

# Investigaciones en complejidad y salud

Facultad de Medicina

Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública

n.º 1

Año 1, enero-marzo 2019  
ISSN: 2665-1564

Una introducción  
a la epigenética.  
Complejidad y salud





**Editor académico**

Carlos Eduardo Maldonado

**Autores:**

---

Chantal Aristizábal, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8546-0628>

José Vicente Bonilla, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-0274>

Hugo Cárdenas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2777-2997>

Santiago Galvis, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-7107>

Luis Alejandro Gómez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4054-9527>

Carlos Eduardo Maldonado, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9262-8879>

Fernando Munar, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2407-0949>

Jorge Sandoval, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3350-1795>

Laura Vivas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-6424>

---

Año 1, n.º 1, enero-marzo 2019 | ISSN: 2665-1564

# Investigaciones en complejidad y salud

---

Facultad de Medicina

---

Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública

---

# n.º 1

---

## Una introducción a la epigenética. Complejidad y salud

---

Chantal Aristizábal Tobler

José Vicente Bonilla

Hugo Cárdenas López

Santiago Galvis Villamizar

Luis Alejandro Gómez Barrera

Carlos Eduardo Maldonado

Fernando Munar

Jorge Sandoval Paris

Laura Vivas

INVESTIGACIONES EN COMPLEJIDAD Y SALUD

No. 1. Una introducción a la epigenética

Complejidad y salud

Año 1, n.º 1, enero-marzo 2019 | ISSN: 2665-1564

DOI: <http://dx.doi.org/10.18270/wp.n.1.1>

© Universidad El Bosque  
© Editorial Universidad El Bosque  
© Carlos Eduardo Maldonado  
Editor académico

Rectora: María Clara Rangel Galvis  
Vicerrectora Académica: Rita Cecilia Plata  
Vicerrector de Investigaciones: Miguel Otero Cadena  
Vicerrector Administrativo: Francisco Falla

Editorial Universidad El Bosque  
Dirección: Av. Cra 9 n.º 131A-02, Bloque O, 4.º piso  
Teléfono: +57 (1) 648 9000, ext. 1395  
Correo electrónico: [editorial@unbosque.edu.co](mailto:editorial@unbosque.edu.co)

Sitio web: [www.uelbosque.edu.co/editorial](http://www.uelbosque.edu.co/editorial)  
Editor: Miller Alejandro Gallego C.  
Diseño y diagramación: María Camila Prieto A.  
Corrección de estilo: Leidy De Ávila  
Impresión: LB Impresos  
Enero 2019  
Bogotá, Colombia

Esta publicación no puede ser reproducida total ni parcialmente, ni entregada o transmitida por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

611.0181 I57e

Una introducción a la epigenética. Complejidad y salud / Carlos Maldonado, Chantal Aristizábal, José Vicente Bonilla, Hugo Cárdenas, Santiago Galvis, Alejandro Gómez, Fernando Munar, Diana Rubio, Laura Vivas y Jorge Sandoval -- Bogotá: Universidad El Bosque. Facultad de Medicina. Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública, 2019.

35 p.; gráficas -- (Investigaciones en complejidad y salud / Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública, ISSN: 2665-1564 ; No. 1)

Incluye referencias bibliográficas.

1. Biología humana 2. Genética humana 3. Biología molecular 4. Salud pública 5. Evolución (Biología) I. Maldonado, Carlos II. Aristizábal, Chantal III. Bonilla, José Vicente IV. Cárdenas, Hugo V. Galvis, Santiago VI. Gómez, Alejandro VII. Munar, Fernando VIII. Rubio, Diana VIII. Vivas, Laura IX. Sandoval, Jorge X. Universidad El Bosque. Facultad de Medicina. Grupo de Investigación Complejidad y Salud Pública.

NLM: QU450

# Contenido

	Introducción	Pág. 8
<hr/>		
1	De la biología a la epigenética	Pág. 11
<hr/>		
2	Epigenética y complejidad: el reto de la salud	Pág. 21
<hr/>		
3	A manera de conclusión: De la organización a las redes en la historia de la vida	Pág. 31
<hr/>		
	Bibliografía	Pág. 37

# Introducción

La biología es una ciencia relativamente joven cuyos orígenes se remontan exactamente a la publicación de *El origen de las especies por medio de la selección natural* de Darwin en 1859. No obstante, la biología ha tenido una historia inquietante y muy comprometida no solo con el campo del pensamiento científico general y con el suyo propio, sino también con contextos distintos al orden del conocimiento como la política, la economía y la cultura. Como toda ciencia, hace su historia cambiando el lenguaje que utiliza, reconstruyendo su marco conceptual, innovando en sus técnicas y métodos según sus campos y objetos de investigación definidos.

Grosso modo, el trabajo de los biólogos se divide en tres campos, perfectamente asimétricos. De un lado, de manera bastante generalizada, los biólogos se dedican a estudiar especies, organismos, animales, plantas, y emprenden trabajos de terreno, viajes y otras actividades semejantes dedicadas al estudio y explicación de diferentes organismos. De otra parte, un grupo selecto de biólogos se dedica a trabajar en laboratorios, combinando la biología con la química, la biología con la física aplicada y la biología con la computación. Finalmente, el grupo más pequeño de todos está conformado por un puñado de biólogos que se dedican a la teoría, por ejemplo a la filosofía de la biología, al cruce entre la biología y diferentes ciencias y disciplinas, en fin, a la discusión de tipo lógico, epistemológico, metodológico o histórico acerca de los sistemas vivos y la vida en general.

