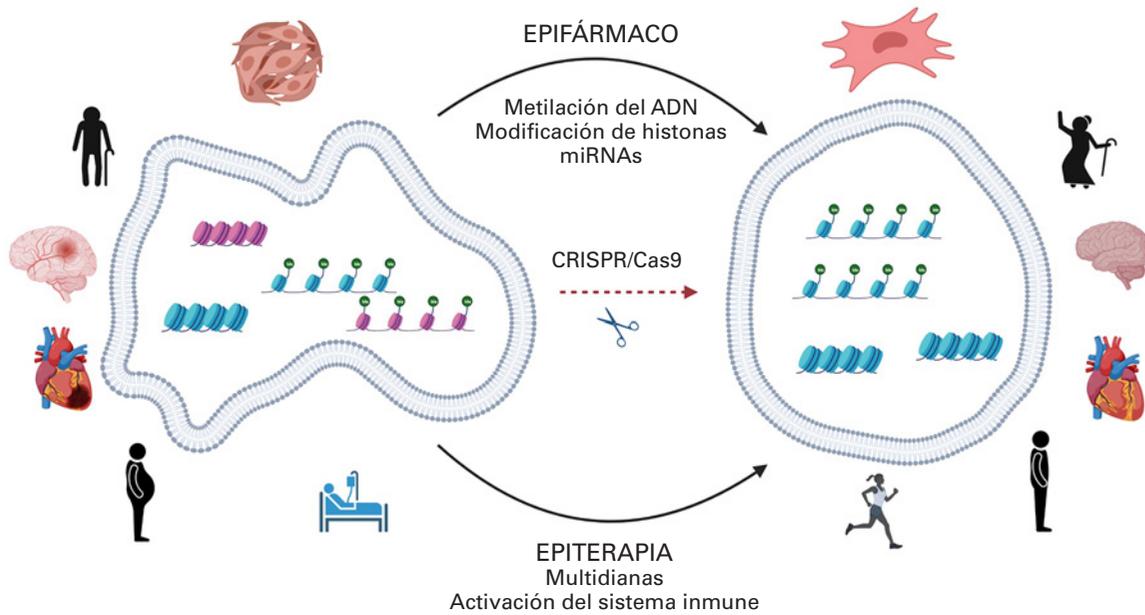
Existen cada vez más evidencias de que el patrón de metilación del ADN de un individuo puede ser

modificado por la dieta y el ejercicio; por lo tanto, es posible pensar que con una alimentación consciente basada en la denominada nutrieepigenética sería factible prevenir o inclinar la balanza hacia un estado saludable (Li y Qi, 2022). Esto es especialmente relevante en un momento particular de la vida del individuo: el desarrollo fetal. Se ha demostrado que, en esa ventana de tiempo, la malnutrición o la sobrealimentación de la madre pueden introducir cambios epigenéticos en genes asociados a enfermedades y salud cardiometabólica en la infancia. La nutrieepigenómica, como ciencia que estudia la relación entre los nutrientes y el epigenoma, sugiere tener en cuenta los efectos a largo plazo de los hábitos alimenticios. No son conceptos extraños; es más, se parecen enormemente a los consejos de las abuelas, pero ahora empezamos a conocer los fundamentos científicos y podemos intervenir de manera mucho más efectiva para desarrollar una nutrición de precisión.

Hacia el diagnóstico temprano: biomarcadores

Un **biomarcador** es una molécula biológica que funciona como un signo específico de algún proceso fisiológico o patológico y se puede encontrar en sangre, lágrimas, orina u otros fluidos o tejidos. En particular, un biomarcador epigenético se define como una marca o un mecanismo epigenético que puede ser medido establemente en fluidos o tejidos con las siguientes características: predice riesgos, define o detecta una enfermedad, tiene una capacidad predictiva en cuanto al desarrollo de la enfermedad, responde a terapia o medicación y podría posibilitar simultáneamente el diagnóstico y tratamiento (García-Giménez y cols., 2017).

En los últimos años, muchas publicaciones científicas se han enfocado en la descripción de diferentes biomarcadores epigenéticos que tanto la academia como la industria se esfuerzan por traducir en el desarrollo de nuevos protocolos, pruebas o instrumentos que pudieran implementarse en la clínica de forma asequible y efectiva. Hasta el momento, sólo la metilación del ADN parece ser lo suficientemente estable para poder fungir como marcador. Con base



en la eficiencia, efectividad y sensibilidad de los ensayos, sólo algunos selectos marcadores han sido aprobados por las **agencias reguladoras** y son comercializados y utilizados de forma rutinaria, pero, por el momento, sólo en el área oncológica.¹

Desde muchas otras áreas se observan de cerca los avances realizados en relación con el cáncer, como el estudio de enfermedades cardiovasculares, desórdenes neurológicos (Alzheimer y Parkinson), autoinmunes (lupus) o psiquiátricos (esquizofrenia); incluso, desde algo tan común como el envejecimiento. Todo ello tiene un objetivo común: el desarrollo de la medicina personalizada (Kronfol y cols., 2017). Queda mucho por hacer, y el reto principal es generar el conocimiento necesario acerca de los complejos mecanismos epigenéticos que subyacen a las patologías.

Hacia el tratamiento: epifármacos y epiterapias

Una vez más, la idea es sencilla: si las modificaciones epigenéticas del genoma que subyacen a las patologías son reversibles, entonces pueden ser revertidas con el uso de fármacos. Además, por su naturaleza dinámica, las epiterapias pueden ser adaptables a

¹ Se puede consultar una descripción completa de los biomarcadores aprobados y disponibles hasta el momento en el artículo de Olga Taryma-Leśniak y cols. (2020) y en la página de internet <<https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-020-00886-6>>.

corto o largo plazo. Desde las primeras aproximaciones que trataban de encontrar una “bala mágica”, es decir, un fármaco capaz de ofrecer un remedio efectivo para una patología sin tener efectos secundarios nocivos, se ha ido avanzando hacia el desarrollo de epifármacos combinados con otras terapias (como la inmunoterapia) o el uso de fármacos con blancos múltiples (Cossío y cols., 2020).

Los epifármacos se clasifican de acuerdo con sus dianas moleculares y afectan los procesos de metilación del ADN y modificaciones de histonas. En la actualidad sólo dos tipos de fármacos están aprobados por las agencias reguladoras; pero muchos otros se encuentran bajo investigación en ensayos preclínicos o clínicos.² Como en el apartado anterior, el mayor avance se ha realizado en el área oncológica, sobre todo para patologías hematológicas, como leucemias, y en tumores sólidos.

Los principales obstáculos se deben a una cierta inespecificidad de los epifármacos, una baja tasa de éxito en tumores sólidos y la adquisición de quimiorresistencia que da lugar a una mayor probabilidad de resurgimiento del tumor. En este sentido, uno de los cambios de paradigma más relevantes ha sido la va-

² Se puede consultar información detallada al respecto en el artículo de Mohamad M. Kronfol y cols. (2017) y en la página de internet <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737812/>>.

Agencias reguladoras

Organismos nacionales que establecen y mantienen las reglas, leyes y políticas necesarias para asegurar que los medicamentos (incluidos productos farmacéuticos, vacunas y otros biológicos) sean seguros, eficaces y cumplan con las especificaciones de calidad ofrecidas.

CRISPR-Cas
 Nueva tecnología que permite "editar" el genoma; es decir, modificar la expresión de los genes de forma sencilla y asequible en la clínica y los laboratorios sin causar mutaciones o cambios en la secuencia del ADN.

riación en la perspectiva: en lugar de dirigir toda la atención hacia la modificación de la producción de ciertas proteínas que pudieran ser relevantes en la patología, dirijamos la atención hacia la activación del propio sistema inmune; en otras palabras, hagamos que los tumores se reconozcan con más especificidad y sean atacados con mucha más eficiencia con las propias herramientas del organismo. Así, se abren nuevas vías para el tratamiento del cáncer y, sin duda, les seguirán muchas otras áreas en el futuro.

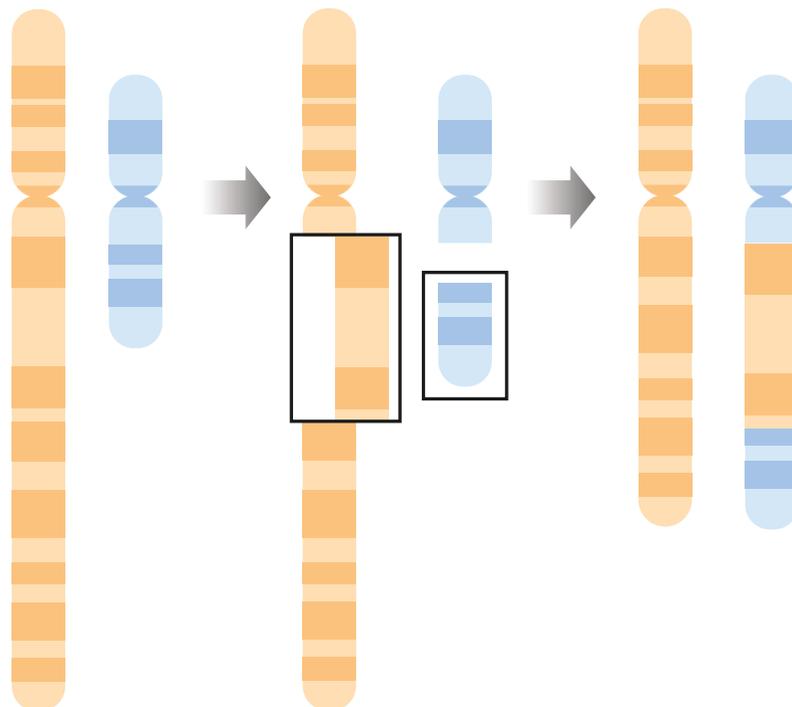
Hacia el futuro: investigación y tecnología

Mientras los laboratorios siguen investigando los detalles más precisos de los complejos mecanismos de regulación epigenética del genoma, las nuevas tecnologías entran a la escena para facilitar el objetivo común de mejorar la salud humana. La rapidez que caracteriza los tiempos que corren hace que, en algún momento, las fronteras entre lo real y lo imaginado se difuminen e incluso se borren por completo. La epiterapia basada en el conocimiento crece en este maremágnum y esto nos lleva a un apasionante futuro.

Hoy contamos con técnicas que permiten "editar" el genoma; es decir, podemos reescribir lo que

está escrito y, por lo tanto, cambiar su función. En los próximos años, oiremos hablar mucho de una tecnología de nombre complejo pero cuyo principal logro ha sido hacer las cosas mucho más fáciles: **CRISPR-Cas**. El nombre de este sistema proviene de sus siglas en inglés y se refiere a las repeticiones palindrómicas cortas regularmente interespaciadas (CRISPR) y las proteínas asociadas a CRISPR, o proteínas Cas. Estos dos componentes fueron descritos como partes de unas "tijeras moleculares" altamente selectivas, capaces de cortar las dos cadenas de nucleótidos que conforman al ADN.

Años más tarde, este sistema pudo ser aislado, optimizado y replicado en los laboratorios para utilizarlo de forma específica para la edición génica (lo que le valió el premio Nobel de química en 2020 a las investigadoras Jennifer A. Doudna y Emmanuelle Charpentier). La tecnología CRISPR-Cas surgió como una estrategia para modificar la secuencia directa de genes; sin embargo, las aplicaciones que permiten controlar alguno de los procesos epigenéticos han tenido éxito, en particular la manipulación de los niveles de metilación del ADN. En algunos casos específicos, se ha logrado mejorar el pronóstico o los síntomas de algunas enfermedades en modelos *in vitro* e *in vivo*, donde la terapia de



desmetilación con CRISPR logró restablecer la expresión génica normal.

La aplicación que recibe mayor atención es el potencial tratamiento de enfermedades sin la intervención directa de un “corte” en el ADN del paciente. Asimismo, para el cáncer de ovario, pulmón, colorrectal o de mama, se evalúa la posibilidad de activar epigenéticamente genes que impiden la malignidad tumoral, con el objetivo de detener la multiplicación de las células cancerosas, favorecer su muerte y activar las células del sistema inmune que se encargan de eliminarlas. Otras estrategias se enfocan en reprimir la expresión de genes, como aquéllos involucrados en la progresión de los tumores; con estos sistemas, se intenta generar un ambiente en el que se revierta la desregulación epigenética que existe durante la formación de tumores cancerígenos y, con ello, impulsar la eliminación del tumor. Estas terapias ya han sido probadas en modelos *in vivo* (ratones) con resultados muy alentadores, por lo que no sería extraño que en unos pocos años ya puedan ser usadas en humanos (Rahman y Tollefsbol, 2020).

En esta delicada frontera entre el presente y el futuro, no podemos dejar de mencionar otro de los avances extraordinarios de la ciencia en los últimos años: la capacidad de generar organoides o modelos

tridimensionales de órganos o tumores en el laboratorio. En otras palabras, ahora podemos generar en una placa de cultivo desde un cerebro hasta un tumor para estudiar paso a paso su formación, los patrones epigenéticos que los caracterizan, el devenir de una patología o una progresión de crecimiento tumoral. Además, podemos intervenir mediante las herramientas de edición epigenética en el momento preciso para revertir el daño. Si logramos hacer esto en el laboratorio, lograremos hacerlo en los pacientes.

Mónica Lamas

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

mlamas@cinvestav.mx

Erick de Jesús Martínez Colín

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

erick.de.jesus@cinvestav.mx

Rebeca Yael Victoria

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

rebeca.victoria@cinvestav.mx

Referencias específicas

Cossío, F. P., M. Esteller y M. Berdasco (2020), “Towards a more precise therapy in cancer: Exploring epigenetic complexity”, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 57:41-49.

García-Giménez, J. L. *et al.* (2017), “Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory”, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 54(7-8):529-550.

Kronfol, M. M. *et al.* (2017), “The role of epigenomics in personalized medicine”, *Expert Rev. Precis. Med. Drug. Dev.*, 1:33-45.

Li, X. y L. J. Qi (2022), “Epigenetics in Precision Nutrition”, *Pers. Med.*, 12(4):533.

Rahman, M. M. y T. O. Tollefsbol (2021), “Targeting cancer epigenetics with CRISPR-dCAS9: Principles and prospects”, *Methods*, 187:77-91.

Taryma-Leśniak, O., K. E. Sokolowska y T. K. Wojdacz (2020), “Current status of development of methylation biomarkers for in vitro diagnostic IVD applications”, *Clin. Epigenetics*, 12(1):100.

Avances biomédicos en epigenética: un nuevo contrato social

Las investigaciones básica, preclínica y clínica en torno al desarrollo de conocimiento sobre los mecanismos epigenéticos en la regulación de la expresión génica empiezan a construir una revolución en la medicina regenerativa por las posibilidades terapéuticas que ofrecen. Sin embargo, ¿se puede garantizar la inocuidad o el éxito en el ámbito clínico? La respuesta no es simple.

Eso que llaman epigenética

De entre los avances científicos y tecnológicos que tienen mayor impacto en nuestra vida cotidiana, los correspondientes al campo de la medicina son, sin duda, de los más notables. La mejora continua en los tratamientos médicos actuales, así como las nuevas terapias disponibles para atender diferentes tipos de enfermedades y padecimientos, son ejemplos perfectos de las aplicaciones del conocimiento científico al servicio de la humanidad. En este sentido, las investigaciones básica, preclínica y clínica (véase la Tabla 1) en torno al desarrollo de conocimiento sobre los mecanismos epigenéticos en la regulación de la expresión

Tabla 1. Clasificación usada en esta revisión para diferentes tipos de investigación biomédica.

Investigación	Objetivo principal	Métodos usados	Agente biológico de trabajo
Básica	Aumentar el acervo de los conocimientos científicos.	Modelos <i>in vitro</i> Modelos <i>in silico</i> Modelos animales	Células Tejidos Animales de laboratorio
Preclínica	Establecer cuándo son seguros y efectivos los nuevos tratamientos biomédicos para ser aplicados por primera vez en seres humanos.	Modelos animales	Animales de laboratorio
Clínica	Probar en seres humanos nuevas terapias, métodos y fármacos para el tratamiento, diagnóstico y alivio de padecimientos.	Fase I, II, III y IV de ensayos o estudios clínicos (en inglés, <i>clinical trial/clinical research</i>)	Pacientes Voluntarios



génica empiezan a construir una revolución en la medicina regenerativa por las posibilidades terapéuticas que ofrecen.

Durante mucho tiempo, los expertos han tratado de describir ciertos padecimientos humanos por factores genéticos o ambientales; sin embargo, los mecanismos epigenéticos han tenido cada vez más importancia médica debido a su posible asociación con dichos trastornos. La definición actual establece que “un rasgo epigenético es un fenotipo establemente hereditario que resulta de cambios en un cromosoma sin alteraciones en la secuencia de ADN” (Berger y cols., 2022); es decir, los procesos epigenéticos modulan la expresión de los genes, pero no involucran cambios en la secuencia del material genético. En este sentido, no podemos afirmar que contamos con un epigenoma único a lo largo de nuestras vidas, así como tampoco es apropiado hablar de un “epigenoma normal” que sea comparable a cualquier situación específica.

