

Lo molecular no es invisible a los ojos *What is Molecular is not invisible to the eyes*

Frank Lizaraso Caparó^{1,a,b}, Ricardo Fujita, Ph.D.^{2,c,d}

La Biología Molecular empieza su “Era de Oro” con la identificación de la molécula del DNA (ADN) por Watson y Crick en 1953 que explica la estructura y función del material genético, su mecanismo de expresión (en RNA) y el de traducción (en proteínas)^(1,2). Las numerosas enzimas involucradas (para polimerizar moléculas, copiar, cortar, pegar, borrar, etc.) fueron aisladas y usadas *In Vitro* para manipular las moléculas. Ello dio lugar a la tecnología de la amplificación PCR, la secuenciación DNA recombinante o la clonación molecular (aislar un segmento de DNA, por ejemplo humano, y multiplicarlo -clonarlo- dentro de virus o bacterias)^(2,3). Esta tecnología permitió estudiar el comportamiento de los genes, RNAs y proteínas *In Vitro* para su caracterización química y biológica. La transferencia tecnológica se aplicó en las proteínas recombinantes, por ejemplo la insulina o la eritropoyetina humana recombinante clonada en bacterias producidas por la industria farmacéutica (últimamente animales lecheros en vez de bacterias). También tenemos animales transgénicos modelos de experimentación o con órganos “humanizados” para trasplante o reemplazo en personas^(2,3,4). A fines de los 80 muchos laboratorios interesados en enfermedades específicas hacían librerías de todo el genoma (pajar) para buscar su gen de interés (aguja). La concertación de decenas de esos laboratorios en una estrategia diferente resultó en la joya de la corona: conocer toda nuestra información sin interesarse en una enfermedad en particular, plasmado en el Proyecto Genoma Humano desarrollado entre 1990 y 2003. Resultando un catálogo de nuestros genes para compararlos con sus versiones asociadas a enfermedades: 20,000 genes escritos con 3 mil millones de letras^(5,6). Esto es importante porque hay miles de proteínas poco accesibles y producidas esporádicamente como en el cerebro, corazón, embrión o retina; que de otro modo no hubieran sido conocidas. Con esa información se han construido mapas de interacción (redes y cascadas) entre moléculas en células, tejidos y órganos sanos y en condiciones patológicas que redefinen nuestras enfermedades⁽⁷⁾. La identificación de moléculas anormales (mutaciones en genes, o distorsiones de RNA o proteínas) que son el origen causal de enfermedades nos revela lo que había en la “caja negra” de miles de enfermedades. Conocer la molécula afectada facilita 1) su uso como marcador diagnóstico, 2) entender su funcionamiento normal y patogénico y 3) diseñar estrategias para terapias con conocimiento de causa. Actualmente se conocen cerca de 4,500 genes implicados en salud, incluyendo las “enfermedades raras o huérfanas”, cáncer (oncogenética) y factores predisponentes a decenas de enfermedades crónicas, a susceptibilidad/resistencia a infecciones o enfermedades inflamatorias (inmunogenética), o respuesta adecuada (o no) a los fármacos (farmacogenética)^(2,3,4,7). Cabe mencionar que marcadores moleculares de distintos tipos virales, bacterianos y de otros microorganismos también da mucha información acerca de su potencial patogenicidad, susceptibilidad o resistencia a antibióticos^(2,3,4).