En cierta manera, cabe decir que, la vida de los laboratorios de investigación no es otra cosa que ese juego entre lo dicho y aceptado en un momento dado, y la necesidad de aplicarlo o extenderlo a nuevos problemas, pero con la posibilidad, siempre abierta, de instaurar otras

formas de pensar y de hablar que dan al conocimiento humano de la naturaleza y del hombre mismo, nuevas realidades, concepciones y sentidos. Algo semejante sucede en el plano de los conceptos, las teorías, las interpretaciones.

Hace mucho tiempo que quedó configurada la síntesis entre Darwin y Mendel, pero, al mismo tiempo, hace también ya mucho se vienen produciendo desarrollos maravillosos y sorprendentes al interior de la biología, en el sentido más amplio y fuerte de la palabra. Desarrollos que interpelan frontalmente a las ciencias de la salud, las ciencias de la vida, la medicina, numerosas disciplinas anexas como las terapias, en fin, la comprensión misma de los seres humanos y de la vida en general sobre el planeta. Digámoslo de manera puntual: la comprensión de la vida tal y como la conocemos, y de la vida tal y como podría ser posible. Una distinción sutil que apunta directamente al núcleo del problema.

De acuerdo con Jablonka y Lamb (2005), “el pensamiento biológico sobre la herencia y la evolución está experimentando un cambio revolucionario”. Esta idea implica el reconocimiento explícito de cuatro puntos centrales; estos son:

- Los genes no terminan de explicar el tema de la herencia;
- Las variaciones hereditarias de base no son aleatorias;
- Una parte de la información no es heredada y,
- Todos los cambios evolutivos pueden resultar a partir de la cultura como también de la selección.
- Este texto estudia y explora el sentido y las consecuencias de estos cuatro aspectos.

1.

# **De la biología a la epigenética**

Desde una mirada darwiniana, los postulados mencionados rompen de frente con los preceptos genetistas predominantes puesto que, como es sabido, la adaptación ocurre a través de la selección natural de variaciones genéticas casuales. No obstante, este planteamiento está siendo reevaluado con la transmisión de información sin la intermediación del ADN. Esto sucede a través de, y como, epigenética.

En efecto, la secuenciación del genoma y la ingeniería genética no han brindado las respuestas satisfactorias o explicativas de los procesos vivos. Antes bien, cabe decir con propiedad que la genética y la epigenética pueden ser consideradas como dos sistemas de herencia, esto es, como dimensiones de los seres vivos. Sumadas a las anteriores, Jablonka y Lamb (2005) proponen dos dimensiones adicionales: una exclusiva de los seres humanos denominada simbólica, expresada por el lenguaje, y otra común a los animales de tipo comportamental.

Ahora bien, esta idea no debe ser asumida, en absoluto, como si se tratara de fraccionar o encasillar las dimensiones de la vida. Por el contrario, estas perspectivas se interrelacionan y co-dependen la una de la otra: la genética, la epigenética, la comportamental y la simbólica. Cada dimensión dialoga con las otras y se encuentran implicadas dentro de las demás. Con propiedad, puede decirse que estas son cuatro dimensiones constitutivas de la evolución sin la menor duda, la mejor teoría habida hasta la fecha para explicar la lógica de la vida y de los sistemas vivos.

No es posible separar las dimensiones puesto que se encuentran organizadas en una estructura de red, aspecto novedoso que se acerca bastante a una mirada desde las ciencias de la complejidad.

## 1.1. Una mirada a la genética

Para dar inicio se describe la primera dimensión: la genética. No cabe desconocer, en modo alguno, sus aportes en el campo científico al proveer información sobre la secuencia genómica. Tampoco los usos novedosos en la ingeniería genética. Sin embargo, la gran creencia y esperanza que se tenía sobre esta impactante forma de entender la transferencia de información en el mundo biológico no fue suficiente para explicar factores de la herencia no relacionados con el ADN: notablemente, (el papel de) la cultura.

Una de las corrientes vigentes en el campo médico (sin ser genetistas) es la que sigue argumentando y posicionando en el medio científico la creencia de explicar los genes como agentes causales y la forma en que estos podrían llegar a explicar y resolver muchas de las enfermedades. Este punto de vista genera controversia por la forma de dar explicación al fenómeno de estudio, en este caso, cómo un gen puede producir o no una enfermedad, una condición determinada o discapacidad en particular. Al respecto, los genetistas modernos contradicen esta explicación al tener en cuenta que los genes se encuentran en una red de conexiones que interactúan con otros. Lo llamativo de este punto de vista es el uso del concepto de “red”, algo inexplorado anteriormente, pero que podría ayudar a ampliar la explicación de los factores genéticos y su implicación en la herencia transgeneracional.

