

## **EPIGENETICA Dra. Marianella Castes -PH.D.-**

Químico Inmunóloga egresada de la Universidad Central de Venezuela

Prof. Titular, fundadora y Jefe de la Cátedra de Inmunología de la Escuela J.M. Vargas

Coordinadora del laboratorio de Psiconeuroinmunología del Instituto de Biomedicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Venezuela.

Doctorado de Inmunología del Instituto Pasteur de París y del Instituto de Cancerología e inmunogenética del Instituto xxxxxxxx de Francia

Profesora invitada en varias universidades europeas, Universidad de Cambridge, Universidad Libre de Bruselas, e Instituto Pasteur de París

Miembro Asociado de la Academia Nacional de Medicina.

Presidente de la Sociedad Venezolana de PNIE.

Conferencia dictada por la Dra. M.Castes en el 1er Congreso Panamericano de Psiconeuroinmunoendocrinología (FLAPNIE)- 2do Encuentro Latinoamericano de Psicoterapias Integrativas (ALAPSI)Montevideo - Noviembre de 2008 .

La epigenética realmente se enmarca dentro de un cambio de paradigma fundamental. La idea de que ya no somos más víctimas de nuestros genes sino que tenemos una responsabilidad para con nuestros genes y para con los genes de nuestras generaciones futuras, es un cambio importante en nuestra mentalidad.

Sin embargo, todo el mundo sigue pensando que los genes es lo que condiciona todo y uno habla con una ama de casa, con un taxista, con otro científico, y todo está en la genética, y esto está así, los programas de televisión, las revistas que uno lee, y sigue siendo así. Hay una cultura generalizada en el mundo de que realmente los genes dominan nuestra biología y son los responsables de nuestra biología. Yo no sé como hemos llegado a ese conocimiento a pesar de saber cosas tan sencillas como que el 95% de las personas nacemos con genes perfectamente normales y hasta el momento solamente se ha podido determinar que un 2% de las enfermedades son causadas por genes defectuosos.

Y en base a estos datos tan simples, uno se pregunta si ¿somos víctimas de nuestra herencia?. Si nacemos con genes perfectamente normales y solamente se ha podido determinar que un 2% son causadas por genes defectuosos. Y lo que más me interesa en este momento es que este concepto nos hace irresponsables, no nos permite asumir la responsabilidad en el cuidado de nuestra salud en una forma integral. ¿porqué? Porque si somos víctimas de nuestros genes, y como siempre tendemos a victimizar y a buscar culpables, pues bien los culpables son nuestros padres que nos dieron nuestros genes defectuosos, o en su defecto nuestros abuelos, entonces siempre ponemos las cosas en lo externo y no en asumirnos como seres integrales que podemos modificarnos, que podemos crecer.

## **LOS DOS PARADIGMAS DE LA BIOLOGIA Y LA MEDICINA MODERNA:**

Vamos a trabajar con 2 paradigmas a partir del cual ha trabajado la biología y la medicina.

1) EL DETERMINISMO GENETICO, y 2) a partir del año 1952 EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGIA. Básicamente todos los estudios de Medicina y de biología se ha basado en estos 2 conceptos.

**1) DETERMINISMO GENÉTICO:** El determinismo genético fue propuesto por Darwin. En términos de la evolución ocurren mutaciones espontáneas, (ahora vamos a ver que eso tampoco es cierto), salen unas especies mejor adaptadas al ambiente y esos que tienen los buenos genes son los que procrean, entonces esta es la teoría de la selectividad del ambiente. Sin embargo para favorecer a Darwin que también es un padre de la genética, digamos que ya en 1888 Darwin se da cuenta y escribe lo siguiente: "En mi opinión el más grande error que he cometido es no haberle dado el peso suficiente a la acción directa del ambiente, independientemente de la selección natural. Cuando escribí el origen de la vida, solo pude encontrar poca evidencia de la acción directa del ambiente, sin embargo ahora ya existe un gran cuerpo de evidencia. (año 1888).

Antes del Proyecto Genoma Humano (PGH) a los comienzos de la década de los 90, se estimaba que deberían existir 120.000 genes que eran los que codificaban para las casi 90.000 proteínas que conforman nuestro cuerpo.

Sin embargo el proyecto demostró que solamente existen 34.000 genes que codifican para esas 90.000 proteínas, por lo tanto ni siquiera tenemos los genes suficientes, entonces..¿como los genes van a controlar nuestra biología?.

Y para bajarnos el "ego" a los humanos, es bueno saber que tenemos casi el mismo número de genes que los ratones, que los gusanos que las plantas y prácticamente el mismo número que los chimpancés.

