

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.

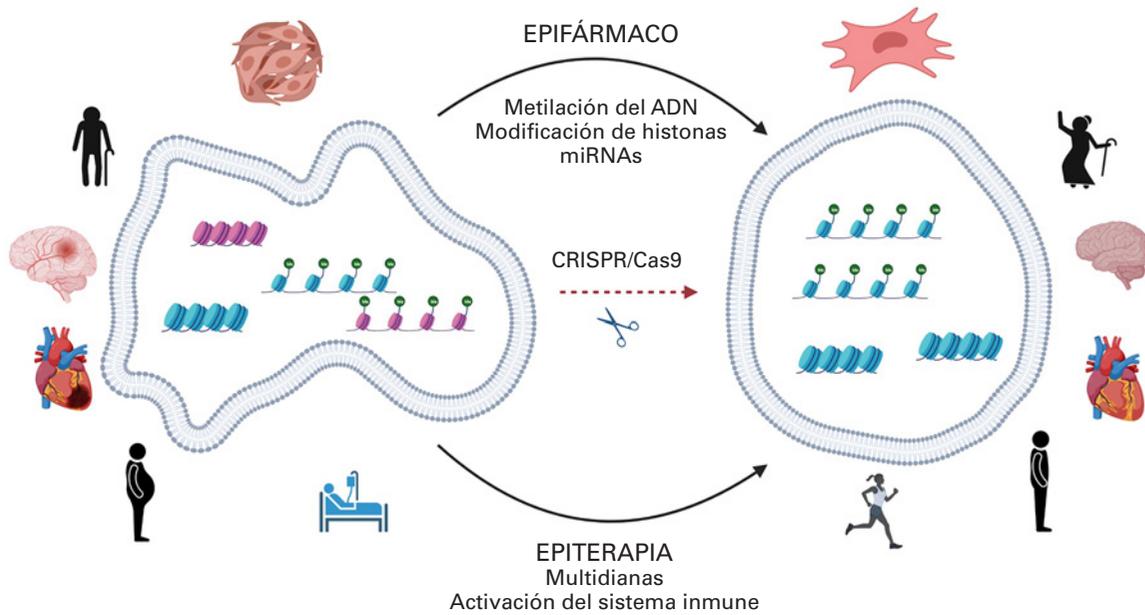
Existen cada vez más evidencias de que el patrón de metilación del ADN de un individuo puede ser

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.

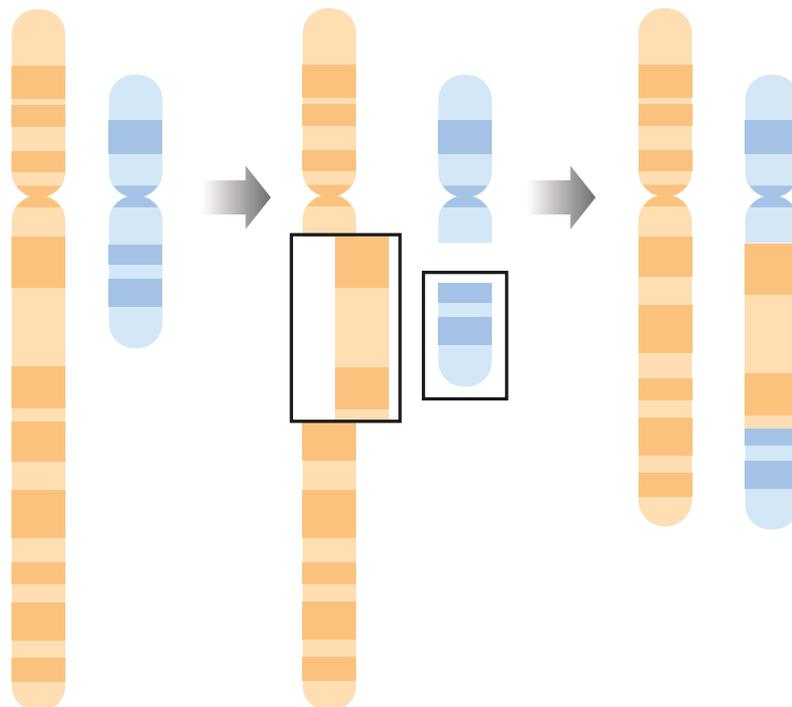
Hacia el futuro: investigación y tecnología

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.