Respecto a la herencia, cabe preguntarse: ¿Cuál es el concepto que tenemos de la misma? ¿Cabe ampliar el concepto? ¿Cuál es la instancia que hereda, el individuo o la especie? Desde el inicio de la genética y la biología molecular, el concepto de herencia se ha conocido como la transmisión de la experiencia por el ser vivo bajo la interacción de factores externos como los ambientales. Pero ¿realmente este concepto da explicación de los fenómenos en

los seres vivos de manera suficiente? Aún quedan muchas incógnitas por resolver tales como la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes o la relación entre genotipos y fenotipos para que se expresen de una determinada forma y en otros casos no lleguen a expresarse. Está claro que hay genes y rasgos que se heredan y otros que se transmiten mediante diversos mecanismos. No obstante, los genes por sí mismos no terminan de explicar el tema de la herencia.

## 1.2. La epigenética

No se sabe muy bien cómo el medio ambiente afecta al fenotipo; menos aún al genotipo, y mucho menos cómo el genotipo se expresa en una red de genes. Lo que sí es claro es que existe una dimensión que puede ayudar a la comprensión de los cambios evolutivos: un paisaje epigenético, concepto originariamente introducido por Waddington.

La epigenética entiende factores adicionales como el ambiente celular (factores físicos y químicos) y mecanismos de señalización aún no descifrados; se expresa como un nuevo lenguaje para comprender cómo la cultura y la naturaleza (biología) son una misma cosa, o al menos, intervienen de igual forma en la regulación de la herencia. El argumento de la herencia a través del ADN ha cedido el terreno para abarcar un nuevo proceso de herencia y replicación. De entender el proceso evolutivo desde esta perspectiva, surgen algunas preguntas como, ¿quién es el transmisor de alegrías, tristezas o determinantes genéticos? ¿Qué relación existe entre genética y cultura, cultura y evolución? Al respecto, uno de los ejes centrales sostiene que todos los cambios evolutivos pueden resultar a partir de la cultura como también a partir de la selección natural. Cabe decirlo de manera directa y breve así: la dimensión genética es solo una pequeña parte del entramado hereditario.

### 1.3. La dimensión comportamental

La evolución biológica sucede en escalas de tiempo cada vez más aceleradas. Por ejemplo: la escala de evolución en los microorganismos es diferente a la del ser humano. Se habla, entonces, de nanosegundos, picosegundos, femtosegundos, etc. Es un reto para las ciencias de la salud y de la vida entender este fenómeno en dependencia de la escala de observación.

De manera puntual, cabe distinguir dos clases de tiempos o escalas, así: de un lado, el mundo macroscópico se compone de tiempos habituales como el segundo, el minuto, la hora, el día, el mes, el año y el siglo. Estos son tiempos lentos. De otra parte, la escala microscópica se articula en las medidas mili, micro, nano, pico, atto, femto, yocto, por ejemplo. Estos son tiempos vertiginosos. De manera atávica, la salud pública trabaja con tiempos macroscópicos. Por su parte, lo mejor de la investigación de punta en medicina, biotecnología, microbiología y otros campos, tiene lugar con vista a tiempos y procesos microscópicos.

Ahora bien, si existen procesos biológicos que dependen de la escala donde se estudie, surge la pregunta: ¿dónde se encuentra el límite de la instancia biológica, fisiológica y química en los seres vivos? ¿Qué o quién determina dicho límite? ¿De qué dependen las variaciones? Se sabe que las variaciones constituyen uno de los modos de los cambios evolutivos (mecanismos de adaptación) pero no se tiene plena claridad acerca de cómo la interacción de los genes con el entorno puede permitir y expresar la variación genética de una forma determinada.

Jablonka y Lamb (2005) explican cómo la variación debe ser entendida como una propiedad evolutiva del sistema; es decir, una propiedad emergente. Una propiedad determinada puede ser adquirida en algún momento de la escala del proceso, pero no puede explicarse enteramente como un proceso aleatorio.

Al ser la variación una propiedad emergente, la comprensión del fenómeno ya no se entiende como una categoría causal o aleatoria, sino como una categoría en la que las reglas simples se vuelven complejas; se alcanza a dilucidar la débil frontera entre el orden y el caos. Al parecer se crea un patrón de organización de nivel superior sin motivo en particular. La constitución de patrones tiene la función de contribuir a que el organismo vivo exista, sin más. La idea de teleología queda así desvirtuada.

## 1.4. La dimensión simbólica

Cabe decirlo de manera directa: una parte de la información no es heredada. Al parecer, intervienen mecanismos externos diferentes a la variación, multiplicación, herencia y competencia que no logran explicar totalmente la replicación por ADN. Precisamente no es posible encontrar una relación de causa-efecto en los procesos de selección natural debido a que la información se encuentra en red. ¿Son suficientes los métodos convencionales de la biología para explicar la herencia de información? Claramente se necesitan nuevos fundamentos teóricos y conceptos, pero sobre todo, un nuevo lenguaje.

## 1.5. Recapitulando

Cabe destacar, en paralelo con la estructura antes presentada y de manera puntual, cuatro argumentos. Esto son:

Primero, el gen -la unidad de información genética situada en un locus de ADN-, tomado de manera puntual o aislada no es condición suficiente para el desarrollo y la herencia. Se requiere una red de interacciones con el ADN regulador y con enzimas celulares.