Entonces David Baltimore dice: A menos que el genoma humano contenga un lote de genes que sean opacos a la computadora está claro que no ganamos nuestra mayor complejidad que los gusanos y las plantas con el uso de más genes. *La comprensión que nos proporciona la complejidad de nuestro enorme repertorio conductual, la capacidad de producir acciones conscientes la remarcable coordinación física y las alteraciones ante respuestas extremas del ambiente, siguen siendo un reto para el futuro.*

### **PROTEÍNAS:**

Recuerden que las proteínas generalmente tienen 2 formas, una conformación activa y una conformación pasiva, esto es una actina-miosina, que todo depende de la secuencia de los aminoácidos, de las cargas eléctricas que les permiten ciertos arreglos y configuraciones. Y acá vemos una proteína de actina y miosina. Y acá está la configuración 1 y acá la configuración 2 de esta proteína, y estas 2 formas cambian según las señales del ambiente que reciben. Y esta señal del ambiente en este caso es un ion calcio. Movimientos generados por el cambio de forma son los que crean un comportamiento biológico.

#### **¿De donde viene la vida?**

Si tenemos proteínas, esa proteína va a generar un comportamiento. Pero nosotros podemos tener en un tubo de ensayo, con los analizadores de aminoácidos y los sintetizadores de proteínas, ponemos todos los aminoácidos arriba, tenemos una proteína abajo, pero esa proteína no es vida. ¿Que es lo que genera la vida a esta proteína?: LA SEÑAL DEL AMBIENTE. Es cuando llega la señal del ambiente cuando la proteína cambia de estructura y este momento eso genera un trabajo biológico. Es decir que el concepto que estoy tratando de introducir es que si hay proteínas pero no hay señal del ambiente, no hay movimiento ni comportamiento.

Estamos volviendo a la biología más íntima y más elemental. Esto le da una nueva lectura a la bioquímica y a la biología.

La acción está controlada por la señal.

El trabajo generado por el movimiento de las proteínas es lo que es el responsable de la vida.

Es decir que tiene que haber movimiento y tienen que haber un trabajo generado por las proteínas pero eso solamente ocurre cuando hay una señal del ambiente.

### **EL NUCLEO NO ES EL CEREBRO DE LA CELULA:**

Vamos a tratar de ver, porque siempre se ha pensado que el cerebro y todo lo importante de la célula está en el núcleo porque allí están los cromosomas. De hecho hay trabajos en su primera línea que dicen que el núcleo es el comando central de la célula. Y ya eso nos ha creado esa percepción. Sin embargo todos sabemos que si enucleamos una célula, la célula vive, uno, dos meses y sigue haciendo todo. Si le quitamos el cerebro a un ser humano se muere, pero las células no se mueren y siguen haciendo todo lo que tiene que hacer.

*Entonces lo que vamos a tratar de demostrar es que el cerebro de la célula no está en el núcleo sino que está en la membrana, (que es además la que maneja la señal del ambiente).* Entonces acá tenemos una membrana de una célula, que está formada por 3 capas; una capa de proteína externa y otra interna y en el medio los fosfolípidos, como aprendimos en la Universidad. Pero lo importante es que en esa membrana tenemos proteínas receptoras y proteínas efectoras. Las proteínas receptoras que pueden estar solo en superficie o pueden estar conectados con el interior de la célula con el citoplasma. Las proteínas efectoras que pueden ser canales, enzimas o citoesqueletos que le permiten el movimiento a las células. Eso se llama proteínas integrales de membrana que son receptoras-efectoras. Entonces fíjense Uds aquí tenemos una membrana, tenemos una proteína y lo importante de esto es si vemos esta proteína receptora vemos como cambia de forma cuando llega la señal del ambiente. Y esta señal del ambiente traducida al interior de la célula es lo que va a activar en el interior de la célula una enzima que va a abrir el poro, y va a entrar lo que tiene que entrar por ejemplo glucosa que es cuadrada y otras moléculas que son triangulares no

pueden entrar. Entonces aquí tenemos la señal del ambiente que puede ser insulina, acá tenemos una enzima, abre el canal, entra la glucosa que es cuadrada, otras moléculas que son triangulares, no entran, ya tengo todo lo que tengo y así es como se maneja la vida de una célula.

Es la vida, estamos hablando de la vida. Y vean que es lo que generó todo esto: la señal del ambiente. Entonces podemos decir que en una célula las proteínas receptoras toman conciencia del ambiente y esta conciencia del ambiente genera una sensación física que es el trabajo de la proteína.

Si nosotros vamos al diccionario de la RAE y buscamos la palabra Percepción: percepción es el acto o resultado de percibir y Percepción no es otra cosa que conciencia del ambiente a través de una sensación física. Entonces ¿que es lo que rige la vida?, que es lo que rige la biología de la célula: es la percepción que tiene esa célula del ambiente y si lo llevamos un poquito más arriba, es la percepción de lo que el individuo tiene de ese ambiente.