Manipulación epigenética a nuestro favor

Desde el punto de vista biomédico, una de las aplicaciones de la epigenética es identificar cómo influye el ambiente sobre los genes. De esta manera, las marcas epigenéticas ayudan a comprender por qué muchos enfoques terapéuticos han fracasado en el pasado. Además –y tal vez el punto más importante–, se abre la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, ya que estas modificaciones a menudo son reversibles.

La medicina moderna es incapaz de encarar con éxito todas las formas de daño a la salud, de modo que el campo de la medicina regenerativa por medio de modificaciones en el epigenoma puede llegar a ser muy prometedor. El objetivo es mejorar el pronóstico y tratamiento de una amplia gama de padecimientos, tales como cáncer, osteoporosis, adicciones, enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas y psiquiátricas (Tollefsbol, 2018), pero de una manera más eficiente en comparación con otros tipos de tratamientos convencionales.

Estas nuevas alternativas, a pesar de ser prometedoras, se ven rodeadas de discrepancias entre la co-

munidad científica y médica debido a dudas en cuanto a su seguridad y eficacia. Cabe señalar que muchas de las preocupaciones no son exclusivas de la investigación epigenética y están contenidas en guías clínicas para la investigación biomédica en seres humanos, pero la etiología molecular de algunas enfermedades, la predicción o progresión de éstas (con el uso de biomarcadores) o el desarrollo de epifármacos para modificar epigenomas aberrantes complican la toma de decisiones y las formas de proceder en el aspecto ético y social.

Responsabilidad científica

A lo largo de la última década se ha fomentado la implementación de la medicina personalizada en la investigación clínica y algunos sistemas de salud para mejorar el diagnóstico y seguimiento de pacientes (Vicente y cols., 2020). El conocimiento sobre la epigenética ha facilitado la comprensión de la base molecular de muchos trastornos humanos y, además, ha señalado cómo los factores ambientales influyen en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Es así como los cambios epigenéticos asociados con patologías pueden vincularse con estilos de vida y exposición a agentes químicos, con respecto a la dieta, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de pesticidas, estrés psicológico, etcétera.

Entonces, con el objetivo de reducir el riesgo o la progresión de las enfermedades, ¿se podría usar la información epigenética para monitorear las intervenciones de estilo de vida en los pacientes? En este sentido, más allá de los riesgos metodológicos o técnicos, estamos frente a riesgos sociales, ya que podrían desarrollarse escenarios donde el conocimiento sobre el riesgo o evolución de una enfermedad puede conducir a la vulneración de los derechos individuales, o incluso promover reacciones discriminatorias. Por ejemplo, la inclusión de aspectos sobre el estilo de vida inferidos por biomarcadores epigenéticos podría llevar a reconsiderar nuevos modelos de consentimiento informado para los pacientes o voluntarios de estudios clínicos.

Frente a la posibilidad de evaluar las consecuencias de los hábitos de vida sobre la salud por medio de



biomarcadores epigenéticos, ¿dónde está el límite de la responsabilidad individual por la salud propia?, y ¿dónde empieza la responsabilidad del investigador para modificar los valores de estos biomarcadores? Con esto queda de manifiesto cómo la investigación epigenética puede tener un impacto tanto individual como social.

En la actualidad hay mucha información sobre las asociaciones preclínicas que correlacionan una alteración epigenética con los estados patológicos; sin embargo, en la mayor parte de los casos no se conoce con certeza si esta asociación es crítica para determinar la causalidad de la enfermedad. Idealmente, toda experimentación clínica debe ser precedida y motivada por la mayor cantidad de elementos posibles de certeza técnica, con la finalidad de reducir los riesgos y procurar el máximo beneficio en la medida que sea posible. Antes de pensar en una aplicación se deben contemplar diferentes factores, muchos de ellos desconocidos para el investigador, lo cual representa para la comunidad científica una tarea enorme y complicada, sobre todo cuando las variables dejan de ser cuantitativas y escapan de las condiciones controladas de un laboratorio.

La necesidad de una participación pluralista

 En la investigación biomédica existe una participación interdisciplinaria que involucra la colaboración de diferentes grupos epistémicos, entre los cua-

les se comparte gran parte de la visión sobre el uso clínico de los componentes investigados, pero también hay discrepancias en algunos aspectos con relación al rumbo de la investigación. En este sentido, los medios y fines que se elijan para llevar a cabo la investigación clínica dependerán en gran medida de los riesgos que puedan percibirse y se tenga la disposición de aceptar, no sólo por parte de la comunidad médica, sino también por parte del paciente.

Las personas pueden percibir el riesgo de manera diferente y su identificación siempre podrá ser susceptible de variantes relacionadas con el contexto. Sin embargo, las decisiones que se tomen para identificar, evaluar y gestionar situaciones de riesgo siempre deben estar sustentadas en la mejor evidencia científica disponible y no en creencias personales. En este sentido, Kitcher (2011) sugiere que para hacer una adecuada gestión del riesgo debe existir el diálogo entre diferentes partes, y es importante reconocer lo que desean los miembros de las comunidades científicas y no científicas (legos). No sólo la ciencia puede hablarle a la sociedad, como lo ha hecho con éxito durante los últimos dos siglos, sino que la sociedad ahora puede responderle a la ciencia.

Al momento de tener que tomar la decisión sobre aceptar o rechazar el uso clínico de las terapias moleculares se debe hacer una estimación del riesgo que corren los usuarios de estas nuevas tecnologías médicas. No solamente se consideran los riesgos que conciernen a cuestiones biológicas y metodológicas

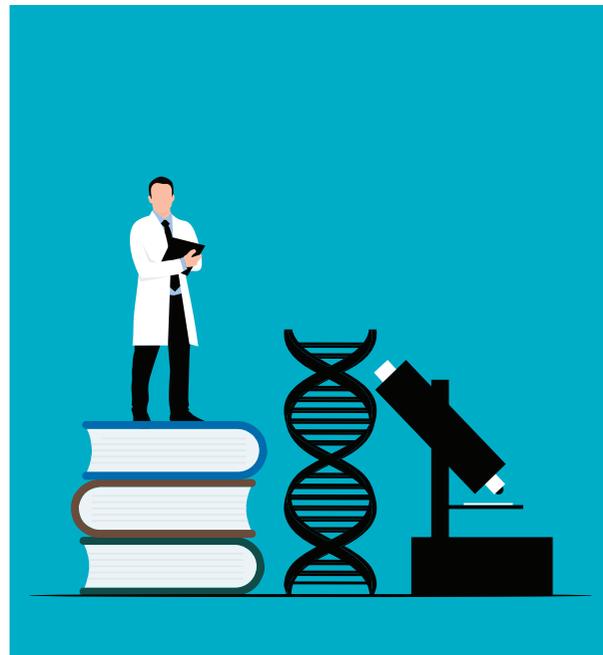
de las nuevas terapias epigenéticas, sino también los riesgos éticos y sociales, como podrían ser la desigualdad en el acceso a este tipo de tratamientos, la oportunidad limitada y tal vez poco equitativa de tener los beneficios de la investigación biomédica basada en la epigenética, etcétera (Santaló y Berdasco, 2022). Es así como los juicios y argumentos que presenten los expertos para identificar, evaluar y gestionar situaciones de riesgo no siempre son más válidos y pertinentes que los que pueda llegar a expresar un ciudadano común.

Los riesgos y peligros que presenta la manipulación clínica del epigenoma tienen un efecto directo en los intereses colectivos de un sector de la sociedad en materia de salud. En consecuencia, es éticamente necesaria la participación pública de diferentes grupos en el proceso para identificar y gestionar cualquier tipo de riesgo. Los expertos deben reconocer las limitaciones epistémicas de la ciudadanía, pero también las suyas propias. Es verdad que en cuestiones técnicas los expertos cuentan con más información, pero eso no implica que tengan la experiencia para saber cómo aplicar sus conocimientos en contextos sociales, culturales y políticos específicos.

Es necesario construir narrativas colectivas de experiencia para hacer frente a la complejidad y la incertidumbre generadas por la ciencia y la tecnología. Los expertos tienen que responder a cuestiones y preguntas que nunca son meramente científicas y técnicas, y deben dirigirse a un público que nunca estará compuesto únicamente por otros expertos. Es necesario articular diferentes dimensiones involucradas en el conocimiento. Así, los intereses de las comunidades no científicas también serán considerados en la evaluación del problema.

Un nuevo contrato entre ciencia y sociedad

Durante la mayor parte del siglo XX, había existido un contrato entre ciencia y sociedad construido sobre la confianza; en otras palabras, se esperaba que la ciencia produjera conocimiento confiable, y que éste siempre fuera comunicado a la sociedad. El problema con este contrato es que el conocimiento sólo ha sido confiable dentro de sus propios límites.



Actualmente se requiere un nuevo contrato, con un enfoque que refleje las nuevas relaciones de la ciencia con el resto de la sociedad.

Es necesario reconocer que la ciencia está transformando la sociedad moderna, y viceversa, ya que la sociedad también está transformando la ciencia. Este enfoque debe garantizar que el conocimiento científico sea socialmente sólido y que la sociedad considere que su producción es transparente y participativa. En este sentido, la evaluación de la ciencia y la tecnología no sólo permanecen dentro del ambiente controlado entre pares científicos, sino que la ciencia ahora debe ser sensible a una gama mucho más amplia de implicaciones sociales (Gibbons, 1999).

La investigación clínica sobre aspectos epigenéticos puede ser fiable en el sentido científico convencional, pero esta confiabilidad no le otorga robustez en un sentido social. Este sentido socialmente sólido no se obtendrá hasta que el grupo de pares se amplíe para tener en cuenta las perspectivas y preocupaciones de un sector mucho más amplio que sólo las comunidades expertas.

La naturaleza reversible de las modificaciones epigenéticas ha hecho que las aplicaciones terapéuticas constituyan un enfoque alternativo para un futuro próximo. Sin embargo, es un buen momento

para aceptar que la evidencia disponible en el campo no es absoluta, las verdades son provisionales y el conocimiento generado es falible. Si a esto le sumamos el manejo inadecuado de la información sobre el verdadero potencial de estas intervenciones, se desencadena y promueve la proliferación de ideas erróneas respecto al potencial real de las terapias epigenéticas. En consecuencia, los pacientes se exponen a que las intervenciones probablemente no tengan el efecto corrector deseado, por lo que se pueden sentir engañados por haber creído encontrar una solución a sus problemas de salud. Esto repercute en la relación de confianza entre la ciencia y la sociedad; por un lado, disminuye el apoyo y los recursos disponibles para la investigación científica de valor real y, por otra parte, entorpece la consolidación de un marco normativo adecuado que impulse la investigación clínica rigurosa de tratamientos epigenéticos.

Los márgenes de la confianza otorgada a las prácticas científicas no sólo se trazan en función de sus miembros internos, sino también, y en gran medida, gracias a la aceptación pública y la consecuente evaluación social sobre sus procedimientos. Los legos no sólo aportan consideraciones valorativas, sino que en algún punto de la discusión también pueden modificar el cálculo y las opiniones expertas desde su perspectiva como principales afectados del uso, o bien influir en la prohibición de tratamientos experimentales. En este sentido, los pacientes pueden aportar a la discusión sobre cuáles son los riesgos que están dispuestos a aceptar o rechazar, con base en sus

necesidades particulares y en comparación con otras alternativas para sus padecimientos. En conclusión, la participación de nuevos agentes de comunidades epistémicas diferentes a las científicas es de carácter esencial para aceptar el uso clínico de manipulaciones epigenéticas como parte de los nuevos tratamientos regenerativos en la biomedicina.

Ana Isabel Gómez Montalvo

Facultad de Filosofía y Letras, Universidad Nacional Autónoma de México y Universidad ICEL.

anagomez@icel.edu.mx

Referencias específicas

- Berger, S. L., T. Kouzarides, R. Shiekhhattar y A. Shilatifard (2022), "An operational definition of epigenetics", *Genes Development*, 23(7):781-783.
- Gibbons, M. (1999), "Science's new social contract with society", *Nature*, 402:C81-C84.
- Kitcher, P. (2011), *Science in a democratic society*, Nueva York, Prometheus Books.
- Santaló, J. y M. Berdasco (2022), "Ethical implications of epigenetics in the era of personalized medicine", *Clinical Epigenetics*, 14:44.
- Tollefsbol, T. O. (2018), "Epigenetics of human disease", en T.O. Tollefsbol (ed.), *Epigenetics in human disease* (cap. 1, pp. 3-10), vol. 6, 2.^a ed., Cambridge, Academic Press.
- Vicente, A. M., W. Ballensiefen y J. I. Jönsson (2020), "How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPeMed vision", *Journal of Translational Medicine*, 18:180.

Novedades científicas

Desde la UAM

De actualidad

Desde las redes

Noticias de la AMC





Resistencia antimicrobiana: bacterias inmunes a nuestras armas

Los antibióticos son armas diseñadas para luchar contra las infecciones y salvar la vida de millones de personas; sin embargo, el uso incorrecto de estos medicamentos ha provocado que pierdan eficacia ante las bacterias que han generado resistencia, por lo que es indispensable implementar medidas para detener esta amenaza a la salud humana.

¿Qué es la resistencia a los antibióticos?

Las bacterias son microorganismos capaces de causar diversas enfermedades en el cuerpo humano. Los antibióticos son sustancias que eliminan a estos patógenos, por lo que se utilizan para tratar las infecciones y salvar millones de vidas a diario. Sin embargo, la efectividad de estos fármacos disminuye constantemente debido al desarrollo de resistencia por parte de las bacterias. Si los patógenos no mueren por la acción de los antibióticos, las enfermedades se extienden y se vuelven más severas, incluso mortales.

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno reciente que representa una amenaza a la salud mundial. Sin antibióticos eficaces podríamos volver a una época de la medicina en que las infecciones eran una de las principales causas de muerte. Si no actuamos de manera rápida, mediante el desarrollo de nuevos tratamientos efectivos, surgirán infecciones más largas y mortales (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Evidencia de la resistencia

En los hospitales es importante saber a qué antibióticos es resistente una bacteria causante de infecciones. Para esto existe el método del antibiograma disco-placa, que consiste en aislar una bacteria del sitio de infección, cultivarla en un medio con nutrientes, llamado agar, que es similar a la gelatina, y, por último, colocar sobre el agar pequeños discos de papel que han sido impregnados con algún antibiótico. Los discos de papel liberan el fármaco e inhiben el crecimiento de la bacteria; el

área en la que no se observa un “tapete” de bacterias se denomina halo de inhibición (véase la Figura 1).

Las bacterias que son resistentes al antibiótico pueden tolerar la presencia del fármaco, por lo que llegan a crecer más cerca del disco. Mediante la observación del diámetro del halo de inhibición es posible determinar si una bacteria es resistente. Mientras más cerca del disco crezcan los microorganismos, más resistentes son (Montero-Recalde y cols., 2018).

¿Cómo se genera la resistencia a los antibióticos?

Alexander Fleming recibió el premio Nobel de medicina en 1945 por sus contribuciones al desarrollo del primer antibiótico, la penicilina. Sin embargo, advirtió que, aunque los antibióticos salvarían millones de vidas, si empezaban a ser consumidos de manera inadecuada, los microorganismos generarían resistencia. Esto se confirmó cuando pocos años después de que comenzara a comercializarse la penicilina se empezaron a detectar bacterias resistentes a este fármaco (Lobanovska y Pilla, 2017).

La resistencia a los antibióticos surge del mal manejo de estas drogas, pues ocurre cuando las bacterias están expuestas a dosis que no son lo suficientemente altas para matarlas, por lo que les permiten desa-

rollar mecanismos para sobrevivir. Esta situación es común, por ejemplo, cuando los pacientes que están en una terapia con antibióticos deciden abandonar-la antes de tiempo porque los síntomas de la enfermedad desaparecieron.

El personal de salud ha propiciado el desarrollo de esta resistencia por la prescripción de antibióticos aun cuando no son necesarios; por ejemplo, para disminuir el tiempo de enfermedad o para prevenir infecciones. Asimismo, en el ámbito de la ganadería se suelen administrar grandes cantidades de antibióticos a los animales con el propósito de evitar infecciones, lo cual, junto con la disposición incorrecta de estas sustancias, propicia que lleguen al ambiente por diferentes vías. Actualmente las farmacias en México tienen prohibida la venta de antibióticos al público si no se cuenta con una receta médica, con el propósito de reducir la automedicación; sin embargo, la prescripción sigue siendo abundante y si no se emplean dosis y tiempos de tratamiento adecuados, de todas formas, se genera resistencia (Serra-Valdés, 2017).

¿Cuáles son las principales bacterias resistentes?

