



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

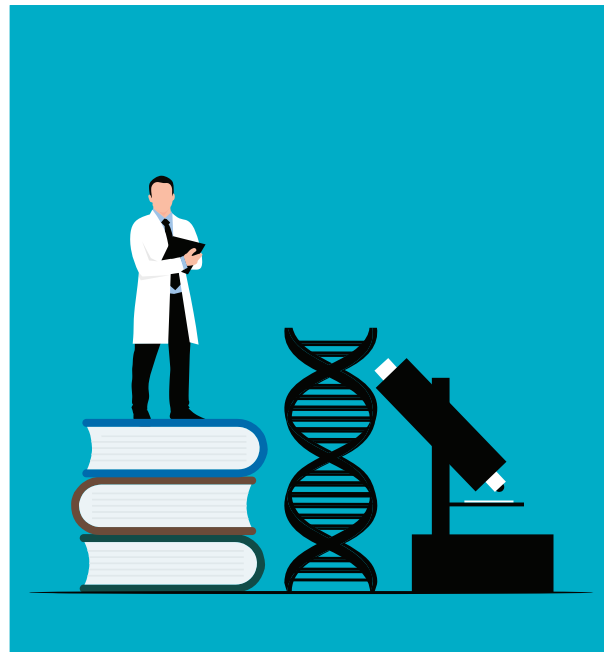
de las nuevas terapias epigenéticas, sino también los riesgos éticos y sociales, como podrían ser la desigualdad en el acceso a este tipo de tratamientos, la oportunidad limitada y tal vez poco equitativa de tener los beneficios de la investigación biomédica basada en la epigenética, etcétera (Santaló 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. Shiekhattar 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.