Vamos a hacer un repaso a esto: Los receptores toman conciencia del ambiente y las proteínas convierten esa conciencia en trabajo biológico. El complejo receptor-efector representa la unidad fundamental de percepción de una célula.

El comportamiento de una célula no está programado, sino que se ajusta de acuerdo a las señales del ambiente. La percepción controla el comportamiento celular. Fijense Uds todas las cosas que nosotros hemos visto hasta este instante y no hemos nombrado al ADN para nada.

Desde el momento que las percepciones pueden o no ser exactas, la célula en realidad es controlada por nuestras creencias, y esto es importantísimo o sea el tema de nuestras creencias, porque son nuestras creencias las que determinan la biología de nuestro organismo.

Un paciente por ejemplo con cáncer tiene que creer que se va a curar, porque si no cree que no se va a curar, no se va a curar. Acá vemos un poco más completo, acá tenemos la señal del ambiente, acá tenemos las enzimas, esto cambia de forma, estos son procesos enzimáticos y queremos activar esto que puede ser por ejemplo que puede ser un fenómeno de apoptosis y aquí se genera todo un comportamiento dentro de célula. **1ª. Conclusión: La percepción controla el comportamiento.**

¿Que pasa si la proteína requerida no está en la célula?: ahora sí necesitamos el ADN. Acá tenemos la famosa molécula que no nos vamos a detener, pero a esta molécula de ADN se la ha hecho responsable del cáncer, de la diabetes, de la ansiedad, de la agresión, de la obesidad, del optimismo y hasta de la felicidad.

**LAS PERSONAS PREFIEREN PENSAR QUE SU ENFERMEDAD ES POR LA GENETICA:** Porque eso les quita la responsabilidad, pero es que al quitarle la responsabilidad de la enfermedad también les quita la responsabilidad de asumir su proceso de curación. Porque esto es importantísimo. Y para confrontarlos con ese concepto le preguntamos a nuestros pacientes: ¿porqué si tenías esos genes desde pequeño recién se activó ahora el proceso?

¿Los genes controlan la biología? NO. Porque es el producto de un gen, una señal del ambiente y no una propiedad emergente del mismo gen, es lo que activa la expresión del gen.

#### **SE HA CONFUNDIDO CORRELACIÓN CON CAUSA:**

Es como que se ha confundido lo que es correlación con lo que es causa, que son dos fenómenos completamente distintos.

Correlación es la correspondencia o relación recíproca entre dos o más fenómenos o cosas.

Causa es el acto que produce un efecto. Lo que se considera como fundamento de que hay correlación entre estas enfermedades, eso es cierto.

Que sean la causa de la enfermedad, eso no es cierto. Pero se han utilizado ambos términos y se habla del gen de la violencia, el gen de la infidelidad, imaginen Uds cuántos disparates. Y de todo esto se deriva el otro gran dogma de biología.

**2) DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA:** Dogma central de la biología que todos los hemos estudiado es que el ADN se puede replicar o autorreplicar. O que el gen se puede transcribir (transcripción), en un ARN y que de ese ARN se toma la información

para la creación de las proteínas. Este es el flujo del conocimiento biológico, va del ADN, al ARN y a las proteínas, este es el dogma central de las proteínas y así se sigue estudiando en todas las Universidades. Esto ya no es tan así, porque ¿Dónde juega el ambiente aquí?. Pues resulta que este dogma central de la biología ya no se mantiene hoy en día bajo ninguna circunstancia y vamos a verlo a continuación. Entonces aquí llegamos a la epigenética o sea el control por encima de la genética. Vamos a ver entonces esta última imagen, donde falta una proteína dentro de la célula, y entonces necesitamos ir a buscar, la célula la va a ir a buscar al núcleo de la célula, ahí están los cromosomas cubiertos de proteínas, y es la señal del ambiente lo que me abre la información, me quita las proteínas para que yo pueda transcribir este gen que es el RNA mensajero. Aquí está el RNA mensajero, este ARN mensajero sale y se sintetiza la proteína que me faltaba.

¿Que es lo que generó todo esto?, la lectura de este gen: la señal del ambiente.

Recuerden que los cromosomas son DNA adentro cubiertos por proteínas. Esas proteínas son de muchas clases pero están entre otras las histonas, ellas recubren los genes. Cuando yo necesito leer un gen, yo necesito descubrirme, para leer el gen.

¿Que es lo que me hace leer ese libro prohibido cuando tengo 55 años y que no pudo leer cuando tenía 2 años o 20 años?. Es una señal del ambiente y además mi percepción del ambiente y mi creencia del ambiente.