En 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de las bacterias resistentes a an-

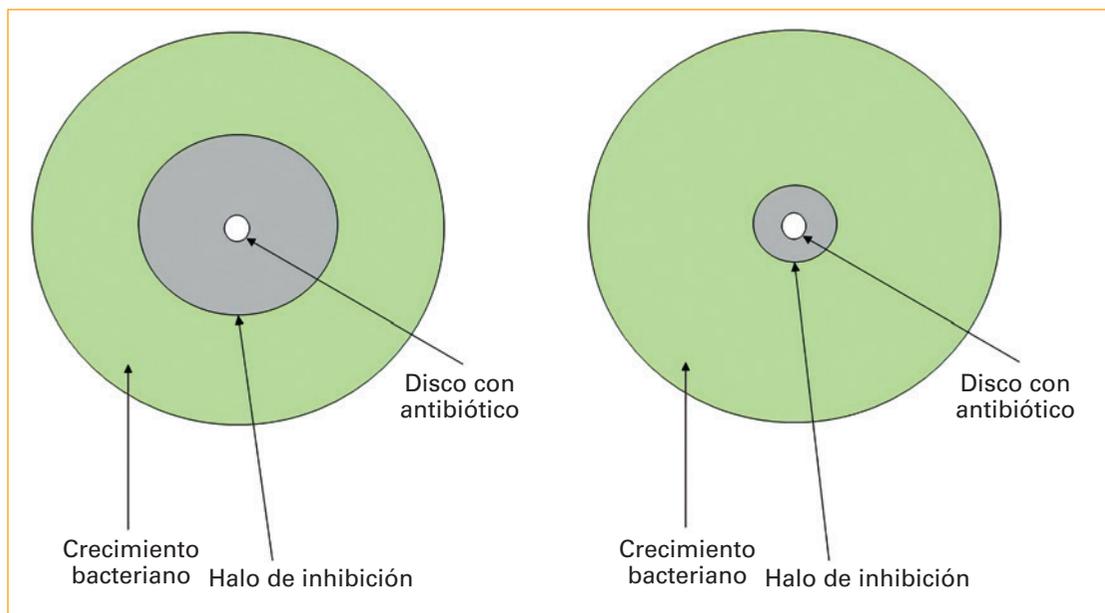


Figura 1. Método del antibiograma disco-placa. A la izquierda se puede observar que la bacteria es sensible al antibiótico debido al gran halo de inhibición; a la derecha se presenta un pequeño halo de inhibición, por lo que se asume que la bacteria es resistente y, por lo tanto, puede tolerar altas concentraciones del antibiótico.

tibióticos que representan mayor preocupación. La lista está organizada en tres secciones según el orden de urgencia con que hacen falta nuevas opciones antibióticas. Esto tiene el propósito de guiar a las personas dedicadas a la investigación para que den prioridad al desarrollo de nuevos antibióticos.

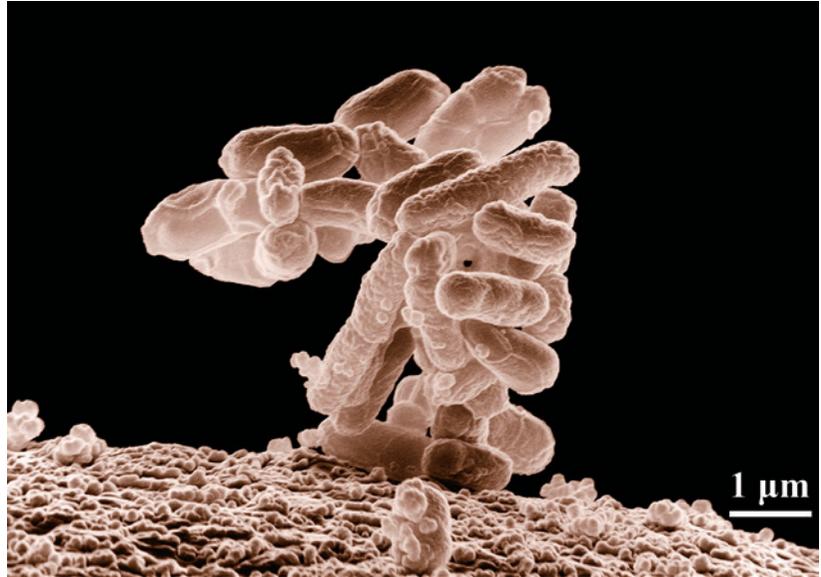
En la lista de prioridad crítica se encuentran los patógenos multirresistentes, es decir, con capacidad de sobrevivir a la acción de distintos tipos de antibióticos. Estos patógenos habitan en el ambiente hospitalario, asilos de adultos mayores y en individuos que constantemente deben utilizar dispositivos médicos, como ventiladores mecánicos y catéteres. Las bacterias de prioridad crítica que suelen causar infecciones graves e incluso mortales son: *Escherichia coli*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Enterobacter*, apodados patógenos ESKAPE por las iniciales de sus nombres.

En un estudio realizado en hospitales mexicanos, se recopiló datos sobre 564 infecciones asociadas a bacterias multirresistentes. Se encontró que los patógenos ESKAPE fueron de los más comunes agentes de infección y llegaron a presentar altos índices de resistencia contra antibióticos de última generación (Gutiérrez-Muñoz y cols., 2017). Asimismo, la Dirección General de Epidemiología reporta un aumento alarmante de la resistencia a los antibióticos en todas las áreas geográficas de México, sin importar si se trata de instituciones públicas o privadas.

■ Posibles soluciones a este problema

■ El uso inadecuado de los antibióticos ha promovido la resistencia en los microorganismos. Cada día estamos retrocediendo en la medicina hacia una época en que las bacterias tienen la ventaja y sus infecciones se vuelven más mortales. Por otra parte, las opciones de tratamiento son cada vez más escasas, lo cual puede resultar en millones de muertes en todo el mundo (Serra-Valdés, 2017).

La OMS se ha dado a la tarea de proponer soluciones frente a este problema mundial, por lo que desarrolló el *Plan de acción global de resistencia antimicrobiana* (2016), seguido por todos los países miembros de la organización, incluido México. Este plan de



acción tiene cinco objetivos principales: 1) aumentar el conocimiento sobre la resistencia a los antibióticos por medio de la educación y capacitación; 2) incrementar el conocimiento a partir de la investigación y vigilancia; 3) disminuir la incidencia de infecciones con medidas de higiene y prevención; 4) optimizar el uso de antibióticos en animales y humanos, y 5) asegurar la inversión para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos. El propósito es reducir el número de infecciones de bacterias resistentes, utilizar y disponer de manera adecuada de los antibióticos e impulsar el desarrollo de nuevos fármacos (Rizo y cols., 2018).

Con el propósito de diversificar los tratamientos contra las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos, recientemente se han propuesto estrategias que evaden la resistencia. Una es el uso de probióticos, esto es, bacterias que cuando se ingieren en la cantidad adecuada otorgan beneficios a la salud; por ejemplo, en el cuerpo humano evitan las infecciones por medio de la producción de sustancias que eliminan a los patógenos y también participan en la competencia por nutrientes. De esta manera, consumir bacterias “amigas” es como reclutar un ejército microscópico que luchará por nuestro bienestar. Otra estrategia es el uso de bacteriófagos, los cuales son virus incapaces de infectar a los seres humanos pero que pueden hacerle daño a las bacterias que nos causan infecciones, por lo que

son algo similar a rifles de cacería, altamente específicos y efectivos; por el contrario, los antibióticos actúan como bombas, altamente destructivas, pero sin la capacidad de distinguir entre bacterias amigas y enemigas (Ruiz y cols., 2017).

En México la medicina herbolaria es una tradición ancestral con un gran valor cultural, por lo que ha aumentado el interés de estudiar la eficiencia de los tratamientos herbolarios centrados en fitoquímicos; es decir, compuestos químicos provenientes de las plantas que servirían para tratar las infecciones. Los aceites esenciales de plantas, miel o jugos de frutas podrían ser una solución a las enfermedades infecciosas persistentes. Sin embargo, es necesario generar más investigación para aislar, comprender y dilucidar los mecanismos de estos compuestos provenientes de las plantas medicinales (Marín y cols., 2018).

■ **Conclusión**

■ El desarrollo del primer antibiótico por Alexander Fleming marcó una nueva era en la medicina, pues nos proveyó armas para luchar contra bacterias causantes de infecciones, de manera que dichas

enfermedades dejaron de estar entre las principales causas de muerte en el mundo. Desde su desarrollo, Fleming advirtió que, si estas armas poderosas eran utilizadas de una forma irresponsable, se volverían inútiles y regresaríamos a una era en que tener una enfermedad infecciosa puede significar la muerte; parece que predijo con precisión lo que pasaría en el futuro, porque actualmente estamos enfrentando bacterias resistentes a los antibióticos.

Las bacterias resistentes no son eliminadas fácilmente al administrarse estos fármacos, por lo que pueden causar enfermedades graves, largas y en ocasiones incurables. Nuestro arsenal dejó de ser efectivo ante estos enemigos de la salud mundial. Si no actuamos rápido con nuevas armas y estrategias, las enfermedades infecciosas volverán a ser una de las principales causas de muerte en el planeta.

Yuridia Ortiz Rivera

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
yuridia.ortiz@uacj.mx

Eduardo Suárez López

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
al172454@alumnos.uacj.mx

Lecturas recomendadas

Dirección General de Epidemiología (2015), *Informe Anual 2015*, México, Secretaría de Salud.

Gutiérrez-Muñoz, J. et al. (2017), "Estudio multicéntrico de resistencias bacterianas nosocomiales en México", *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 30(2):68-75.

Lobanovska, M. y G. Pilla (2017), "Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?", *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(1):135-145.

Marín, F., O. Torres, S. Robledo y M. Doria (2018), "Estudio fitoquímico y evaluación de la actividad antioxidante y leishmanicida de la especie *Pilocarpus alvaradoi* (Rutaceae)", *Información tecnológica*, 29(3):177-186.

Montero-Recalde, M. et al. (2018), "Evaluación de dos métodos para medir la sensibilidad de inhibición de crecimiento de la cepa certificada de *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*", *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 29(4):1543-1547.

Organización Mundial de la Salud (2016), *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*, Ginebra, OMS.

Organización Mundial de la Salud (2017), "La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos", *Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <<https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>, consultado el 27 de junio de 2020.

Rizo, J., S. Fernández y M. Lezana (2018), "Resistencia antimicrobiana", *Boletín CONAMED*, 4:1-8.

Ruiz, J., I. Castro, E. Calabuig y M. Salavert (2017), "Non-antibiotic treatment for infectious diseases", *Revista Española de Quimioterapia*, 30(supl. 1):66-71.

Serra, M. (2017), "La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana", *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3): en línea. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011>, consultado el 27 de junio de 2020.

Tania Monserrat Morales Santos y Hugo Sánchez Hernández

Mecanismos inmunológicos en las plantas

La defensa de las plantas frente a estímulos bióticos y abióticos está constituida por una compleja red de mecanismos para evitar la entrada de patógenos al organismo o restringir su desarrollo una vez trasladados en las células del huésped. Estas estrategias funcionan en conjunto y se encuentran conservadas evolutivamente en los linajes vegetales.

Respuesta de las plantas frente a organismos patógenos

Encontrar estrategias que permitan asegurar de manera sustentable la alimentación para las próximas generaciones es un reto muy grande que implica múltiples factores. Uno de los más importantes es la diseminación de plagas y patógenos, pues representa la principal limitante para la industria, ya que son causantes de enfermedades devastadoras que disminuyen el rendimiento de los cultivos y causan pérdidas económicas.

Un ejemplo de lo anterior es HLB (Huanglongbing), una de las enfermedades más destructivas que afecta la producción mundial de los cítricos. Esta enfermedad es causada por una bacteria endofítica limitada al **floema**, llamada *Candidatus Liberibacter asiaticus*, que se transmite por las secreciones bucales de un insecto conocido como *Diaphorina citri*, el cual se alimenta de los brotes más jóvenes de la planta (Munir y cols., 2020). Así como ésta podría listarse una infinidad de enfermedades que pueden causar la muerte incluso de todas las cosechas.

Controlar estas enfermedades no es algo simple, ya que en la naturaleza los organismos de diferentes especies luchan por el espacio para sobrevivir y llevar a cabo sus funciones vitales; entre ellas, la reproducción para perpetuar su especie. Todos los organismos interactúan y han evolucionado en conjunto al formar ecosistemas sustentables; plantas, insectos y distintos microorganismos, como hongos, bacterias y protozoarios, satisfacen así sus necesidades vitales. De manera general, existen dos tipos de interacciones entre los seres vivos: las relaciones intraespecíficas (entre organismos de una misma especie) y las relaciones interespecíficas (entre organismos de distintas especies).

Floema

Sistema vascular en las plantas por el cual se transportan sustancias nutritivas.



Relaciones benéficas entre plantas y otros organismos

En el transcurso del proceso evolutivo todos los seres vivos han desarrollado mecanismos adaptativos de defensa para sobrevivir ante la trasgresión del medio. A diferencia de los animales, las plantas se establecen en un nicho fijo y permanecen estáticas en un mismo sitio, por lo que deben tener un sistema inmune que les permita responder de manera eficiente al estrés biótico (insectos, nemátodos, virus, bacterias, hongos, oomycetos) y abiótico (sequías, altas y bajas temperaturas, heridas, toxicidad por metales pesados, estrés salino).

Un grupo de bacterias conocidas como rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal (RPCV) se asocia de manera simbiótica a las plantas para cumplir funciones muy importantes que van desde la fijación biológica de nitrógeno, la solubilización de fosfatos y la síntesis de fitohormonas, hasta la inhibición del desarrollo de microorganismos fitopatógenos mediante la síntesis de sustancias químicas antimicrobianas, antibióticos (sustancias antifúngicas) o sideróforos que estimulan las defensas de las plantas mediante mecanismos de biocontrol. Como parte de este grupo de bacterias se ha reportado una amplia gama de géneros, entre ellos: *Agrobacterium*, *Azospirillum*, *Azotobacter*, *Bacillus* y *Rhizobium* (Moreno y cols., 2018).

Diversidad de organismos patógenos en las plantas: biotróficos y necrotróficos

Los organismos patógenos en las plantas se llaman fitopatógenos y se clasifican en dos categorías principales según sus estilos de vida, métodos de infección y mecanismos de adquisición de sus nutrientes: patógenos biotróficos y necrotróficos. Los biotróficos causan relativamente poco daño al huésped, pues requieren alimentarse de los tejidos vivos, poseen estructuras de alimentación especializadas; por lo general carecen de toxinas y secretan pocas enzimas degradadoras de la pared. En cambio, los patógenos necrotróficos únicamente logran obtener sus nutrientes de células muertas, para lo cual utilizan enzimas y toxinas que degradan y maceran la pared

celular de la planta; éstos se caracterizan por crecer en tejidos dañados o senescentes. De manera general, los patógenos biotróficos mantienen una relación más estrecha con sus huéspedes e incluso establecen interacciones muy complejas que les permiten modular el metabolismo de la planta a su favor; mientras que los necrotróficos tienen una relación mucho menos íntima (Nafisi y cols., 2015).

Sistema inmunológico en plantas

La resistencia de las plantas frente a diversos patógenos se basa en efectos combinados de barreras físicas (directas) y bioquímicas (indirectas); su combinación les otorga un espectro amplio de protección frente a los organismos patógenos. Los dos tipos de defensas principales producidas por el sistema inmune de las plantas se clasifican en: defensas constitutivas, que se encuentran activas todo el tiempo, y defensas inducidas, que se activan exclusivamente cuando la planta percibe un ataque. Sin necesidad de ningún tipo de estímulo, las defensas constitutivas implican una modificación morfológica o estructural, como en pared celular, tricomas, espinas, ceras e incluso compuestos químicos repelentes, antinutritivos o toxinas. Por otra parte, las defensas inducidas representan un gasto energético para el organismo que podría ser empleado para el crecimiento o la reproducción; por lo tanto, sólo son activadas en



casos muy específicos, como el ataque de patógenos (Laredo y cols., 2017).

De entre la cantidad enorme de respuestas inducidas que poseen las plantas destacan la codificación de genes, la síntesis de proteínas especiales, las alteraciones en la señalización hormonal, así como la producción de proteasas digestivas y metabolitos secundarios (flavonoides, fenoles). La producción de metabolitos secundarios está intrínsecamente relacionada con la resistencia; éstos son compuestos orgánicos de bajo peso molecular que se presentan en diversos grupos de organismos (plantas, hongos, bacterias, líquenes, entre otros) y su síntesis está restringida principalmente a fases de estrés (no son esenciales para el crecimiento o la reproducción) (Schlüttenhofer, 2020).

Además de los metabolitos secundarios, las hormonas vegetales son compuestos que cumplen una relevante función en el proceso de defensa. Éstas son moléculas químicas de diversa composición que se encargan de permitir la adaptación de las plantas a cualquier condición ambiental desfavorable que se presente; además, regulan funciones muy importantes, que van desde el crecimiento y desarrollo hasta la respuesta mediante señales frente al estrés biótico y abiótico. El proceso de defensa está controlado sobre todo por las interacciones sinérgicas y antagónicas de tres fitohormonas: los jasmonatos (JA), el ácido salicílico (AS) y el etileno (ET).