Los análisis masivos y simultáneo de cientos/miles de datos moleculares se les denomina “ómicas” que implican equipos de laboratorio que generen muchos datos y artilugios computacionales desarrollados para manejar y analizar inmensas cantidades de información. Para analizar la secuencia parcial o completa del genoma se usa la “genómica”, con proyectos que llegan a analizar los 20,000 genes en miles de pacientes para descubrir genes de susceptibilidad a enfermedades. El estudio de la expresión de muchos genes (RNA) de células o tejidos en distintas condiciones se denomina “transcriptómica” y el estudio seriado de las proteínas encontradas en un tejido y sus interacciones regulatorias se llaman “proteómica” e “interactómica”. Mención especial merece la “epigenómica”, basada en el análisis de modificaciones del material genético, no reescribiendo la secuencia sino a modo de “post-it” que marcan sitios en el DNA (metilación) o en las histonas (metilación, fosforilación o acetilación) que promueven (o silencian) la expresión de los genes marcados y que se asocian a patologías del desarrollo o neoplasias^(8,9). La posibilidad de prever el avance y tratar farmacológicamente de acuerdo al componente genético ha hecho soñar con la llamada “Medicina Personalizada” o “Medicina Individualizada”, nombre concebido pensando en la salud de un solo o pocos individuos. Los avances de las “ómicas” han permitido identificar subtipos de enfermedades, de patógenos, de respuesta a fármacos, etc.; lo que amerita pensar en una nueva taxonomía de enfermedades basada en su naturaleza molecular. Se ha propuesto para ello el nombre “Medicina de Precisión” pensando mas en identificar todos los factores que gatillan una enfermedad con todas las variantes posibles en una población para luego que se pueda aplicar al individuo⁽¹⁰⁾.

En conclusión, una falla molecular (en principio invisible) va a determinar síntomas, enfermedades y condiciones de salud bastante visibles. Los estudios moleculares se han desarrollado mayormente en poblaciones de Europa, EEUU (descendientes de europeos y afroamericanos) África y Asia. Los peruanos estamos representados en la categoría Latino/Hispano que genéticamente es demasiado heterogénea (ej. Latino mejicano es distinto al argentino o portorriqueño)⁽¹¹⁾. El Perú globalmente tiene alrededor de 70% de ancestría nativa sudamericana, que ha sido escasamente representada en los estudios moleculares por lo que hay una tarea pendiente para caracterizar nuestra población, así como estar vigilantes de nuestros patógenos endémicos y de los adaptados a nuestro territorio^(11,12).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson JD, Crick F.H.C. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. (1953) *Nature* 171, 737-738.
2. Watson JD. *Molecular Biology of the Gene*, 7th ed, 2014. Ed. Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York.
3. Perera J, Tormo A y García JL. *Ingeniería Genética, Volumen I, Preparación, análisis, manipulación y clonaje de DNA* (2002). Ed. Síntesis, Madrid.
4. Sasson A. *Health Care, Food and Nutrition. Opportunities and Challenges for the Life Sciences and Biotechnology*. (2011) Ed Centre for Global Sustainability Studies.
5. Venter JG, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The Sequence of the Human Genome (2001). *Science*;291: 1304-1351.
6. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome *Nature*. 2004; 431:931-945.
7. Kotlyar M, Pastrello C, Pivetta F, Lo Sardo A, Cumbaa C, Li H, Naranian T, et al. "In silico prediction of physical protein interactions, characterization of interactome orphans". *Nature Methods*.2015;12: 79-84.
8. Bogoy M and Ruud PM. New technologies and their impact on 'omics' research. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2013;17: 1-3.
9. Horgan RP and Kenny LC. 'Omic' technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist* .2011;13: 189-195.
10. Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease Board on Life Sciences Division on Earth and Life Studies, National Research Council of The National Academies. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Ed. The National Academy Press, Washington DC. Disponible en: https://www.nap.edu/login.php?record_id=13284&page=https%3A%2F%2Fwww.nap.edu%2Fdownload%2F13284
11. Sandoval JR, Salazar A, Acosta-Conchucos O, Castillo-Herrera W, Fujita, R, Pena, SDJ and Santos FR. Tracing the Genomic Ancestry of Peruvian. *J Hum Genet*. 2013;58(9):627-34.
12. Sandoval J, Madsen H, De Stefano G, Descailleaux-Dulanto J, Velazquez-Reinoso M, Ñique C, et al. High prevalence of a defective MBL2 genotype in Native West Central South American populations. *PLOS One*. 2014; 9(10): e108943.

-
1. Editor de Horizonte Médico.
 - a. Doctor en medicina. Médico cirujano plástico.
 - b. Decano de la Facultad de Medicina Humana de la USMP. Lima, Perú.
 2. Director encargado del Centro de Genética y Biología Molecular.
 - c. Jefe de la Oficina de Investigación de la Universidad de San Martín de Porres.
 - d. Doctor en Ciencias (Ph.D.) en Genética Molecular.