En verdad, ya la publicación de los resultados del Proyecto Genoma Humano (PGH) en 2001 reveló una gran sorpresa: el genoma humano está compuesto por un número menor de genes de lo esperado, cerca de 35 000. Posteriormente se concluyó que eran menos, alrededor de 25 000; no muy lejos de los 20 000 de los nemátodos y de los 14 000 de la mosca de la fruta. Adicionalmente, sólo un porcentaje mínimo del ADN (1,5%) conforma genes codificadores de ARN mensajero que se traducen en síntesis de proteínas; otras porciones menores codifican para ARN de transferencia y para ARN que nunca será traducido. Es decir, la mayor parte del ADN ni se transcribe en ARN ni se traduce en proteínas; ha sido mal llamado ADN “basura” (*junk DNA*) y tiene un papel evolutivo muy importante en la protección, en la regulación y en la expresión de los genes (apagado y encendido).

Las células de un organismo pueden tener la misma información genética, pero son diferentes porque la expresión de los genes difiere en cada una de ellas. Dada la estructura lineal y modular de la secuencia de nucleótidos en el ADN, pueden ocurrir un vasto número de variaciones que se replican. Gran cantidad de ADN sin sentido puede así generarse y transmitirse. Además, en el genoma hay redundancia estructural y funcional, como se ha comprobado con los experimentos de *knock out* de un gen, en los cuales se muestra que el genoma puede compensar esta inactivación.

Segundo: la información entre ADN y productos es bidireccional y dinámica. También puede haber herencia de rasgos adquiridos. Las células poseen un poderoso juego de enzimas que pueden romper y cambiar no solo el ARN transcrito a partir del ADN, sino también el ADN mismo. Uno de los ejemplos más notables está en los cambios evolutivos del ADN en las células del sistema inmune al tener contacto con diversos antígenos. Esto contradice el dogma central de la biología (o también, la metáfora de Dawkins

acerca del porqué y la receta). La verdad es que los productos pueden modificar el ADN.

Ahora bien, cuando los cambios regulados en el ADN ocurren en las células somáticas no se afectan las siguientes generaciones; sin embargo como sostiene J. Shapiro, cuando hay cambios en las células germinales se afecta la herencia.

La relación entre genes y rasgos (genotipo y fenotipo) no es lineal, debe verse en términos de redes dinámicas y con la participación de mecanismos de compensación propios de las redes, como la plasticidad del desarrollo (capacidad de ajuste en respuesta a las condiciones cambiantes) y la canalización (estabilidad frente a perturbaciones ambientales o genéticas).

Tercero: existe una semejanza en la transmisión de la información en el sistema de herencia genética y en el sistema lingüístico. Ambos son modulares; la copia es indiferente al contenido, la información se encuentra codificada y permite variaciones heredadas ilimitadas. Esta semejanza sugiere la importancia de ambos sistemas en la evolución. El lenguaje puede ser visto entonces legítimamente como una dimensión de la evolución diferente a la genética.

Cuarto: la genómica y la proteómica están cargadas políticamente; son una especie de astrología genética y no pueden resolver problemas de salud ni problemas sociales. La sencilla respuesta de que una mutación en el ADN produce un cambio en el ARNm y de allí un cambio en la cadena polipeptídica de una proteína y en el fenotipo visible, solo se cumple para las enfermedades monogénicas o de transmisión mendeliana. Estas enfermedades representan menos del 2% de todas las enfermedades con componentes genéticos (por ejemplo, fibrosis quística, hemofilia, talasemias, anemia de células falciformes, distrofias musculares, enfermedad de Tay Sachs, enfermedad de Pompe).

Sin embargo, se ha fomentado una especie de absurdo sueño de astrología genética, al pensar que las personas son básicamente la suma de los efectos de sus genes con una delgada capa de brillo socioeducativo y que, por lo tanto, al descifrarse los genes, la biotecnología tendría un gran poder. A la fecha, es evidente que la mayoría de los genetistas tiene claro que los genes no son condición suficiente ni necesaria para el desarrollo de un carácter.

Como quiera que sea, el descubrimiento del ADN, el desciframiento del genoma humano y la ingeniería genética representan un gran poder de conocimiento (descifrar el “libro de la vida”). No obstante, estos logros han alentado al mismo tiempo falsas promesas acerca del control de las variaciones y de la evolución.

El gen no es un simple agente causal ni una unidad autónoma. Antes bien, son las múltiples interacciones entre redes genéticas de decenas, cientos, miles de genes y sus productos, con la influencia del ambiente en que un individuo se desarrolla, las que afectan los rasgos o caracteres particulares. Se requiere una batería de mecanismos sofisticados para mantener la estructura del ADN y la fidelidad de su replicación. El genoma es un sistema organizado, complejo y dinámico; el proceso que genera variaciones genéticas no siempre es aleatorio y a ciegas sino que pueden existir mecanismos que permiten la herencia de cambios genéticos inducidos por factores ambientales. Al final del día, de esta suerte, asistimos a la confluencia o la síntesis entre Darwin y Lamarck.

2.

**Epigenética  
y complejidad:  
el reto de la salud**

Las ciencias de la complejidad parecen ayudar en la capacidad de tener el cuadro completo y no la fotografía parcial de la evolución. Es posible alcanzar una visión sintética de la evolución: simbiogénesis, función simbiótica, relación entre seres humanos y primates, plantas y seres humanos, por ejemplo. Tal vez las ciencias de la complejidad brinden respuestas a muchas de las preguntas planteadas previamente, pero es claro que la forma de aproximación a los procesos de selección natural podrá ser entendida desde una perspectiva diferente a la estrictamente biológica.