Sistema inmune innato y proteínas NLR en plantas

■ La primera barrera de defensa del sistema inmune innato puede diferenciar las moléculas propias y las extrañas mediante el reconocimiento de secuencias conocidas como patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). Estas estructuras se encuentran únicamente en los microorganismos ausentes en el huésped y se reconocen mediante receptores del sistema inmune innato, llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR). La inmunidad activada por los MAMP restringe el crecimiento de los patógenos en el organismo de la planta y es un proceso general que reconoce grandes grupos de microorganismos (véase la Figura 1).

En investigaciones recientes se ha demostrado que el sistema inmune innato en plantas y animales involucra receptores de superficie celular y receptores intracelulares de la superfamilia NLR (dominio de unión a nucleótidos [NBD] y repeticiones ricas en leucinas [LRR], llamadas comúnmente proteínas ricas en repeticiones de leucinas unidas a nucleótidos [NLR o NB-LRR]). Estas proteínas contienen dominios muy conservados a lo largo de sus linajes y permiten a los hospedadores reconocer e interactuar con organismos patógenos, comensales y simbióticos. En plantas, las proteínas NLR están presentes en angiospermas y gimnospermas, así como en briofitas y hepáticas; sin embargo, no se presentan en algas unicelulares *Chlamydomonas* (Jones y cols., 2016).

Las proteínas NLR son conocidas comúnmente como receptores inmunes NLR y poseen una función análoga a los receptores intracelulares tipo NOD en el sistema inmune innato en animales (Araújo y cols., 2020). Estas proteínas pueden ser cinasas receptoras, que poseen un dominio extracelular involucrado en la percepción del ligando, un dominio transmembrana de paso simple y un dominio de cinasa intracelular, o bien son proteínas de tipo receptor que tienen un dominio extracelular, pero carecen de un dominio de señalización intracelular. Las NLR participan en la segunda barrera de defensa de la inmunidad vegetal, una barrera mucho más específica que los MAMP, pues se encargan de reconocer y defender al huésped de proteínas efectoras; es decir, moléculas virulentas secretadas por patógenos

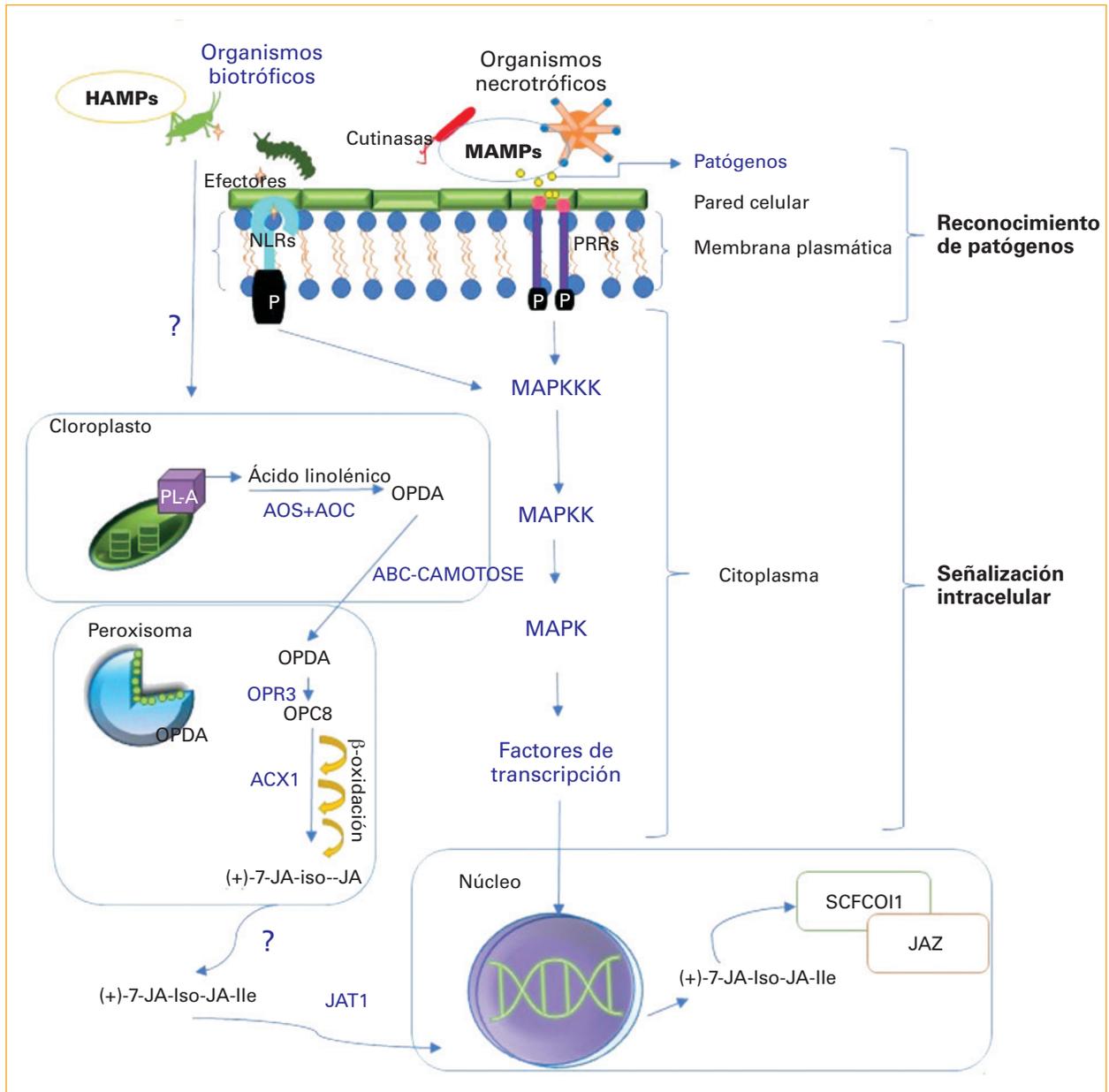


Figura 1. Reconocimiento y vías de señalización intracelular desencadenadas frente a la respuesta de defensa contra patógenos en plantas. Aún no se conocen todos los mecanismos que inducen la activación de las fosfolipasas (PL) en la membrana plasmática para ser transmitidas al cloroplasto ni los mecanismos de transporte de (+)-7-JA-iso-JA al citoplasma donde se une a aminoácidos, preferentemente isoleucina mediante la enzima JAT1. Modificada de Kushalappa y cols. (2016). *HAMP: patrones moleculares asociados a herbívoros; MAMP: patrones moleculares asociados a microorganismos; PRR: receptores de reconocimiento de patrones; NLR: proteínas ricas en repeticiones de leucinas, unidas a nucleótidos; PLA: fosfolipasa A; AOS: óxido de aleno sintetasa; AOC: óxido de aleno ciclasa; OPDA: 12-oxo-fitodienoico; OPR3: OPDA reductasa 3; ACX1: acetil co. A oxidasa; JAT1: transportador JAT1; SCFCO11: complejo Skp1/Cullin/Fbox; JAZ: *jasmonate ZIM domain*.

que pueden llegar a redireccionar el metabolismo de las plantas (Giménez-Ibáñez y cols., 2016).

Proteínas efectoras y genes de resistencia

Las proteínas efectoras son fitotoxinas y moléculas virulentas cuya función es suprimir la activación de

respuestas de defensa inmune durante el reconocimiento de los MAMP en un proceso conocido como susceptibilidad activada por el efector. A pesar de que esto suena como una gran ventaja evolutiva, representa un reto, en especial para patógenos biotróficos que requieren mantener a su huésped con vida; por lo tanto, su aplicación y dosis deben ser

controladas. Las plantas huésped sólo sobreviven si logran reconocer y defenderse de los efectores, para lo cual han desarrollado genes de resistencia contra enfermedades (genes R). Éstos son un mecanismo sofisticado de resistencia, pues impiden o retrasan la entrada del patógeno mediante la producción de metabolitos relacionados con la resistencia (RRM) y proteínas relacionadas con la resistencia (RRP) (Kushalappa y cols., 2016). Hasta la fecha se han logrado clonar más de 300 genes R intracelulares y de superficie celular de diversos cultivos, incluidos maíz, arroz, trigo, papa y jitomate (Araújo y cols., 2020).

■ La función de las fitohormonas en la defensa de las plantas: síntesis de jasmonatos

■ Al estudiar cómo responden las plantas al ataque surge una pregunta: ¿cómo reconocen el daño causado por un agente mecánico, como el viento o la herbivoría de los insectos? Esta respuesta se lleva a cabo por el sistema inmune. Las plantas reconocen el daño mecánico provocado por herbívoros mediante las secreciones bucales y de ovoposición, así como las heces del animal. Este grupo de señales se denomina patrones moleculares asociados a herbívoros (HAMP). El daño mecánico en los tejidos provocado

mediante diversas estrategias de alimentación de los herbívoros desencadenará una serie de reacciones al activarse unas vías de señalización sumamente parecidas a las que se presentan en los vertebrados bajo el estímulo de dolor en que se sintetizan prostaglandinas a partir del ácido araquidónico; resulta impresionante en las plantas el proceso análogo que se lleva a cabo por un compuesto químicamente muy similar, el ácido jasmónico (AJ).

Para comprobar la gran importancia de los jasmonatos frente al ataque de insectos se han desarrollado en el laboratorio plantas mutantes (incapaces de expresar genes que intervienen en la acumulación de jasmonatos) y se ha demostrado que no sólo son capaces de responder frente al ataque de insectos, sino que también poseen un metabolismo especializado que regula el crecimiento mientras se activan las defensas, media la tolerancia a las heridas y las relaciones simbióticas, participa en la producción del polen, la tuberización, el desarrollo de tricomas en la hojas, el crecimiento y morfogénesis de la raíz y hojas, así como en la formación de yemas y flores, entre otras (Schlutenhofer, 2020).

En condiciones normales, la síntesis de jasmonatos en plantas se encuentra inhibida por un complejo represor que mantiene unidas a las pro-



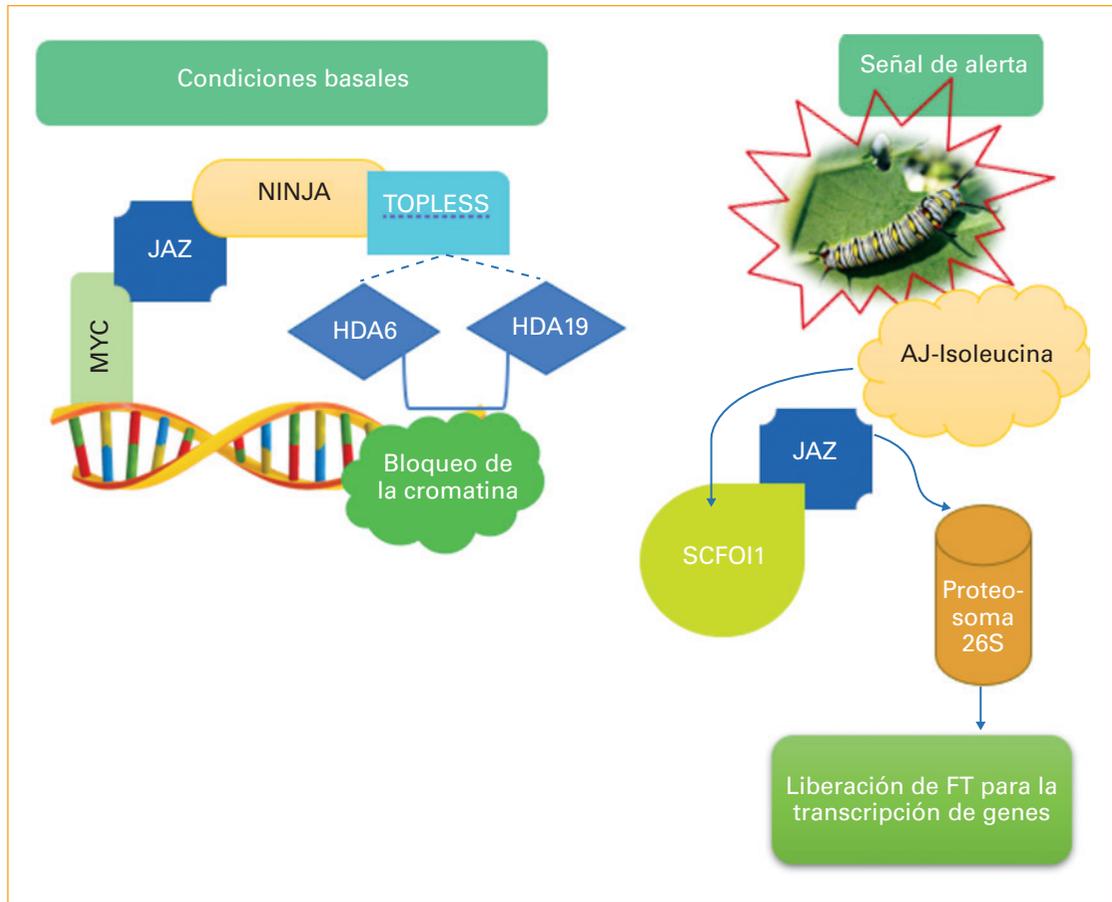


Figura 2. Complejo represor JAZ-MYC en condiciones basales y liberación de los FT para la producción de jasmonatos mediante la ubiquitinación de la proteína JAZ.

teínas *jasmonate ZIM domain* (JAZ) y los factores de transcripción MYC, lo que impide la interacción de dichos genes y la maquinaria de ARN polimerasa II requerida para iniciar la reprogramación transcripcional de jasmonatos (véase la Figura 2). El complejo represor JAZ-MYC recluta a la proteína adaptadora NINJA, el correceptor general TOPLESS (TPL) que incorpora a la histona deacetilasa 6 y 19 (HDA6 y HDA19). Tras la ruptura de la membrana celular del cloroplasto por la herbivoría se libera α -ácido linolénico mediante las enzimas fosfolipasas A1; después, con ayuda de otras dos enzimas (sintetasa de óxido aleno y ciclasa de óxido aleno), se conduce a la formación de OPDA dentro del cloroplasto. El OPDA es un precursor del ácido jasmónico que requiere pasar al peroxisoma, donde realiza tres ciclos de beta oxidación; esto da lugar al ácido jasmónico que en el citoplasma por acción de la enzima JAR1 se conjuga con un aminoácido, preferentemente

isoleucina, que origina el ácido jasmónico isoleucina (AJ-Isoleucina), la forma activa de la hormona (Giménez-Ibáñez y cols., 2016). En el núcleo se perciben las altas concentraciones de AJ-Isoleucina por el complejo represor JAZ-SCFCO11. La proteína SCFCO11 es una ubiquitina ligasa que marcará a la proteína JAZ para ser degradada por la proteosoma 26S; por lo tanto, el complejo represor JAZ-MYC libera los factores de transcripción (FT) para comenzar la expresión de genes antes suprimidos (Wasterneck y Strnad, 2019).

■ **Panorama futuro del estudio de la inmunología vegetal**

Aunque las últimas dos décadas han aportado mucho conocimiento para explicar los mecanismos inmunológicos en las plantas, aún existen diversos mecanismos moleculares no esclarecidos y desco-

nocidos. El estudio de las complejas interacciones planta-patógeno permitirá desarrollar e implementar procesos agrícolas menos invasivos en el ambiente para el control de plagas y el mejoramiento de cultivos más resistentes a enfermedades. El estudio de las proteínas NLR, las cascadas de señalización intracelulares llevadas a cabo por las MAPK y la participación de las fitohormonas como los jasmonatos podrá proporcionar este entendimiento de respuesta por parte de las plantas.

Por otro lado, el aislamiento de metabolitos secundarios que presentan propiedades benéficas permite su aplicación en diferentes industrias biotecnológicas. Durante los últimos años, la inducción de resistencia en plantas mediante la aplicación de rizobacterias promotoras de crecimiento vegetal

y hongos micorrícicos arbusculares ha funcionado como un mecanismo que protege a las plantas de futuras infecciones frente a una amplia gama de patógenos, lo cual ha sido ampliamente aprovechado en cultivos con importancia económica para generar resultados favorables al desarrollo agrícola.