En años recientes la biología molecular ha demostrado que el genoma responde al ambiente, y también se ha demostrado que hay información que puede ser transmitida a los descendientes, en otras formas diferentes además de la secuencia de bases del ADN que es la que ha sido la imperante hasta el momento.

Las enfermedades malignas en un número significativo de pacientes con cancer son derivadas de alteraciones inducidas epigenéticamente y no a genes defectuosos. Las influencias ambientales incluyendo la nutrición el estrés las emociones y la violencia es un tema que nos interesa a todos los venezolanos por los niveles de violencia que tenemos en el País, tenemos que alertar que no es solamente la violencia in situ, sino que estamos creando verdaderas generaciones de violencia para el futuro. Cada barrio de Caracas está generando genéticamente generaciones para la violencia y esto es muy grave. Estas modificaciones comportamentales pueden ser pasadas a generaciones futuras tan seguro como que el ADN puede pasar por vía de la doble hélice. Aquí tenemos el ADN, las histonas, son muchísimos los mecanismos que se conocen hoy a partir del año 90 de modificaciones epigenéticas, están las acetilaciones del mismo ADN, están las metilaciones.

SE ha descubierto un RNA nuevo que se llama RNAi que es un RNA de interferencia que es capaz de silenciar al RNA mensajero. Hay destrucción también, etc. Es decir que los mecanismos bioquímicos de silenciar genes o de activar genes son parte de las modificaciones epigenéticas que se ha demostrado que se puede transmitir a la descendencia no por la forma clásica de la secuencia del ADN.

**2da. Conclusión: LA PERCEPCIÓN CONTROLA LOS GENES.** Y esto ya para volver a unirnos con Darwin, ¿cuál es el mecanismo para el cambio genético? en la creencia convencional, dice que son mutaciones al azar. Sin embargo desde el año 92 se ha demostrado: cuán insegura es nuestra creencia en la espontaneidad de algunas mutaciones.

*De manera que hemos construido toda la biología y toda la medicina, en una creencia.*

Piensen Uds en un trabajo publicado en Nature que se habla de una creencia que no ha sido demostrada. Parece ser una doctrina que nunca se ha sido puesta propiamente a prueba. Describimos aquí algunos experimentos y algunas evidencias circunstanciales, sugiriendo que las bacterias pueden escoger que mutaciones ellas pueden introducir.

Por supuesto que la revista Science al mes siguiente y le contesta que las bacterias podían escoger qué mutaciones debían producir. Algo más herético que esto es muy difícil de imaginar, publicado en las 2 publicaciones de ciencia más importantes, Nature y Science. En Science en el año 2002 ya esto está resuelto, Rainman sospechó que las bacterias podrían producir su velocidad de mutaciones en situaciones estresantes ayudando a acelerar su propia evolución. Virtualmente nadie le creyó. Y ya después entonces se encuentra la polimerasa 4 como una generadora de mutación en tiempos de estrés, entonces Rainman dijo esta es la polimerasa que la he estado soñando por cerca de 30 años.

Este es un trabajo tomado de evolución de la genética inteligente, ya en una revista como Science.

No solamente es la selección del ambiente, sino que vemos el ambiente puede incidir en algo que se llama ahora los genes de ingeniería genética, produciendo variaciones genotípicas y ya en este mismo artículo se dice: la percepción del ambiente, porque

el organismo también puede activar genes de ingeniería genética.

Ya que estos temas están ampliamente demostrado. La percepción es capaz de percibir los genes.

De manera que ahora el dogma central de la biología sería: Una señal del ambiente, una proteína reguladora que permite la lectura del ADN, el ARN y la proteína.

Y otro punto importante es que desde este flujo lineal de la información desde el ADN al ARN y la proteína también puede ir desde la proteína al ARN y al ADN. La misma epidemia del HIV confirma que de alguna manera se puede ir desde el RNA hasta el ADN. Y el último experimento publicado en Molecular and cellular behavior, muestra 2 tipos de ratones, delgados y marrones y otros que son obesos y rubios y que tienen predisposición.

Conclusiones: las nuevas comprensiones de los términos, nos liberan de las limitaciones del determinismo genético, y en vez de comportarnos como autómatas genéticamente programados, el comportamiento biológico está dinámicamente ligado al ambiente y esto enfatiza la naturaleza holística de los mecanismos biológicos. Es decir que tenemos el ambiente, la percepción del ambiente, y que si no es acertada estamos hablando de creencias y esto es lo que realmente determina la biología de la célula.

Abraham Masslock: En cualquier caso puedo afirmar con certeza que a los seres humanos sanos, no les gusta que los controlen, sino que prefieren sentirse y ser libres, no queremos que nos controlen ni el DNA.