Una de las discusiones en salud pública es que, de manera tradicional, se enfoca en dar explicaciones desde la carga genética como mecanismo causal del proceso salud-enfermedad. Así como muchos de los procesos biológicos (respuesta antígeno-anticuerpo) se leen desde mecanismos de lucha o competencia, de igual forma, los procesos de salud y enfermedad también se han explicado como un sistema de guerra constante y para el caso nuestro, un sistema de guerra entre la expresión fenotípica y la genotípica.

Recalquemos en lo siguiente: no es solo la carga genética, sino, adicionalmente, otros aspectos no heredados y poco estudiados, los que influyen en el ser humano.

Cabe recordar que la teoría de la evolución es una teoría catastrofista (Gould, 2004b). Sucede en términos de equilibrios puntuados, es decir, sabemos que hay una evolución, pero no sabemos cuándo sucede, ni en dónde tiene lugar exactamente.

La salud pública no responde a este esquema puesto que acude a herramientas que pretenden predecir hechos de manera lineal y progresiva. La dificultad estriba en las formas de pensar y de ver los fenómenos atinentes a salud y a enfermedad. Una primera barrera en salud pública es el paradigma vigente: donde no hay espacio para las turbulencias, inestabilidades, fluctuaciones, caos, catástrofes, equilibrios dinámicos, redes de libre de escala, cooperación y

percolaciones, entre otros; es decir, no hay espacio para la vida y sus diferentes formas emergentes.

Por tanto, la salud pública se aleja del reduccionismo genético, del dominio de la biología molecular dado que en estos paradigmas prevalecen el determinismo y la predicción lineal. Emerge entonces el reto acerca de cómo pensar los conceptos de naturaleza y cultura como un solo elemento. Más exactamente, ¿cómo pensar entonces la salud pública en el maco de cultura-naturaleza?

Este texto quiere sugerir que es posible pensar la salud pública sin categorías. Se trata de pensar la salud pública desde nuevas explicaciones científicas diferentes al reduccionismo y la predictibilidad, empleadas hasta el momento por la epidemiología clásica y la estadística, las cuales solo permiten ver el mapa pero no el territorio.

En cualquier caso, la síntesis moderna de la evolución o neodarwinismo (cuyos pioneros fueron R. Fisher, Haldane, Wright, y Dobzhansky, entre otros, al aplicar la matemática de la genética de poblaciones a la *Drosophila melanogaster*) integró la teoría de la evolución de las especies por selección natural de Darwin con la teoría de la herencia genética de Mendel. Estableció una teoría gradualista de la evolución, cuya fuente de variación estaba en las mutaciones aleatorias de los genes que causaban la selección natural de individuos y especies.

El encantamiento del neodarwinismo radica en adjudicarle una base material a la biología, a la información, al aprendizaje, a la adaptación, a la variación y en fomentar el sueño de la astrología genética, capaz de predecir y controlar la vida.

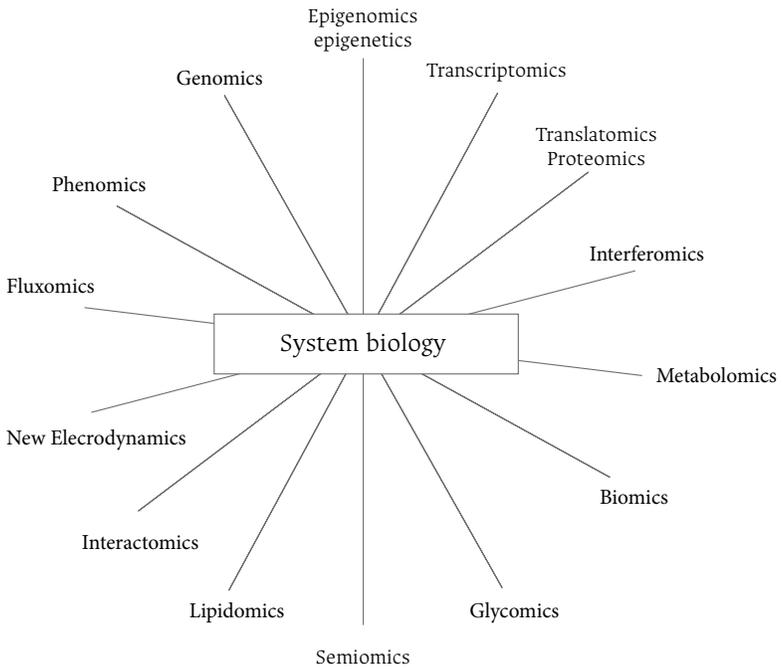
Sin embargo, este encantamiento se ha roto porque ya sabemos que la relación entre genes y desarrollo no es lineal; no existe una explicación para el desarrollo desde esa unidad llamada gen hasta el individuo. El entorno, que incluye la cultura, con su dimensión temporal y espacial,

es el que configura la capacidad de adaptación, es decir el éxito o el fracaso de los sistemas vivos. La sensibilidad al entorno indica la capacidad de adaptación y determina la importancia de la memoria a largo plazo que, además, puede inscribirse en el ADN y heredarse. No existe una dicotomía entre lo biológico y lo cultural.