Tania Monserrat Morales Santos

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.

tann_iunam@comunidad.unam.mx

Hugo Sánchez Hernández

Programa Educativo de Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Quintana Roo.

hugo.sanchez@upqroo.edu.mx

Lecturas recomendadas

- Araújo, A. C. de *et al.* (2020), “Plant NLR receptor proteins and their potential in the development of durable genetic resistance to biotic stresses”, *Biotechnology Research and Innovation*, 3:80-94. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.biori.2020.01.002>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Giménez-Ibáñez, S., A. Chini y R. Solano (2016), “How microbes twist jasmonate signaling around their little fingers”, *Plants*, 5(1):323-329. Disponible en: <doi.org/10.3390/plants5010009>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Jones, J. D. G., R. E. Vance y J. L. Dangl (2016), “Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals”, *Science*, 354(6316): en línea. Disponible en: <doi.org/10.1126/science.aaf6395>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Kushalappa, A. C., K. N. Yogendra y S. Karre (2016), “Plant Innate Immune Response: Qualitative and Quantitative Resistance”, *Critical Reviews in Plant Sciences*, 35(1):38-55. Disponible en: <doi.org/10.1080/07352689.2016.1148980>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Laredo, E., J. L. Martínez, L. Guillén y D. Hernández (2017), “Aplicación de ácido jasmónico como inductor de resistencia vegetal frente a patógenos”, *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*, 8(3):673-683.
- Moreno, A. *et al.* (2018), “Rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal: una alternativa de biofertilización para la agricultura sustentable”, *Revista Colombiana de Biotecnología*, 20(1):68-83. Disponible en: <doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v20n1.73707>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Munir, S. *et al.* (2020), “Unraveling the metabolite signature of citrus showing defense response towards *Candidatus Liberibacter asiaticus* after application of endophyte *Bacillus subtilis* L1-21”, *Microbiological Research*, 234 (enero): 126425. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.micres.2020.126425>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Nafisi, M., L. Fimognari y Y. Sakuragi (2015), “Interplays between the cell wall and phytohormones in interaction between plants and necrotrophic pathogens”, *Phytochemistry*, 112(1):63-71. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.11.008>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Schluttenhofer, C. (2020), “Origin and evolution of jasmonate signaling”, *Plant Science*, 298(mayo):110542. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.plantsci.2020.110542>, consultado el 20 de agosto de 2022.
- Wasternack, C. y M. Strnad (2019), “Jasmonates are signals in the biosynthesis of secondary metabolites —Pathways, transcription factors and applied aspects— A brief review”, *New Biotechnology*, 48:1-11. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.nbt.2017.09.007>, consultado el 20 de agosto de 2022.

Mario A. de Leo Winkler, coordinador

Epigenética: cinco visiones desde la Universidad Autónoma Metropolitana

La epigenética se investiga desde muy diferentes facetas en la Universidad Autónoma Metropolitana: los factores medioambientales, la edad y la alimentación, entre otras. Nueve investigadoras e investigadores de la UAM nos introducen al tema y comparten sus resultados para acercar a la ciudadanía a la vanguardia en los descubrimientos de la disciplina y hacerles copartícipes de los beneficios.

Epifármacos: los guardianes de la juventud

Comprender por qué y cómo se produce el envejecimiento compete a un área de investigación actual muy relevante. El envejecimiento es un proceso biológico complejo que se caracteriza por una pérdida gradual de las funciones físicas y mentales, así como un mayor riesgo de enfermedades asociadas a la edad (como cáncer, Alzheimer, enfermedad cerebrovascular y Parkinson). En el mundo, el incremento en la esperanza de vida ha originado un mayor número de individuos ancianos y personas afectadas por este tipo de padecimientos.

La edad cronológica es el número de años que tiene una persona, mientras que la edad biológica mide el funcionamiento de su cuerpo en relación con su edad cronológica. Es bien conocido que individuos de 80 años difieren drásticamente: unos gozan de buena salud física y mental mientras que otros padecen enfermedades o requieren asistencia en las actividades de la vida cotidiana. ¿Qué los hizo diferentes? La herencia, el estilo de vida (dieta, horas de sueño, ejercicio) y el ambiente (por ejemplo, la exposición al sol) influyen en el envejecimiento normal y anormal, pero también la epigenética está implicada en el envejecimiento y en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad (Saul y Kosinsky, 2021).

La epigenética estudia los cambios hereditarios reversibles que modifican la expresión (encendido y apagado) de los genes y que no involucran alteraciones en la secuencia del ADN. Estos cambios incluyen la unión de un metilo al ADN (**metilación**), así como cambios químicos en las **histonas** (proteínas asociadas al ADN en los cromosomas). Estas marcas epigenéticas las adquirimos en el transcurso de nuestra vida; son dinámicas reversibles conforme a la dieta, el estrés, la actividad

Gen

Unidad mínima informativa en el genoma; es decir, un fragmento de ADN que es capaz de codificar un ARN o una proteína.

Metilación

Adición de un grupo metilo a un determinado compuesto o molécula. En el contexto adecuado, la metilación se puede dar sobre las histonas o sobre los propios nucleótidos de la cadena de ADN.

Histonas

Proteínas responsables del empaquetamiento y compactación del ADN en los eucariotes.

física, los hábitos de trabajo, el tabaquismo y el consumo de alcohol, entre otros factores (Inbar-Feigenberg y cols., 2013).

Por otro lado, las alteraciones en las marcas epigenéticas afectan las funciones celulares, por lo que contribuyen de manera directa al envejecimiento y desarrollo de enfermedades asociadas; por ejemplo, se ha observado que la cantidad de ADN metilado cambia con la edad y en pacientes con cáncer (Zhang y cols., 2020). Sin embargo, el envejecimiento podría prevenirse o posponerse mediante el uso de compuestos naturales (antioxidantes y vitaminas A, B, C y D) con potencial anti-envejecimiento (Nur y cols., 2021). También se han sintetizado epifármacos que modifican la escritura, lectura y borrado de las marcas epigenéticas para tratar enfermedades relacionadas con la edad, ya que pueden detener el crecimiento y la muerte celular mediante el aumento de la longevidad de las células (véase la Figura 1).

Cabe agregar que algunos fármacos, como el ácido valproico y la azacitidina (utilizados para tratar epilepsia y cáncer), presentan actividad de epifármacos (Montalvo-Casimiro y cols., 2018). En resumen, una mejor comprensión de los procesos epigenéticos relevantes permitirá diseñar nuevos epifármacos como una alternativa eficaz contra el envejecimiento y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad, por lo que podríamos considerarlos como guardianes de la juventud.

El prendido y apagado de los genes también se puede descomponer

El ADN constituye el libro de la vida, donde está escrita la mayoría de la información que necesita una célula para poder formar un organismo; así, todas sus células contienen el mismo ADN. Esta información es tan extensa que, para el caso del ser humano, su impresión en papel se hizo en 130 gruesos volúmenes con 43 000 caracteres por página. Sólo el cromosoma X necesitó de siete libros, mientras que el cromosoma Y requirió sólo de uno.

Surgen varias preguntas: ¿cómo una célula puede almacenar tanta información?, ¿cómo hace la célula para poder leer todo el genoma?, ¿toda la informa-

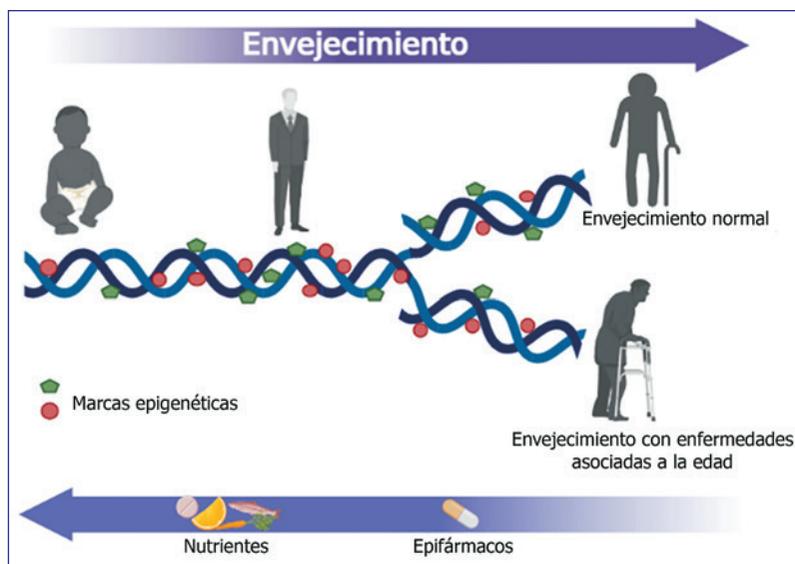


Figura 1. Las marcas epigenéticas se acumulan durante la vida y sufren alteraciones en el envejecimiento y en las enfermedades asociadas a la edad, las cuales pueden ser revertidas con el uso de epifármacos y nutrientes. Crédito: Marisol López mediante Biorender.

ción contenida en el genoma es necesaria para las funciones de la célula? La célula eucariota (aquella con núcleo y sistemas membranosos internos) tiene estrategias eficientes para poder contener todo el ADN al interior del núcleo. Éste es empaquetado alrededor de unas proteínas llamadas histonas, parecidas a un yo-yo, que en conjunto forman la **cro-****matina**, lo cual permite que dos vueltas de ADN se enrollen en ocho histonas, para que todo esté más compacto y la célula pueda almacenar la información dentro del núcleo.

Cromatina
Estado habitual de compactación del ADN eucariótico que forma los cromosomas.

Ahora bien, la célula es incapaz de leer todo el ADN, entonces, dependiendo de la función que va a desempeñar, lo organiza de manera muy singular al interior del núcleo. La idea principal es que si la información es indispensable para que la célula lleve a cabo sus funciones siempre estará disponible, y la que no se use la almacenará en lugares donde no estorbe (véase la Figura 2). Es como en nuestra recámara: por muy desordenada que esté, sabemos perfectamente dónde encontrar las cosas que más utilizamos, mientras que lo demás se va perdiendo en los recovecos del cuarto.

Esta forma de organización permite que sólo los genes que estén disponibles y que sean necesarios

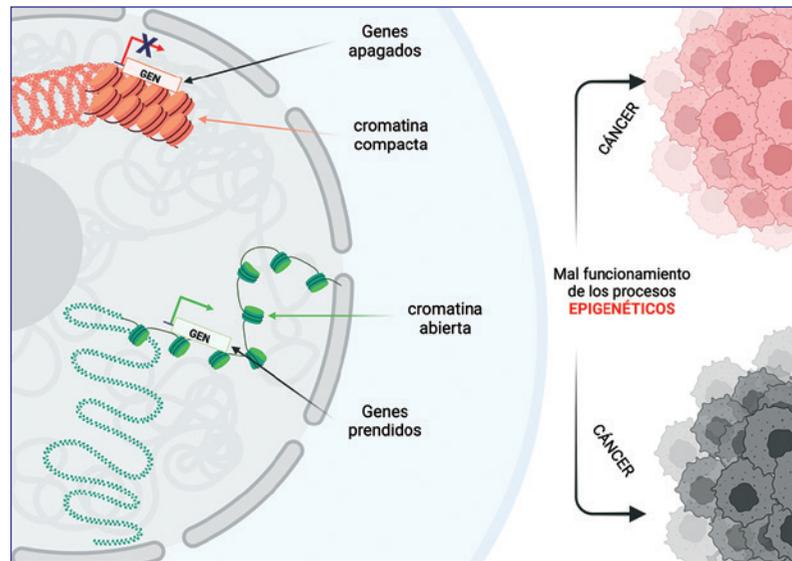


Figura 2. Representación esquemática de las funciones epigenéticas y su papel en la expresión de los genes en células normales y cancerosas. En el núcleo celular hay regiones donde el ADN se encuentra en la cromatina compactada, lo que hace que algunos genes se mantengan apagados (color naranja). Pero el mismo núcleo contiene ADN en cromatina más relajada y abierta que permite que los genes estén prendidos (verde). En enfermedades como el cáncer, estos procesos epigenéticos no funcionan de manera correcta y pueden hacer que los genes no se expresen bien. Crédito: Ernesto Soto, mediante Biorender.

para el desempeño de las funciones de la célula puedan prenderse, mientras que aquellos que no utilizará se mantendrán apagados y escondidos. Esto es una labor titánica, pues se ha estimado que el ser humano contiene 63 000 genes. Entonces, ¿quién es el responsable de esta organización?

La epigenética es la encargada de prender y apagar los genes, así como también de organizar el ADN al interior del núcleo. Estos procesos epigenéticos son como máquinas perfectamente aceitadas que pueden adaptarse a las condiciones y necesidades de las células, prendiendo y apagando genes. Pero toda máquina puede descomponerse. En un organismo, una mala alimentación, la exposición a agentes dañinos como la luz ultravioleta, la radiación y diversos componentes químicos, o bien los factores genéticos pueden hacer que estos procesos dejen de funcionar correctamente y se desarrollen distintas enfermedades, como el cáncer.

Por ende, si los componentes epigenéticos comienzan a funcionar de manera errónea y hacen que los genes estén mal organizados al interior del núcleo, provocarán que se prenda y apague de manera incorrecta. Por ello, se ha visto a la epigenética

como un campo de investigación en crecimiento que podrá ayudar a entender sus efectos y tratar de encontrar terapias en contra de varios padecimientos.

■ El reloj epigenético del envejecimiento

■ El envejecimiento es un proceso de deterioro progresivo y gradual en las funciones fisiológicas por el cual atravesamos todos los seres vivos. Sin embargo, en 1988 descubrimos que era posible incrementar el periodo de vida del nematodo *Caenorhabditis elegans* al modificar una sola base de la secuencia del gen *age-1*. Desde entonces, cientos de genes relacionados con la regulación del envejecimiento se han identificado en éste y otros organismos, lo cual sugiere que este proceso está —al menos en parte— genéticamente determinado y que podría ser modulado.

No obstante, el estudio de la esperanza de vida en gemelos genéticamente idénticos indica que el componente genético contribuye en, aproximadamente, 25% al envejecimiento. Esto sugiere que otros factores determinantes, como el azar (accidentes) o el ambiente (estilos de vida), también participan en el proceso. A estas contribuciones, más allá de la gené-

tica, las conocemos como epigenética. Por ejemplo, la epigenética es la razón por la cual existen mazorcas de maíz de diferentes colores en distintos sitios a pesar de contener la misma información genética.

De manera simplista, la epigenética puede considerarse como el estudio de los cambios de la expresión genética que involucran modificaciones en la estructura del ADN. La información genética en los seres humanos está contenida en una enorme molécula de ADN nuclear extremadamente compacta en la que el ADN se enrolla alrededor de unas proteínas globulares llamadas histonas, lo que a su vez se compacta para formar una fibra de la cromatina que finalmente da como resultado un cromosoma. El empaquetamiento del ADN está determinado por modificaciones químicas en la hebra del ADN; por ejemplo, metilaciones (véase la Figura 3), así como modificaciones en las histonas que controlan los genes que estarán activos (poca metilación del ADN) o inactivos (alto nivel de metilación). Así, estas modificaciones epigenéticas dan a la célula y a los tejidos la posibilidad de cambiar su “conducta” sin alterar su código genético.

Los patrones de estas modificaciones cambian durante el envejecimiento. En general, disminuye la metilación del ADN, lo que conduce a una expresión de genes inespecífica que reduce la funcionalidad de muchas células y tejidos. Así, determinar el grado de metilación del ADN nos permite medir la edad biológica de un individuo, como si usáramos un reloj epigenético del envejecimiento.

Hace poco tiempo Steve Horvath desarrolló una forma de medir la edad biológica de diferentes tejidos, en distintas especies y de manera muy precisa (>90%). Mediante esta técnica se ha comprobado que las células reprogramadas son biológicamente muy jóvenes; que el tabaquismo o la infección con VIH aceleran el envejecimiento; que los tejidos corporales envejecen a diferentes velocidades. Recientemente, otro estudio mostró que un año de tratamiento con hormona del crecimiento y dos antidiabéticos retrasa 2.5 años el reloj epigenético del sistema inmune, lo que sugiere que el reloj epigenético puede ser modulado. Aunque se requiere aún mucho trabajo para confirmar la utilidad del reloj

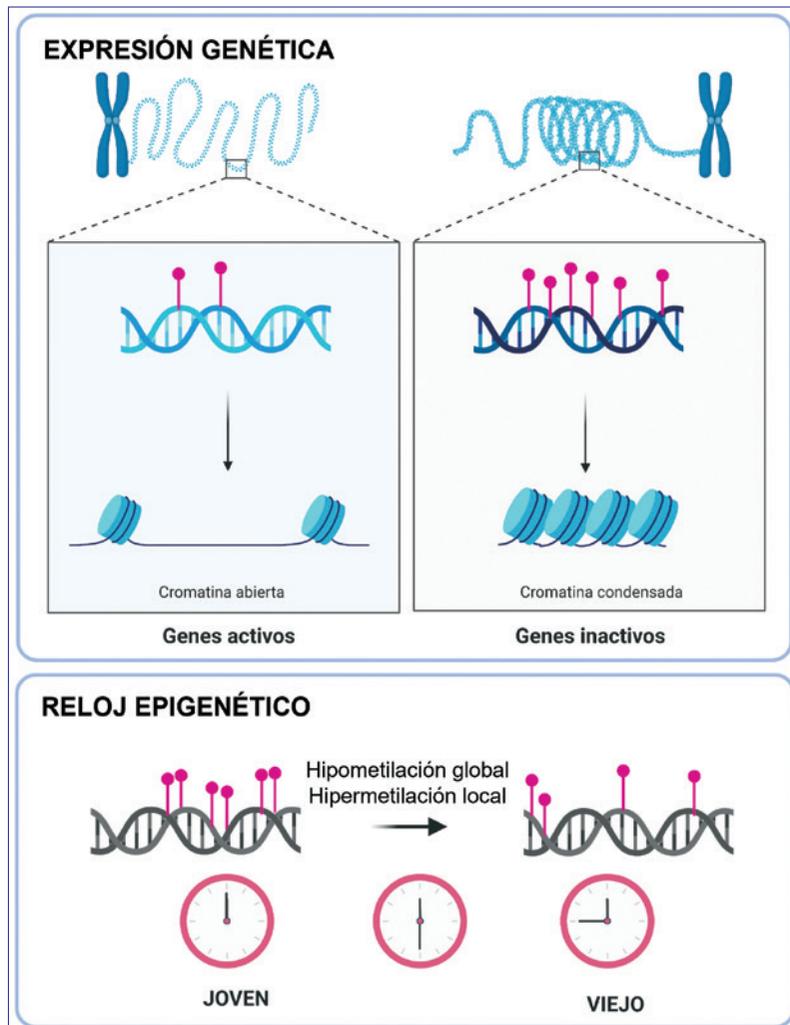


Figura 3. El nivel de la metilación del ADN regula la expresión genética. Así, un bajo nivel de metilación conduce a una cromatina abierta y a una activa expresión de genes, mientras que una alta metilación conduce a una cromatina condensada y a la inactivación de genes específicos. Con el envejecimiento, el grado de metilación disminuye (hipometilación global) y sitios específicos del ADN presentan altos niveles de metilación (hipermetilación local). Estos cambios en los patrones de metilación del ADN se usan como un reloj epigenético para estimar y predecir la edad biológica de un individuo. Crédito: Silvestre Alavez Espidio, mediante Biorender.

epigenético en el envejecimiento, su estudio es una herramienta importante en la búsqueda de la longevidad asociada al envejecimiento saludable.

■ Un tesoro escondido

■ Los antibióticos, antitumorales y otra serie de compuestos con actividad biológica que es benéfica para el ser humano son producidos por microorganismos (en especial, hongos filamentosos y levaduras). Se estima que casi 30% de los productos usados en terapéutica humana y 60% de las drogas usadas como an-

Acetilación

Adición de un grupo acetilo a un determinado compuesto o molécula. En el contexto indicado, la acetilación se da sobre las histonas.

Compuestos bioactivos

Compuestos químicos que presentan alguna actividad de interés para el ser humano.

ticancerígenos y contra agentes infecciosos son producidos por microorganismos. En nuestro laboratorio (y muchos otros en el mundo) aislamos microorganismos para buscar nuevos compuestos que presenten actividades como las descritas arriba.

No es una tarea sencilla, y menos si se calcula que no todos los microorganismos que sembremos en las placas con medio de cultivo crecerán. De hecho, sólo entre 0.001% y 10% de los microorganismos ambientales son cultivables. ¿Esto quiere decir que no son viables? No, simplemente no se conocen sus requerimientos nutricionales y no son capaces de crecer en los medios de cultivo tradicionales usados en microbiología.

Una primera ayuda para resolver este problema apareció con el uso de determinadas secuencias específicas de ADN y de proteínas para el estudio de la diversidad microbiana (lo que ahora se conoce como filogenia molecular). Mucho más rápido todo, pero aún insuficiente: seguíamos perdiendo la mayoría de la información (la que estaba fuera de las moléculas empleadas para la identificación y toda la contenida en los microorganismos no cultivables). Por eso, el surgimiento de la genómica y, más en concreto, la metagenómica (Dreamgenics, 2022) ha sido crucial, pues nos ha permitido conocer toda la información genética (todo el ADN) de la gran mayoría de los microorganismos presentes en un determinado ambiente. (La totalidad es todavía una utopía: la metodología empleada siempre puede “ignorar” a algún tipo de microorganismo.)

Analizamos los genomas completos en busca de conjuntos de genes que codifiquen la síntesis de todos los compuestos posibles en cada microorganismo, lo que se denomina minería genómica. Algunos de ellos ya son bien conocidos, mientras que otros nunca han podido obtenerse debido a que la expresión de los **genes biosintéticos** se encuentra frecuentemente regulada (en ocasiones hasta 75% del total) por el estado de la cromatina, lo que se conoce como epigenética (García Robles y cols., 2012).

Durante estos últimos años se han descrito varias **enzimas** que regulan la disposición de la cromatina en los organismos eucariontes (hongos incluidos) mediante modificaciones químicas de las histonas,

como **acetilación** o metilación (véase la Figura 4). La combinación de metagenómica, minería genómica y protocolos que permitan la inactivación o la sobreexpresión de los genes que codifican para las enzimas implicadas en la epigenética promete ser la clave en la búsqueda de nuevos **compuestos bioactivos** con capacidades potenciadas (o con efectos secundarios menos agresivos). Tal vez encontremos algún nuevo tipo de antibiótico para combatir a las bacterias multirresistentes, que constituyen una de las diez principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad (OMS, 2020). O bien podríamos obtener nuevos antivirales, antitumorales... un auténtico tesoro escondido.

Alimentación saludable: el efecto de los compuestos naturales

Una alimentación adecuada es muy importante para mantener una buena salud, pues los alimentos contienen nutrientes que le hacen bien al organismo. Un ejemplo es el de los compuestos naturales, que además de tener propiedades antioxidantes ayudan a neutralizar radicales libres generados por el ambiente. ¿Estos alimentos tienen el poder de cam-

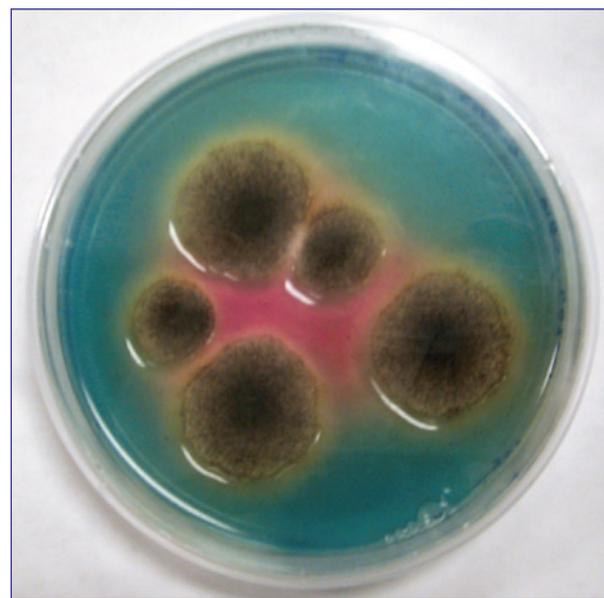


Figura 4. Microorganismo productor de sideróforos, compuestos que captan hierro del medio de cultivo, lo que provoca un cambio de acidez y coloración alrededor de la colonia que los produce. Crédito: Francisco José Fernández Perrino.

Genes biosintéticos

Aquellos que codifican para las enzimas necesarias para que la célula sintetice un determinado compuesto.

Enzimas

Proteínas que facilitan ciertas reacciones químicas, en contraposición con las proteínas estructurales, que no tienen actividad.

biar la expresión de los genes de tal manera que a su vez puedan generar un cambio visible? La respuesta es sencilla: absolutamente sí, pero pensemos en un ejemplo específico. ¿Puedes imaginar qué es lo que provoca que una abeja se convierta en reina? La diferencia radica en que la abeja, que en el futuro será reina, solamente es alimentada con jalea real, lo cual provoca cambios epigenéticos que a su vez ocasionan cambios físicos típicos que permiten identificar a una reina del resto de las obreras.

Entendemos por cambios epigenéticos a los cambios hereditarios en la expresión génica y la organización de la cromatina que no implican una alteración en la secuencia del ADN. Estos cambios se llevan a cabo principalmente por la metilación del ADN (adición de grupos metilo), la modificación de las histonas y de los ARN no codificantes. Estas modificaciones actúan como un candado que provoca que la cromatina se relaje o se condense y, de esta manera, ocurra la expresión de los genes.

El componente nutricional como parte del estilo de vida ejerce un papel importante en muchos procesos biológicos normales y está involucrado en la aparición y la progresión de las enfermedades (véase la Figura 5). Hay compuestos naturales antioxidantes, como resveratrol (presente en el vino), curcumina (curry), isotiocianatos (brócoli, repollo, col rizada), genesteína (soya) y epigallocatequina 3 galato (té verde), con la capacidad de provocar cambios epigenéticos que ayudan a prevenir enfermedades. Se ha observado que la curcumina produce una baja metilación en células leucémicas, lo cual es importante para su eliminación; además, provoca cambios epigenéticos que evitan la inflamación. Por otro lado, el consumo de genesteína se relaciona con cambios epigenéticos que ayudan a prevenir el cáncer de mama. El consumo de resveratrol, epigallocatequina-3-galato e isotiocianatos inhibe la enzima responsable de la metilación en las células tumorales y, por lo tanto, del encendido de genes que se encontraban apagados y cuya función es eliminar a las células malignas.

Por último, en un estudio hecho en ratones también se encontró que si tienen una dieta deficiente

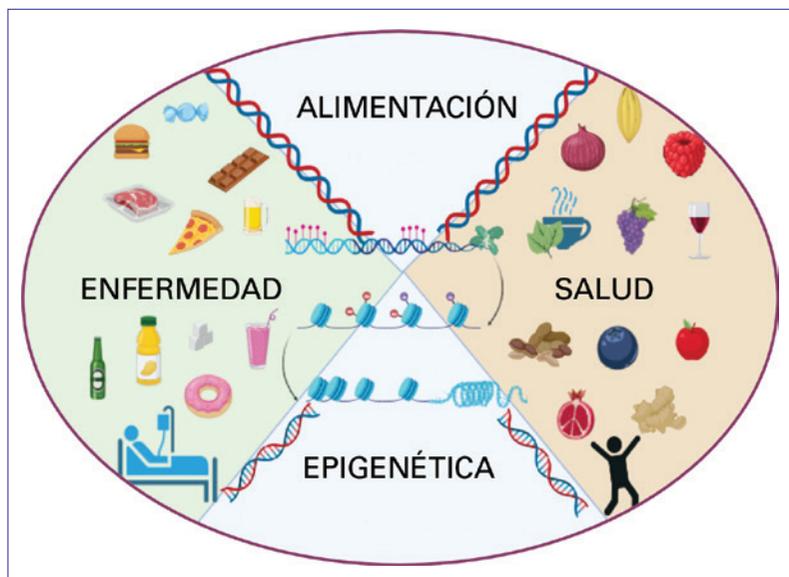


Figura 5. La decisión de llevar una dieta saludable o no saludable tiene un efecto directo en el estado de salud/enfermedad. Se sabe que una dieta rica en compuestos naturales benéficos puede provocar modificaciones epigenéticas que nos ayudan a prevenir enfermedades como el cáncer. En el caso contrario, una dieta deficiente en nutrientes también puede ocasionar cambios epigenéticos que favorecen el desarrollo de enfermedades. Crédito: Carlos César Patiño Morales, mediante Biorender.

en folato, colina y metionina (donantes de grupos metilo) puede ocasionarles esteatosis, cirrosis y hepatocarcinoma, mientras que la suplementación con esas mismas moléculas parece revertir el hígado graso mediante cambios en la metilación de genes clave como el del ácido graso sintasa. Debido a que los cambios epigenéticos pueden verse influenciados por factores dietéticos, es razonable creer que la investigación de estrategias que utilizan compuestos naturales antioxidantes en la dieta para apuntar modificaciones epigenéticas puede valer la pena para la prevención y el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

La sección "Epifármacos: los guardianes de la juventud" fue escrita por Marisol López López y Alberto Ortega Vázquez; "El prendido y apagado de los genes también se puede descomponer" fue escrita por Ernesto Soto Reyes Solís y Cynthia Gabriela Sámano Salazar; "El reloj epigenético del envejecimiento" fue escrita por Silvestre de Jesús Alavez Espidio y Regina Brunauer; "Un tesoro escondido" fue escrita por Francisco José Fernández Perrino; "Alimentación saludable: el efecto de los compuestos naturales" fue escrita por Carlos César Patiño Morales y Marcela Salazar García. Mario A. de Leo Winkler es el coordinador del artículo.

Marisol López López

UAM Xochimilco

mlopez@correo.xoc.uam.mx

Alberto Ortega Vázquez

UAM Xochimilco

aortega@correo.xoc.uam.mx

Ernesto Soto Reyes Solís

UAM Cuajimalpa

esotoreyes@cua.uam.mx

Cynthia Gabriela Sámano Salazar

UAM Cuajimalpa

casamano@cua.uam.mx

Silvestre de Jesús Alavez Espidio

UAM Lerma

s.alavez@correo.ler.uam.mx

Regina Brunauer

Texas A&M University

rbrunauer@cvm.tamu.edu

Francisco José Fernández Perrino

UAM Iztapalapa

fjfp@xanum.uam.mx

Carlos César Patiño Morales

UAM Cuajimalpa

cptaino@cua.uam.mx

Marcela Salazar García

Hospital Infantil de México Federico Gómez

mcarcelasalazargarcia@hotmail.com

Mario A. De Leo Winkler

Rectoría General UAM

madeleowinkler@correo.uam.mx

Lecturas recomendadas

- Arceo-Martínez, M. T., V. Valadez-Graham y Z. Palomera-Sánchez (2020), “Epigenética: candados y llaves durante la lectura del ADN”, *Revista Digital Universitaria*, 21(6). Disponible en: <doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2020.21.6.4>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Delgado Coello, B. A. (2011), “¿Qué es la epigenética?”, *Ciencia*, 62(1):73-82. Disponible en: <www.revista-ciencia.amc.edu.mx/images/revista/62_1/PDF/12_Epi-genetica.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Dreamgenics (2022), “Introduction to metagenomics and its possible applications”, *Dreamgenics* (blog). Disponible en: <www.dreamgenics.com/2022/02/09/introduccion-a-la-metagenomica-y-sus-posibles-aplicaciones/>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Inbar-Feigenberg, M. et al. (2013), “Basic concepts of epigenetics”, *Fertil Steril*, 99(3):607-615. Disponible en: <www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)00173-8/fulltext>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- García Robles, R. et al. (2012), “Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana”, *Rev Cienc Salud*, 10(1):59-71. Disponible en: <www.scielo.org.co/pdf/recis/v10n1/v10n1a06.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Guerrero Mothelet, V. (2009), “Epigenética, la esencia del cambio”, *¿Cómo Ves?*, 133:10-14. Disponible en: <www.comoves.unam.mx/assets/revista/133/epigenetica-la-esencia-del-cambio.pdf>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Jouve de la Barreda, N. (2020), “La epigenética. Sus mecanismos y significado en la regulación génica”, *Cuadernos de Bioética*, 31(103):405-419.
- Montalvo-Casimiro, M. et al. (2018), “Epidrug Repurposing: Discovering New Faces of Old Acquaintances in Cancer Therapy”, *Front Oncol*, 10: 605386. Disponible en: <doi.org/10.3389/fonc.2020.605386>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Nur, S. M. et al. (2021), “Nutritive vitamins as epidrugs”, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61(1):1-13.
- OMS (2020), “Resistencia a los antimicrobianos”, *Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Saul, D. y R. L. Kosinsky (2021), “Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases”, *Int J Mol Sci*, 22(1): 401. Disponible en: <doi.org/10.3390/ijms22010401>, consultado el 10 de septiembre de 2022.
- Zhang, W., J. Qu, G. H. Liu y J. C. I. Belmonte (2020), “The ageing epigenome and its rejuvenation”, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 21(3):137-150.

Gerardo Esquivel

Inflación

El incremento generalizado de los precios en el tiempo —conocido en la economía moderna como inflación— puede tener distintas causas y efectos que podemos medir de formas diferentes y sobre cuyas soluciones hay un debate no resuelto. Más allá de la política monetaria o fiscal, un componente importante para el resultado de los procesos inflacionarios está en las expectativas de todos los agentes económicos.

En el libro *The Retail Prices Index, a Short History* [Breve historia del índice de precios], los autores Jeff Ralph, Robert O'Neill y Paul A. Smith cuentan que una regulación del año 1440 determinaba que ningún miembro de la comunidad académica de la Universidad de Oxford podía ganar más de 5 libras al año. Dicha regulación se mantuvo por siglos y no fue cuestionada sino hasta 1707, cuando el obispo William Fleetwood hizo un sencillo cálculo que comparaba los precios del maíz, la carne, las bebidas y la ropa desde 1440 hasta esa fecha y concluyó que esos precios habían aumentado entre cinco y seis veces, por lo que el límite antes establecido debía estar entre 25 y 30 libras para mantener el espíritu de la regulación original. Éste es uno de los primeros registros históricos en los que se utilizó, con una finalidad práctica, el análisis de la evolución en el tiempo de los precios. Trescientos años después, se ha convertido en una de las variables más importantes que usamos para entender las condiciones económicas prevaletentes en un momento dado.