Así, lo que emerge ante la mirada sensible es la necesidad de no pensar en términos causales, sino en correlaciones. De la genética de entidades se ha pasado a pensar en redes entre genomas, proteomas, transcriptomas, metabolomas, microbiomas y otros. Un tema constitutivo de la biología de sistemas. La figura 1 brinda una idea acerca de las redes constitutivas de la biología de sistemas.

El gen aislado no existe (el “gen egoísta” de Dawkins). Esto implica abandonar las certezas, la aceptación de malas explicaciones preferibles a la ausencia de ellas, y enfrentar los miedos culturales ante la aleatoriedad, la incertidumbre y la contingencia de la vida. La complejidad del *Homo sapiens sapiens* radica precisamente en su mundo simbólico, con sus capacidades de abstracción, de pensamiento, de producción artística y estética que permiten que la mente humana imagine y construya mundos posibles, en forma prácticamente ilimitada.

Como señala L. Margulis (2003), los neodarwinistas, llamados actualmente biólogos evolucionistas, consideran que la variación heredada deriva principalmente de cambios aleatorios en la química de los genes. Las mutaciones pueden ser permanentes, se van acumulando y determinan el curso de la evolución. Sin embargo, se sobredimensiona la importancia de estas mutaciones aleatorias en la evolución; la mayoría de ellas incluso pueden ser dañinas. Para esta autora, la novedad evolutiva procede de la adquisición e incorporación de genomas de otras especies o simbiogénesis. Estas fusiones biológicas constituyen el motor de



*Figura 1.* Mapa de la biología de sistemas

Fuente: Maldonado (2018)

evolución de las especies. Somos holobiontes, conjuntamente con nuestros microbiomas.

La naturaleza produce diversidad en forma permanente, libre, con un gasto termodinámico igual a cero y esto explica la evolución por “saltos” y no siempre gradual. Gould (2004a) presenta una crítica a la teoría de Darwin en este sentido. Este explicaba la falta de evidencia para su teoría gradualista debido a la incompletud del registro fósil (“un libro con pocas páginas, páginas con pocas líneas y líneas con pocas palabras”). Sugería una evolución filética de toda una población que cambia de un estado a otro. Este tipo de evolución no produciría diversidad y aniquilaría la vida.

Para Eldredge y Gould (1972), además del gradualismo, ocurre la especiación por diversificación de especies a partir de un tronco parental que pervive a extinciones en masa. Este modelo lo han llamado de equilibrios puntuados o intermitentes. Según este modelo, las estirpes cambian poco durante la mayor parte de su historia, pero esa tranquilidad (stasis) se ve interrumpida por rápidos sucesos de especiación. La evolución ocurre gracias a la supervivencia y al despliegue diferencial de estas puntuaciones. Tras una lenta acumulación de tensiones, el cambio se produce a grandes saltos. La evolución consiste en realidad en inflexiones.

La salud pública tradicional se centra en el primado de la causalidad: primero en causas únicas, después en multicausalidad, factores de riesgo y actualmente en determinantes de la enfermedad. No le da cabida a pensar en correlaciones ni en salud; el motor de la promoción y la prevención es la enfermedad, no la vida. La enfermedad es simple, teleológica, mientras que la salud es compleja. Adicionalmente, las políticas públicas también están enfocadas en la enfermedad, son fragmentadas, compartimentalizadas, en correspondencia con la propia estructura del Estado lo cual hace imposible una política pública de salud. El término “política(s) pública(s) de salud” es una expresión desafortunada.

Pensar la salud exige por tanto una estructura diferente a la de las políticas públicas en el sentido habitual de la palabra. La salud es un asunto común, no simplemente público. Las políticas de salud son políticas de vida, sin más.

La doctrina del ADN es política. La investigación centrada en las “ómicas” es causal, busca ser predictiva y controladora de toda la población a través de los tamizajes. Se centra en la enfermedad, en eliminar enfermedades que afectan al 5% de la población, mientras que, como sostienen Jablonka y Lamb (2005), el 95% de las enfermedades del mundo podrían eliminarse con agua potable, nutrición segura y aire limpio. En la investigación y comercialización de las ómicas se encuentran grandes firmas y capitales multinacionales dirigidos a seres humanos en todo su ciclo vital, con pruebas diagnósticas y tratamientos extremadamente costosos.

Se presentan a continuación algunos ejemplos de esta llamada medicina individualizada o de precisión (3):

- Pruebas preconcepcionales realizadas a hombres y mujeres: para detectar el estado de portadores de 100 o más condiciones genéticas que los pueden poner en riesgo de transmitirlos a sus hijos.
- Pruebas prenatales en las mujeres gestantes: translucencia nucal del feto medida en la ecografía y mediciones de marcadores séricos para calcular el riesgo modificado de trisomía 21, defectos de tubo neural y otras condiciones.
- Pruebas de tamizaje en recién nacidos: diagnóstico de síndromes metabólicos o dismórficos monogénicos. Desde 2006, el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) recomendó la realización de un panel estándar de pruebas para un mínimo de 31 enfermedades para todos los recién nacidos. A la fecha se aplica en 50 estados de los Estados Unidos.