Inflación es un término que, como muchos de los conceptos económicos, proviene de otras ciencias. Durante siglos, en el idioma inglés, *inflation* era un término médico, pero en algún momento del siglo XIX se adoptó para describir un fenómeno económico: el incremento generalizado de los precios en el tiempo. En la economía moderna esto puede tener distintas causas, que podemos medir de formas diferentes y sobre cuyas soluciones hay un debate no resuelto. En las siguientes líneas trataré de hacer una explicación breve de cada uno de estos aspectos.

■ Qué es la inflación

■ La inflación es en realidad un caso particular de un asunto más general: la estabilidad del poder adquisitivo de una moneda, de un salario o de cualquier ingreso.

Si bien lo común es ver subir los precios, ha habido eventos históricos donde el problema ha sido el contrario, la caída significativa de los precios. Este último fenómeno es conocido como deflación, el cual está asociado a problemas incluso más graves, como la reducción de la inversión productiva y el desempleo, como sucedió a escala global durante la Gran Depresión.

A partir de la segunda mitad del siglo XIX, pero sin duda con más fuerza desde las guerras mundiales del siglo XX, el cambio generalizado de precios fue tomando importancia en la discusión pública por el efecto que esto tenía sobre la capacidad de compra, en especial de la clase obrera. De hecho, los pri-

meros esfuerzos sistemáticos para calcular de manera formal cuánta capacidad de compra perdían los obreros industriales por el cambio en los precios se dio en Inglaterra a inicios de la Primera Guerra Mundial, pues preocupaba que la precarización del salario de los obreros abriera un frente de lucha laboral en medio del esfuerzo bélico (O'Neill y cols., 2020). En general, ése sigue siendo el problema de fondo con la inflación; es decir, cuál es el efecto que un aumento en los precios tiene sobre la capacidad adquisitiva de la población y qué implicaciones sociales y políticas puede traer consigo ese deterioro en el bienestar.

No obstante, hoy sabemos que los efectos de la inflación sobre la vida económica y social no terminan ahí. Si todos los precios subieran al mismo ritmo, incluidos sueldos, salarios y utilidades, podría pensarse que la inflación no es un asunto tan grave. Por desgracia, éste no suele ser el caso. Cuando enfrentamos un fenómeno de alza de precios, por lo regular es un proceso desigual en el que algunos bienes y servicios se encarecen a un ritmo más acelerado que otros. Es el caso de los alimentos y la energía en el último año, por ejemplo.

La variación de precios resulta ser, en la práctica, un mecanismo de redistribución de recursos: algunos ganan y otros pierden. A esto hay que sumar las complicaciones que la inestabilidad de precios genera en materia de planeación económica sobre las expectativas de negocios y, por supuesto, sobre el poder adquisitivo. Todos estos problemas han hecho que durante siglos persista una preocupación sobre el fenómeno inflacionario y que, hoy día, tengamos instituciones encargadas específicamente de medir la inflación, así como instituciones encargadas de combatirla. Ambos asuntos resultan cruciales y lejos de ser obvios.

■ **Cómo se mide la inflación**

■ La forma como medimos la inflación ha ido evolucionando con el tiempo, aunque de alguna forma el principio básico aplicado por el obispo Fleetwood (descrito en Ralph y cols., 2020) sigue siendo el mismo: se toma un grupo de bienes y servicios y se crea un índice ponderado sobre sus precios. Al cam-



bio porcentual en ese índice durante un periodo determinado lo llamamos inflación. La diferencia, trescientos años después del ejercicio del obispo y a miles de kilómetros de distancia, es que hoy el organismo encargado de medir la inflación en México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (Inegi), tiene que cotizar diariamente los precios de 299 productos genéricos en 55 ciudades del país. Esto se traduce en cerca de 320 000 cotizaciones de precios al mes que conforman el Índice Nacional de Precios al Consumidor (INPC).

El peso que cada uno de esos precios tiene sobre el cálculo de la inflación depende de cuántos recursos dedique la población a ese bien o servicio en particular, de tal forma que se le da un mayor peso a aquellos bienes y servicios a los que más le destinan recursos las familias mexicanas. Por supuesto, esta forma de medir la inflación no es perfecta; siempre se pueden discutir los bienes y servicios incluidos en el índice, así como las ponderaciones que se hagan, y siempre se pueden crear medidas alternativas. Por ejemplo, el Inegi descompone al INPC en dos grandes grupos: los bienes y servicios con precios relativamente más estables y aquéllos con precios más volátiles (como los energéticos o los productos agropecuarios). El cambio porcentual en los precios de estos dos grupos da lugar a lo que se conoce como inflación subyacente e inflación no subyacente, respectivamente.

Causas de la inflación

 En la economía moderna, un proceso inflacionario puede provenir de una multiplicidad de causas que por lo general agrupamos en dos grandes grupos: choques de demanda y choques de oferta. Pero el origen es el mismo: un desequilibrio entre la capacidad de compra de la población en general y la disponibilidad de bienes y servicios en el mercado. Es decir, si la oferta se contrae, por ejemplo, como producto de una crisis sanitaria global, se espera que los precios tiendan a aumentar. Otra razón posible puede ser que la autoridad monetaria decida emitir dinero de manera extraordinaria. Al haber más dinero circulando, pero la misma cantidad de bienes y servicios ofrecidos en la economía, los precios también ten-

drán a subir. De esta forma, la inflación responde a los desequilibrios entre la oferta y la demanda, los cuales pueden tener su origen en la oferta, en la demanda, o bien pueden provenir de una combinación de ambas.

Otra distinción importante que se debe hacer con respecto a las causas de la inflación es si éstas son producto de problemas internos de la economía nacional. En los años ochenta del siglo XX, cuando México alcanzó tasas de inflación anuales de hasta tres dígitos, las causas eran primordialmente internas y tenían que ver con un gasto gubernamental que se había desbordado más allá de las posibilidades reales del fisco mexicano. En los últimos meses, en cambio, hemos enfrentado nuevamente presiones inflacionarias, pero en esta ocasión han sido parte de un proceso global provocado por un choque de oferta relacionado con la pandemia de COVID-19, que afectó a las cadenas mundiales de producción y generó aumentos importantes en los precios de los alimentos y energéticos, los cuales están relacionados con diversos conflictos geopolíticos, como la guerra en Ucrania.

Estas distinciones sobre el origen de las presiones inflacionarias son cruciales para que los bancos centrales, que son las instituciones encargadas de hacer frente a la inflación, traten de devolver la estabilidad a los precios. Una de las estrategias que por lo general utilizan los bancos centrales para tratar de reducir la inflación es “encarecer” el costo del dinero. Al aumentar la tasa de interés, los agentes económicos demandan menos circulante, lo cual tiene un efecto sobre la demanda agregada y, por ende, sobre los precios. Sin embargo, cuando el choque inflacionario es de oferta, otra colección de medidas son las que pueden tener mejores resultados: incentivos a la producción, reducciones impositivas, controles de precios de insumos clave, mejoras en infraestructura o hacer más eficientes las cadenas productivas en general.

¿Hay alguna solución?

 En la práctica, la inflación siempre es producto de una combinación de causas, por lo que es difícil ima-



ginar una efectividad absoluta de las herramientas de política monetaria o fiscal para atender el asunto. Sin embargo, la acción de las instituciones, en especial los bancos centrales, tiene un efecto sobre la inflación que va más allá de esas conexiones directas entre la liquidez y el nivel de precios: incide sobre las expectativas. Se ha observado que, más allá de los incentivos del actuar del banco central, un componente muy importante de los procesos inflacionarios está en las expectativas de todos los agentes económicos. Si todos, empleados y empleadores, industriales y comerciantes, banqueros y ahorradores, estamos convencidos de que la inflación va a aumentar, lo más probable es que así sea, pues todos incorporaremos esa expectativa inflacionaria en los precios de los productos que ofrecemos o en nuestras demandas salariales, con lo cual convertiremos las expectativas iniciales en una profecía autocumplida. Por ello, cuando el banco central toma medidas contra la inflación, las expectativas de alza de precios de los agentes económicos también suelen disminuir.

Lo que está sucediendo con la inflación en los últimos meses es un fenómeno global. La producción de muchos insumos importantes sufrió importantes atrasos debido a la pandemia; por ejemplo, los puertos en muchas partes del mundo se han visto satura-

dos como resultado de afectaciones directas (confinamientos, trabajadores enfermos o en cuarentena, etcétera). Además, el conflicto entre Rusia y Ucrania ha empujado al alza los precios de los energéticos, lo cual tiene un efecto en cadena sobre muchos otros bienes y servicios. De esta forma, en diversas partes del mundo estamos observando un aumento generalizado de precios.

Algunas de las causas de la inflación actual se ven de difícil solución, como el conflicto armado en Ucrania. Otros, como la escasa provisión de insumos para ciertas industrias, tendrían que irse solucionando con el tiempo. Resulta difícil anticipar cómo estos factores en el corto, mediano y largo plazo irán reaccionando ante las medidas que los bancos centrales de todo el mundo han ido implementando como respuesta a esta crisis inflacionaria global. Pero el optimismo tendría que venir del hecho de que la inflación no es una novedad, como la historia del obispo Fleetwood deja en claro. Si bien esta crisis mundial es un reto importante para los bancos centrales de todos los países, las herramientas que tenemos disponibles para entender y combatir la inflación se han ido sofisticando con el paso de la historia, por lo que deberíamos confiar en que las instituciones encargadas de combatir la inflación lograrán más temprano que tarde su cometido de controlarla.

Gerardo Esquivel

Banco de México, Universidad Nacional Autónoma de México y El Colegio de México.

gerardo.esquivel@gmail.com

Referencias específicas

- Blanchard, O. (2017), *Macroeconomía*, Madrid, Pearson Educación.
- Heath, J. (coord.) (2021), *Lecturas en lo que indican los indicadores*, vol. 2, México, Banxico/Inegi/MIDE.
- O'Neill, R., J. Ralph y P. A. Smith (2020), *Inflation: History and Measurement*, Cham, Palgrave.
- Ralph, J., R. O'Neill y P. A. Smith (2020), *The Retail Prices Index: A Brief History*, Cham, Palgrave.

José Eduardo González Reyes

Desde las redes

Sobrevivir a una amputación hace más de 30 000 años

Hasta hace unas semanas, el acto médico complejo más antiguo del que se tenía registro databa de hace aproximadamente 7 000 años. Se trataba de los restos óseos de un agricultor neolítico europeo, encontrado en Francia, cuyo antebrazo izquierdo fue amputado y la herida cicatrizó parcialmente. Sin embargo, este año un grupo de investigadores australianos encontró en una tumba al interior de una cueva de piedra caliza, en la parte indonesia de la isla de Borneo, en el sudeste asiático, los restos de una persona joven que sobrevivió una amputación hace más de 30 000 años. El esqueleto estaba completo, excepto por el tercio inferior de una pierna, pues no se encontró el pie izquierdo ni parte de la tibia y el peroné.

Se descartó que la amputación pudiera haber ocurrido por un accidente o el ataque de algún animal, pues los huesos no muestran fracturas aplastantes y no hay indicios de una infección que pudiera haber ocurrido debido a la entrada de microorganismos de los dientes de un animal en la herida. El individuo, que murió cuando tenía aproximadamente 19 años y del que no se sabe con certeza su sexo, fue sometido a una operación quirúrgica para amputar esa parte de su cuerpo entre 6 y 9 años antes de su muerte. Esta conclusión se fundamenta en el hecho de que la tibia y el peroné izquierdos son más pequeños en comparación con los del lado derecho, lo que sugiere una lesión infantil, ya que los huesos no continuaron creciendo.



Figura 1. Parte de la tibia (dos primeras imágenes de la izquierda) y el peroné izquierdos de una persona que vivió hace unos 30 000 años y que muestran sitios de amputación curados. Crédito: Maloney *et al.*/*Nature*.

Su sobrevivencia luego de la intervención es muestra de las habilidades médicas, del alto nivel de conocimientos sobre la anatomía humana de las sociedades de esa época, así como del cuidado que podía existir dentro de la comunidad. Los investigadores esperan que este hallazgo contribuya a que la Unesco designe a la región de la península de Sangkulirang-Mangkalihat, donde se encontraron los restos y que también alberga arte rupestre de 40 000 años de antigüedad, como Patrimonio de la Humanidad.

Más información

Maloney, T. R. *et al.* (2022), "Surgical amputation of a limb 31,000 years ago in Borneo", *Nature*. Disponible en: <doi.org/10.1038/s41586-022-05160-8>, consultado el 15 de septiembre de 2022.

No hay cómo esconderse de los mosquitos

Las enfermedades transmitidas por artrópodos como mosquitos, pulgas y garrapatas provocan más de 700 000 muertes cada año. En particular, los mosquitos *Aedes aegypti* son un enemigo persistente, pues las hembras requieren alimentarse de sangre de seres humanos para la reproducción. Sin embargo, cuando pican a una persona pueden transmitirle arbovirus como dengue, zika, fiebre amarilla o chikungunya. Los mosquitos se sienten intensamente atraídos por el olor corporal y el dióxido de carbono emitidos por los humanos, los cuales detectan mediante receptores quimiosensoriales codificados por tres grandes familias de genes: receptores odorantes (OR), ionotrópicos (IR) y gustativos (GR).

En 2004, Richard Axel y Linda Buck recibieron el premio Nobel de Medicina por descubrir que cada neurona olfatoria en los mamíferos expresa sólo un tipo de receptor. Hace algunos años se pensaba que esto era similar en artrópodos como las moscas *Drosophila melanogaster*. Sin embargo, investigadores de la Universidad Rockefeller descubrieron que las células olfativas de los mosquitos utilizan un principio organizativo diferente: sus neuronas coexpresan múltiples genes de receptores quimiosensoriales, contrario a lo postulado en 2004 por los ganadores del Nobel.

Incluso los mosquitos a los que les faltan familias enteras de quimiorreceptores pueden encontrar y picar a las personas. Por ejemplo, los mutantes denominados *orco*, que no tienen OR funcionales, muestran una fuerte atracción por los humanos. Los



Figura 2. Los nuevos descubrimientos sobre el sistema de detección de olores por parte de los mosquitos harán replantear las estrategias para ahuyentarlos y pasar desapercibidos ante ellos. Crédito: John Ragai/Wikimedia.

investigadores consideran que la expresión de varios receptores en una neurona les permite a estos animales tener un sistema altamente eficiente para detectar diferentes señales que representan el mismo objetivo ecológico: los humanos. En consecuencia, los futuros intentos de diseñar repelentes para ahuyentar a los mosquitos o trampas para atraerlos tendrán que tomar en cuenta la complejidad de este sistema.

Más información

Herre, M. *et al.* (2022), "Non-canonical odor coding in the mosquito", *Cell*, 185(17):3104-3123. Disponible en: <doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.024>, consultado el 15 de septiembre de 2022.

Una nueva emergencia de salud: la viruela símica

Desde mayo de 2022 ha habido un aumento drástico en el número de casos de viruela símica en Europa, América, Oriente Medio y Australia. Para el 15 de septiembre de este mismo año se estimaban más de 60 000 casos confirmados en todo el mundo. En México esta cifra era de 1 051. El 23 de julio de 2022, el director general de la OMS,

Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró que el brote multinacional constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional.

Esta enfermedad se descubrió en 1958 en monos de investigación que se enviaron desde Singapur a un conjunto de laboratorios en Dinamarca, lo que probablemente explica por qué la enfermedad se deno-

mina viruela del mono. Sin embargo, es más probable que sus huéspedes naturales sean roedores y otros pequeños mamíferos. En seres humanos se detectó por primera vez en 1970 en la República Democrática del Congo; desde entonces, la mayoría de los casos se notificaron en el continente africano hasta 2003, cuando se registró un brote en Estados Unidos.

El virus puede ingresar al cuerpo por vía respiratoria o la piel. En el tracto respiratorio infecta las células epiteliales, mientras que en la piel afecta a los queratinocitos y fibroblastos. Una característica común de este padecimiento, que lo diferencia de la viruela común, es la inflamación de los ganglios linfáticos. El periodo entre la infección y la aparición de los primeros síntomas suele ser de seis a 13 días, aunque puede variar entre cinco y hasta 21 días.