- En niños y adolescentes: detección de enfermedades metabólicas, enfermedades raras, autismo.
- Adultos: pruebas farmacogenómicas para encontrar biomarcadores antes de prescribir fármacos para tratamientos de cáncer; marcadores para hipercolesterolemia familiar, trombofilia heredada, arritmias, cardiomiopatía y otros. Pruebas de predisposición al cáncer (mama, colorrectal y otros).
- Los datos moleculares han permitido el desarrollo de nuevos medicamentos: 73% de medicamentos oncológicos en desarrollo son de medicina personalizada.
- Inicios en marcadores de demencia, enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.
- Cerca de un millón de personas han tenido acceso a pruebas genéticas ofrecidas en forma directa al consumidor.

Una observación se impone aquí. Una cosa es el diagnóstico precoz de una enfermedad instaurada, y otra muy distinta la probabilidad de desarrollo de una enfermedad. Lo que está en juego es la confusión entre probabilidad y certeza en el diagnóstico médico.



3.

**A manera  
de conclusión:  
De la organización  
a las redes en la  
historia de la vida**

El concepto de vida y de evolución, y sus dinámicas y estructuras demandan una comprensión más amplia por parte de la biología y su relación con la cultura y la historia. La ciencia en general está signada por desarrollos, metodologías y lenguajes en cada momento.

En su emergencia histórica, la “vida” fue explicada en términos de “organización”; esta noción remite al concepto de “organismo” como operador del mundo viviente. Para la biología de fines del siglo XIX y comienzos del siglo XX, los seres vivos son “seres organizados” en oposición al resto de seres no organizados, notablemente los seres “inertes”. El análisis se centra, entonces, en los diferentes órganos y funciones y en sus interrelaciones en un todo organizado al que se llamará “vida”.

Sin embargo, esta noción se desplazará una vez se consolida la biología molecular. En efecto, con el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953 y del código genético ocho años después, el metabolismo de síntesis de proteínas será comprendido como un mecanismo de transmisión de información y las principales moléculas implicadas: ADN, ARN y proteínas, como portadoras de información.

El análisis, en este caso, se centra en estas moléculas y el concepto de vida se explica consecuentemente como *mensaje químico*. Aparece la noción de vida como *información genética* y el genoma como el libro de la vida. Todo lo que tiene que ver con el ser vivo, su funcionamiento, su origen, sus estructuras y su historia se explica desde este paradigma de información, situando al concepto de “gen”, (con su soporte físico, la molécula de ADN), como fundamento de la vida. De manera puntual esta concepción se expresa claramente en el llamado *dogma central de la biología* que sustenta el reduccionismo y el determinismo genético sobre la vida. Dicho dogma sostuvo por décadas la convicción de haber descifrado toda la lógica del ser viviente y de su evolución. El flujo de la información genética sigue un

único sentido: ADN-ARN-proteína-organismo. Expresada en términos metabólicos se refiere a la relación paradigmática, un gen-una enzima, un gen-un carácter.

De nuevo, este paradigma empieza a ser desplazado en razón a los resultados experimentales obtenidos mediante la aplicación de nuevas tecnologías, logradas hacia finales de los años setenta, consistentes en intervenir en la expresión de los genes. La ingeniería genética sería desde entonces el fundamento metodológico de la investigación molecular en biología, y al mismo tiempo, el suelo fértil para el cambio de paradigma en ella.

Descubrimientos sorprendentes sobre interacciones entre genes, citoplasma y proteínas, en el contexto del funcionamiento y desarrollo del organismo, permitieron rebatir definitivamente la idea fundamental de la biología molecular que sostiene “que todo está en los genes”. Se puso así en cuestión la explicación del fenómeno viviente como *mensaje* y proponiendo en su lugar, el paradigma emergente de la vida como *red* o *sistemas de redes complejas*.

Este proceso de cambio de paradigma observado por Jablonka y Lamb (2005), presenta el amplio espectro en el que ocurren las variaciones genéticas. Solo en algunos casos, y no siempre como se pensaba, estas variaciones se deben a cambios azarosos o ciegos en el ADN (por ejemplo, variación sexual). En otros casos, los experimentos sugieren que las mutaciones se producen como respuesta a condiciones de vida y necesidades del organismo, como también variaciones *interpretativas*, debidas al *estrés genético*.

B. McClintock desde la citogenética había ya planteado en 1950 la idea crítica de la movilidad génica, los genes saltarines del cromosoma reprograman genéticamente las células. Este fenómeno posteriormente se encuentra en la biología molecular de bacterias y es conocido como “trasposón”, el cual está asociado con la aparición de ciertos cánceres.

Frente a la variación genética hay, por un lado, procesos únicamente selectivos que actúan sobre variaciones aleatorias, y por otro, procesos puramente instructivos que actúan sin implicar selección (procesos fisiológicos). Entre esos dos extremos, selección-instrucción, ocurre la mayoría de eventos en grados variables de cambio genético, los cuales se complementan con toda una serie de resultados experimentales que permiten sostener cómo las relaciones entre fisiología, desarrollo y evolución no son nada claras. Estas relaciones evidencian hechos de alteración del ADN en respuesta a señales que las células reciben de otras células o del medio ambiente.

Un cambio adquirido puede afectar secuencias reguladoras, secuencias no codificantes o sistemas de redes de proteínas que son alterados, sin modificar las secuencias de los aminoácidos. Las variaciones interpretativas son heredadas. En organismos complejos existe también herencia supragenética, de la que se deduce que las adaptaciones que se producen durante la vida del organismo se acoplan con la información que transmite a la siguiente generación. De este modo, los organismos complejos pasan caracteres adquiridos a la siguiente generación y estos se conservan en linajes evolutivos. Está claro para la biología actual que no todo lo que se hereda es genético.