El aislamiento de partículas víricas en el semen de individuos infectados ha destacado la posibilidad de que exista transmisión sexual. Sin embargo, las formas de transmisión confirmadas son por el contacto estrecho con secreciones de las vías respiratorias, lesiones cutáneas de una persona infectada, objetos contaminados recientemente con los fluidos del paciente o materiales de la lesión, así como las gotículas respiratorias. La infección también se transmite por inoculación o, durante el embarazo,

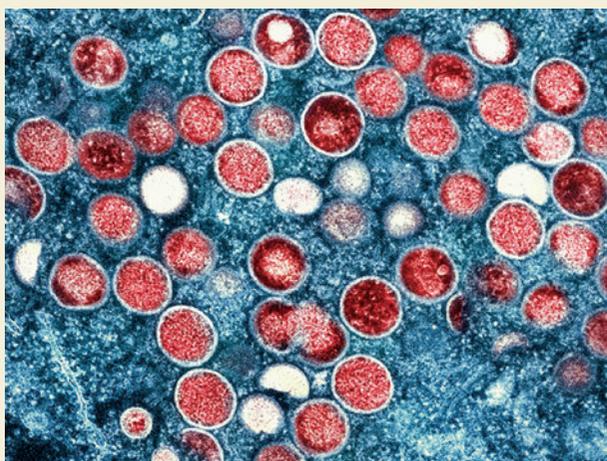


Figura 3. Esta micrografía electrónica de transmisión muestra partículas de viruela símica (rojas) encontradas dentro de una célula infectada (azul). Crédito: NIAID

por medio de la placenta. Aunque en un principio esta enfermedad se limitó a la población de hombres que tienen sexo con otros hombres, la realidad es que cualquier persona puede contraerla. Organizaciones internacionales como ONUSIDA y la OMS han pedido no estigmatizar este padecimiento en la comunidad LGBTTTIQ+.

La infección se divide en dos periodos. En el primero, con una duración de hasta seis días, se pueden presentar síntomas como fiebre, dolor lumbar, dolores musculares, falta de energía, inflamación de los ganglios linfáticos y dolor de cabeza intenso. En la segunda fase aparecen erupciones cutáneas, que pueden ser pocas o cientos, alrededor de la cara, las palmas de las manos, las plantas de los pies, las mucosas orales o los genitales.

A la fecha no hay tratamientos específicos aprobados contra la infección. Es importante aislar a los pacientes y cuidar las erupciones dejando que se sequen o cubriéndolas con un apósito húmedo para proteger la zona si es necesario; asimismo, debe evitarse tocar la boca y los ojos luego de haber tenido contacto con alguna de las lesiones.

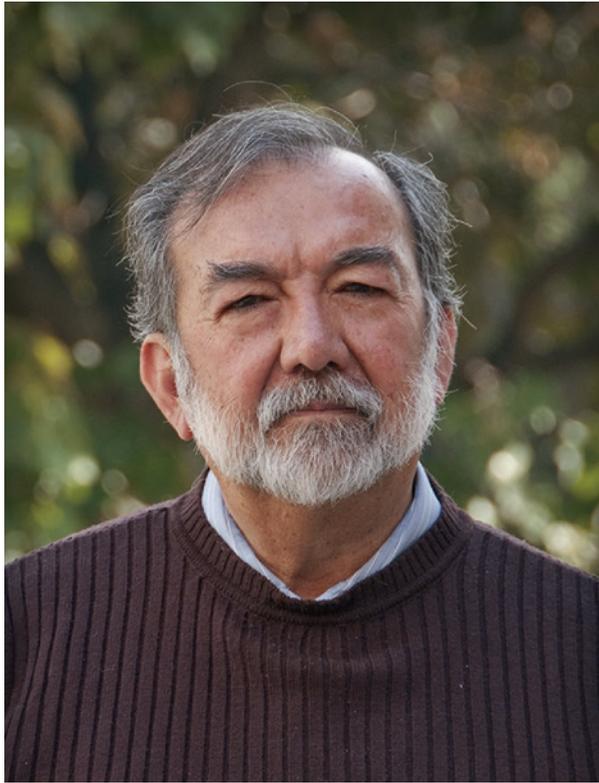
Se sabe que las vacunas contra la viruela común tienen actividad de protección cruzada contra esta enfermedad. La FDA aprobó dos de ellas contra orthopoxvirus, incluido el que produce la viruela símica. En personas que no han recibido ninguna dosis, la vacunación posterior a la exposición puede ser eficaz tanto para prevenir la enfermedad como para reducir su gravedad. La mayoría de los estudios coinciden en que la inoculación hasta tres días después de la exposición proporciona un beneficio clínico significativo.

Más información

Lum, F. M. *et al.* (2022), “Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions”, *Nat Rev Immunol*. Disponible en: <doi.org/10.1038/s41577-022-00775-4>, consultado el 15 de septiembre de 2022.

In memoriam

Alfonso N. García Aldrete



Estimados lectores de *Ciencia*: por este conducto tenemos la pena de informarles que el doctor Alfonso N. García Aldrete, quien fuera un miembro destacado de nuestro Comité Editorial, ha dejado de prestarnos su inestimable ayuda, por haber fallecido, desafortunadamente, el pasado 5 de septiembre de 2022. Muy conocido, distinguido y respetado entomólogo mexicano, investigador del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México, se integró a nuestro Comité Editorial desde el inicio de la nueva época de la revista, allá en el año 2000, y contribuyó enormemente con su gran entusiasmo y sólido conocimiento editorial a hacer de *Ciencia* un medio más ágil y versátil para la difusión del conocimiento científico, no sólo entre el público mexicano, si-

no también entre el de habla hispana más allá de nuestras fronteras.

Como miembro de nuestro Comité Editorial, Alfonso N. García Aldrete, a más de brindarnos su inapreciable amistad y fortalecer nuestro interés por el trabajo de edición, contribuyó, amén de la revisión continua de la política editorial de la revista, en la selección juiciosa de los artículos propuestos para publicación y en la revisión conceptual de aquéllos concernientes a los aspectos biológicos del conocimiento.

Querido Alfonso, te extrañaremos. ¡Descansa en paz!

MIGUEL A. PÉREZ DE LA MORA
Comité Editorial

Noticias de la Academia Mexicana de Ciencias



Ganadoras de las Becas para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-Unesco-AMC 2022

La Academia Mexicana de Ciencias dio a conocer a las cinco ganadoras de las Becas para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-Unesco-AMC 2022, reconocimiento instituido en 2007 por L'Oréal-México, la Comisión Mexicana de Cooperación con la Unesco (Conalmex), la Oficina de la Unesco en México y la AMC, para promover la participación de las mujeres en la ciencia.

Las ganadoras, como lo establece la convocatoria, son científicas de nacionalidad mexicana que obtuvieron el grado de doctora en los últimos cinco años y no han cumplido 40 años. Cada beca consiste en \$110 000 pesos (aportados por L'Oréal México), recursos económicos que deberán destinarse al proyecto presentado.

Las ganadoras de Becas para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-Unesco-AMC 2022 son:

Ciencias exactas

- Alma Nayeli Rodríguez Vázquez
Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara

Ciencias naturales

- Diana Leticia Salcedo Oropeza
Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México
- Elizabeth Bautista Rodríguez
Facultad de Biotecnología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla
- Gabriela Hurtado Alvarado
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Ingeniería y tecnología

- Ana Laura Ramírez Ledesma
Facultad de Química, Departamento de Ingeniería Metalúrgica, Universidad Nacional Autónoma de México

Premio para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-Unesco-AMC 2022

En 2021 se instituyó el Premio para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-Unesco-AMC para distinguir la trayectoria de investigadoras consolidadas, con el objeto de apoyar la participación de mujeres en la ciencia. En 2022 se otorgaron tres premios con valor unitario de \$200 000 pesos (aportados por L'Oréal México), en las áreas de ciencias exactas, ciencias naturales e ingeniería y tecnología.

En esta ocasión, el jurado de la AMC otorgó el premio a:

Ciencias exactas

- Elisa Leyva Ramos
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Ciencias naturales

- Rachel Mata Essayag
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Ingeniería y tecnología

- Rosa de Guadalupe González Huerta
Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas, Instituto Politécnico Nacional

Olimpiadas de Química

Del 10 al 18 de julio de 2022 se llevó a cabo la LIV Olimpiada Internacional de Química en Tianjin, China, de manera virtual. México participó con una delegación de cuatro estudiantes, quienes obtuvieron una medalla de bronce y una mención honorífica.

Por otra parte, la XXV Olimpiada Iberoamericana de Química se llevará a cabo de manera virtual del 22 al 29 de octubre de 2022 y el país anfitrión será México.

XV Olimpiada Iberoamericana de Biología

La XV Olimpiada Iberoamericana de Biología se llevó a cabo, de manera virtual, del 4 al 9 de septiembre de 2022. El país organizador fue Perú. México participó con una delegación de

cuatro estudiantes, quienes obtuvieron una medalla de plata, una medalla de bronce y una mención honorífica.

Reunión Lindau de Premios Nobel



Del 26 de junio al 1 de julio de 2022 se llevó a cabo de manera presencial la 71ª Reunión Lindau de Premios Nobel, a la que acudieron tres jóvenes investigadores mexicanos seleccionados por la AMC. En la reunión participaron más de 30 ganadores del Nobel de Química y asistieron más de 600 jóvenes científicos de todo el mundo.

Conferencias virtuales de la AMC

Debido a la pandemia por la COVID-19, la AMC desarrolló un ciclo de conferencias virtuales en sus redes sociales digitales. Este programa comenzó transmisiones en julio de 2020 y ha contado con la participación de múltiples investigadores en temas especializados de relevancia científica y para el país. Las conferencias más recientes son:

- “¿Todos los presidentes son iguales?”, con Soledad Loaeza Tovar, de El Colegio de México, 29 de junio de 2022, disponible en: <https://youtu.be/c1i8-CRsSky>.



- “Ojo con los depredadores académicos”, con Ana María Cetto, del Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México, 17 de agosto de 2022, disponible en: <https://youtu.be/w7iBK8LEJAE>.
- “Cobre en tu cuerpo: del cerebro al lente humano”, con Liliana Quintanar Vera, del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, 31 de agosto de 2022, disponible en: <https://youtu.be/jChVEQNzBMU>.
- “Mosca soldado negra: eslabón perdido en la cadena de revalorización de residuos orgánicos”, con Mónica Vanessa Oviedo Olvera, de la Universidad Autónoma de Querétaro, 6 de septiembre de 2022, disponible en: <https://youtu.be/fHJss5bQY7o>.
- “La resistencia a los antibióticos: ¿el retorno a las enfermedades incurables?”, con Karla Estephanía Zarco González, de la Universidad Autónoma Metropolitana, 13 de septiembre de 2022, disponible en: <https://youtu.be/8F42LX3ggPl>.

Charlas con autores de la revista *Ciencia de la AMC*

En las redes sociales digitales de la revista continúan las pláticas con diversos autores que han contribuido en diferentes números de *Ciencia*. Las charlas más recientes han sido:

- “Biorrefinería: control y aprovechamiento del lirio acuático”, con José Antonio Martínez Ruiz, de la Universidad Autónoma Metropolitana, 21 de junio de 2022, disponible en: <https://youtu.be/-09uFBAeZWc>.



- “Galileo y Kepler”, con José Luis Álvarez García, de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México, 23 de agosto de 2022, disponible en: <https://youtu.be/-wSmwNrVMAE>.



Webinar “Tu Mundo con Ciencia”

Continúa el ciclo de conferencias “Tu Mundo con Ciencia”, impartido por exbecarias ganadoras de las Becas para Mujeres en la Ciencia L’Oréal-Unesco-AMC. Las pláticas se llevan a cabo el segundo jueves de cada mes y son transmitidas por los canales de las redes sociales digitales de la AMC. Las conferencias están dirigidas a jóvenes de bachillerato, para fomentar las vocaciones científicas. Las más recientes fueron:

- “De las botas a las batas y de las batas a las corbatas”, con Soledad Funes, del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México, 11 de agosto de 2022, disponible en: <https://youtu.be/zQj45f05-1M>.
- “Ciencia para soñarlo e ingeniería para realizarlo”, con Adriana del Carmen Téllez, del Instituto Tecnológico de Morelia, 8 de septiembre de 2022, disponible en: <https://youtu.be/gMJELeZumxE>.



ACTIVIDADES 2022

OCTUBRE

3 LUNES SENSORIAL

Tacto
Sociedades estudiantiles:
IEEE Azcapotzalco y Pantera Negra
17:00 h / Presencial
Rectoría General UAM

7 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

**El mercado de la pesca
y la pesca de nueva generación**
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

10 PÓDCAST DÉJENME ESCUCHAR

**¿Quiénes son las personas detrás
de los influencers?**
Spotify

14 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

**Marea Roja y sargazo: el desastre
en las playas mexicanas**
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

17 LUNES SENSORIAL

Oído
Sociedades estudiantiles: Óptica SPIE
y Talleres de danza folklórica Xochipilli
y Terpsicore UAMH
17:00 h / FB Live

18 MARTES UAM DE HUMANIDADES

13:00 h / FB Live

20 JUEVES UAM DE CIENCIAS

14:00 h / Presencial
UAM Unidad Iztapalapa

21 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

**Fracking y energía geotérmica:
riesgos sanitarios y ambientales**
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

24 PÓDCAST DÉJENME ESCUCHAR

**Cosplay: más allá de un disfraz,
la encarnación del personaje**
Spotify

25 MARTES UAM DE HUMANIDADES

13:00 h / FB Live

26 NOCHE DE MUSEOS

**Ofrenda dedicada
a Juan O'Gorman**
19:00 h / Presencial

27 PERFORMATIVIDADES DE LA BÚSQUEDA

Proyecto y Curaduría Colectiva
Del 27 de octubre de 2022
al 4 de marzo de 2023
Coordina: Dra. Ileana Diéguez
10:00 h / Presencial

JUEVES UAM DE CIENCIAS

14:00 h / Presencial
UAM Unidad Iztapalapa

28 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

**El agua como derecho universal:
concesiones y despojo**
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

7, 14 y 21

TALLER DE DISEÑO SONORO PARA AUDIOVISUALES

**Fin de cinema. Cortometrajes
con perspectiva de género**
Imparte: Fabián Ávila
17:00 h / Presencial

NOVIEMBRE

3 JUEVES UAM DE CIENCIAS

14:00 h / Presencial
UAM Unidad Iztapalapa

4 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

**Captación de agua pluvial a
pequeña escala**
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

7 PÓDCAST DÉJENME ESCUCHAR

**Nuevos esquemas
de vinculación afectiva:
redes sociales para ligar**
Spotify

8 MARTES UAM DE HUMANIDADES

13:00 h / FB Live

10 EL CAFÉ DE METROPOLITANA

**El artista y profesor Carlos Aguirre
presenta el proceso de realización
de su libro de artista Zona de Riesgo**
Miro: Carlos Aguirre
17:00 h / Presencial

CONVERSATORIO

Filosofía hacker/hack/transfeminista
Stefanía Acevedo
17:00 h / Presencial

JUEVES UAM DE CIENCIAS

14:00 h / Presencial
UAM Unidad Iztapalapa

11 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

El costo invisible del agua
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

AUDITÓN

Edición colaborativa de podcast
16:00 h / Presencial
Fabián Ávila

12 DÍA NACIONAL DEL LIBRO

**Platiquemos de Sor Juana:
reflexiones y lectura en voz alta
de textos de Sor Juana Inés
de la Cruz**
12:00 h / Presencial

15 MARTES UAM DE HUMANIDADES

13:00 h / FB Live

17 JUEVES UAM DE CIENCIAS

16:00 h / Presencial
Rectoría General UAM

18 CIENCIA ABIERTA AL TIEMPO

**El agua como
inspiración artística**
10:00 h / UAM Radio 94.1 FM

22 MARTES UAM DE HUMANIDADES

19:00 h / FB Live

24 JUEVES UAM DE INTERDISCIPLINA TWITTER SPACES

19:00 h / Twitter

29 MARTES UAM DE HUMANIDADES

19:00 h / FB Live

9,10 y 11

**PRIMER ENCUENTRO
DE ESTUDIANTES DE POSGRADO:
Problemas y alternativas
en temas de agua**
10:00 h / En línea
YouTube

DICIEMBRE

1 JUEVES UAM DE INTERDISCIPLINA TWITTER SPACES

19:00 h / Twitter

8 JUEVES UAM DE INTERDISCIPLINA TWITTER SPACES

19:00 h / Twitter

15 JUEVES UAM DE INTERDISCIPLINA TWITTER SPACES

19:00 h / Twitter

6 MARTES UAM DE HUMANIDADES

19:00 h / FB Live

13 MARTES UAM DE HUMANIDADES

19:00 h / FB Live

Dirección de Comunicación del Conocimiento

Facebook: @ConocimientoUAM

Twitter: @ConocimientoUAM

Spotify: @anchor.fm/ConocimientoUAM

Rectoría General UAM:

Prol. Canal de Miramontes 3855

Col. Ex Hacienda San Juan De Dios, Tlalpan

UAM Unidad Iztapalapa

Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma

1 A Sección, Alcaldía Iztapalapa

Casa de la Primera Imprenta de América

Lic. Primo de Verdad No. 10, Centro Histórico, Alcaldía Cuauhtémoc

Galería Metropolitana

Medellín 28, Col. Roma, Alcaldía Cuauhtémoc

Casa Galván UAM

Zacatecas 94, Col. Roma, Alcaldía Cuauhtémoc

Red de Investigación en Agua UAM (Red AgUAM)

YouTube: Museo Gota de Agua



@uam.mx



@instauam



@Yo_SoyUAM

#SoyUAM

www.uam.mx

En nuestro próximo número de enero-marzo de 2023:

Novedades científicas