La importancia de la epigenética estriba en que se trata de un enfoque de investigación desde el cual se replantea la relación causal entre genes y rasgos, al hacerse énfasis en el estudio de la “expresión” más que de la “transmisión” genética. En este nuevo escenario el nivel de análisis no se limita a la célula o al desarrollo del organismo, sino trasciende al nivel de las especies y, como ya se ha planteado, comprende todo el proceso de la evolución biológica

En la filosofía de la biología, constatar que también se producen mutaciones que responden a condiciones de vida y necesidades del organismo significa concederle a las

tesis Lamarckianas de la herencia, proscritas categóricamente desde antes y durante la época de oro de la biología molecular, un carácter de inteligibilidad en la comprensión y explicación del fenómeno viviente. El mecanismo de selección natural no es el único que actúa para dirigir el cambio evolutivo, como se conoce ahora también lo hace el propio organismo, la propia célula.

En efecto, lo que ocurre en la vida del organismo afecta la herencia, el posible cambio genético en la siguiente generación. La fuerte postura clásica que dice que las mutaciones no son adaptativas, que son simplemente errores de transcripción y/o traducción del ADN, se resuelve como “visión inadecuada” puesto que lo que se rechazó siempre, que las mutaciones responden a necesidades, es lo que se acepta ahora.

A la luz de la epigenética, en lo que respecta a las relaciones naturaleza-cultura ¿puede considerarse independiente y externa una a la otra? Una larga tradición filosófica, científica y humanista ha sostenido la separación entre ambas. Lo mejor de la biología actual pone en cuestión dicha tesis.

¿Es posible sostener aún el dualismo cartesiano, cuando cuerpo y mente ya no son tan separables y menos aún independientes según los conocimientos actuales? Los productos de la mente –las ciencias, la política, las religiones, las artes y la filosofía–, requieren esclarecer sus relaciones, implicaciones o conexiones con la biología.

Este problema nos pone de frente con la complejidad.

Desde el punto de vista biomédico, el cáncer es una enfermedad compleja resultado tanto de alteraciones metabólicas y genéticas celulares, como de interacciones con el medio ambiente y el estilo de vida. Sin embargo, dicho punto de vista se ve limitado a la hora de establecer si, y cuándo, puede emerger un cáncer.

La epigenética arroja nuevas luces para comprender la salud.

La biología contemporánea interpela a la cultura en general, y converge con las demás experiencias de la existencia humana.

Una observación final. La vida es una amplia red de redes cooperativas. En el marco de la epigenética, en consonancia con las ciencias de la complejidad, se ha aprendido recientemente el significado de una teoría simbiótica de la vida: la endosimbiosis. L. Margulis, M. Nowak, y E. O. Wilson, son sus pioneros y han contribuido como pocos en esta dirección. La vida no es ya el resultado de procesos de selección sino, mucho mejor, de procesos y redes de participación, de co-dependencia, en fin, de cooperación. La naturaleza y la cultura no son dos cosas distintas, y acaso separadas. Exactamente en este contexto entra la epigenética.

Para las ciencias de la salud, las ciencias de la vida, la medicina en general y las propias ciencias de la complejidad emerge un panorama sugestivo y promisorio. Nuevas luces se arrojan sobre las dinámicas de los sistemas vivos, y por consiguiente sobre la salud.

# Bibliografía

- Jablonka E. y Lamb M. J. (2005). *Evolution in four dimensions. Genetic, epigenetic, behavioral and symbolic variation in the history of life*. Cambridge: The MIT Press
- Eldredge, N. y Gould, S. J. (1972). "Punctuated Equilibria: An Alternative to Phyletic Gradualism", en: T.J.M. Schopf (ed.), *Models in Paleobiology*. San Francisco, Freeman Coper, pp. 82-115
- Gould, S.J. (2004a). *El pulgar del panda*. Barcelona: Crítica
- Gould, S. J. (2004b). *La estructura de la teoría de la evolución*. Barcelona. Tusquets
- McCarthy J.J., Mendelsohn B.A. eds. (2017). *Precision Medicine: A Guide to Genomics in Clinical Practice*. New York: Mc-Graw-Hill.
- Maldonado, C. E. (2018a). "Siete tesis sobre salud y complejidad", en: *Revista Salud Bosque*, vol. 8, n.º, enero-junio (en prensa)
- Maldonado, C. E. (2018b). "An Unorthodox View of the Cell", in: *Austin Biology*, vol. 3, issue 1, (en prensa)
- Margulis, L. y Sagan, D. (2003). *Captando genomas. Una teoría sobre el origen de las especies*. Madrid: Kairós
- Waddington, C. H. (1961). *The human evolutionary system*. En: Banton, M. (Ed.), *Darwinism and the Study of Society*. London: Tavistock.

# **Investigaciones en complejidad y salud**

---

Facultad de Medicina

---

Grupo de Investigación. Complejidad y Salud Pública

---

## **n.º 1**

---

### **Una introducción a la epigenética. Complejidad y salud**

Fue editado y publicado por la  
Editorial Universidad El Bosque,  
Enero de 2019  
Bogotá, Colombia

