



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Editorial

### Genética y algo más

### Genetics, and something else

**M. Dolores Pinazo-Durán**

Unidad Investigación Oftalmológica Santiago Grisolí, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

El descubrimiento de la estructura tridimensional del ADN en 1955 por Watson y Crik cambió los conceptos de salud y enfermedad, abordando el conocimiento del material genético como objetivo prioritario en biomedicina. Ha transcurrido algo más de una década de la secuenciación del genoma humano, que comenzó en el año 1990 y consiguió completar la secuencia del código de la vida humana<sup>1</sup>. Los científicos han descubierto muchos genes que cumplen funciones importantes en las enfermedades, progresando en el conocimiento de la biología molecular y genética. Los marcadores genéticos han contribuido al diagnóstico precoz y a la instauración de terapias más específicas para diversas enfermedades. Muy poco a poco aumenta el número de pacientes que puede alcanzar un tratamiento efectivo en la terapia génica. Aun así, grupos de investigación de todo el mundo siguen trabajando en la búsqueda de genes implicados tanto en las enfermedades de mayor prevalencia, como en enfermedades raras y en el envejecimiento.

En ciencias de la visión queda un largo camino por recorrer hasta alcanzar una información más completa de los diferentes genes que causan las enfermedades oculares y provocan la ceguera e identificar a los que contribuyen a la presentación en uno u otro sexo, a su severidad o que regulen la respuesta a la medicación instaurada. Recientemente han surgido nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para explorar los mecanismos por los que los genes candidatos participan en el inicio y el curso de las patologías oculares<sup>2-4</sup>. Los estudios de bioquímica, biología celular y biología molecular han examinado la función de esos genes mediante diversas aproximaciones. Especial interés deparan los resultados de genes en poblaciones que han participado en los largos estudios y ensayos clínicos. La historia familiar es una pieza clave de la

información, ayudando a determinar los factores de riesgo, predecir un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, y a encontrar terapias más adecuadas. Sin embargo, hay que considerar otras situaciones que provoquen la expresión de genes específicos y la aparición y progresión de las enfermedades.

Sabemos que la molécula del ADN forma una doble hélice y que en el núcleo celular la doble cadena está organizada y compactada por una serie de proteínas denominadas histonas, que en su conjunto forman el nucleosoma, que se organizan, a su vez, para formar la cromatina (que conforma los cromosomas). Una célula se comporta de acuerdo con sus proteínas constituyentes, que resultan de actividades derivadas de la expresión génica. La expresión génica se regula no solo en regiones que se hallan dentro de los genes (o factores que permiten su transcripción), también por otros mecanismos que son precisamente el origen de nuevas disciplinas.

En relación con el conocimiento del genoma han crecido materias que ya han iniciado su desarrollo autónomo. Hemos ingresado en la era posgenómica, manejando ya el término operómica, como el conjunto de estudios que se debe realizar durante todo el trayecto que sigue la información genética confinada en el ADN hasta que se sintetizan las proteínas, o lo que es lo mismo, una genómica funcional<sup>5</sup>, surgiendo términos con perfil diferenciado y procedimientos propios, como los siguientes: transcriptoma/transcriptómica, proteoma/proteómica y metaboloma/metabolómica.

La información genética del ADN es transcrita en el ARN, que a su vez, mediante la traducción, dará lugar a la síntesis de proteínas. El transcriptoma es el conjunto de genes que se expresan en un momento dado en una célula. Siguiendo un mismo procedimiento, las células de un mismo organismo y con un mismo genoma pueden llegar a presentar fenotipos celulares muy diferentes, dependiendo de la combinación

de genes que exprese cada una, es decir, dependiendo de su transcriptoma. Explica cómo tras la transcripción del ADN, por ordenamientos alternativos del ARN, los 30.000 genes de nuestro genoma pueden codificar para la síntesis de más de 100.000 proteínas<sup>5</sup>. O lo que es mismo, cómo modificaciones postranscripcionales, bien por fosforilación, proteólisis o glucosilación, dan forma y función a 1.000.000 de proteínas diferentes. La transcriptómica es la materia que estudia el transcriptoma, mediante técnicas diversas que están en continua innovación, como las tecnologías de *arrays*, que permiten estudiar el transcriptoma en distintas condiciones.

Las proteínas son expresión funcional del genoma y los genes, y el proteoma ayuda a comprenderlo. El término fue lanzado en 1994 por Marc R. Wilkins investigador del Proteome Systems de Sydney (Australia). Más tarde, se inició el Proyecto Proteoma Humano (HUPO: 2001), dirigido por Sam Hanash, cuyos datos ya están haciendo insostenible uno de los dogmas universales de la biología, la idea de «un gen-una proteína». El proteoma celular es la totalidad de las proteínas expresadas<sup>6</sup>. Podemos hablar del proteoma completo de un organismo como las proteínas de todos los proteomas celulares. Es multidimensional y casi infinita. La proteómica es el estudio del proteoma, que se realiza tradicionalmente mediante técnicas de electroforesis en gel de dos dimensiones.

El metaboloma es el conjunto completo y dinámico de las pequeñas moléculas y elementos químicos denominadas metabolitos (intermediarios metabólicos, hormonas y metabolitos secundarios) que se pueden encontrar en un organismo vivo, sean sintetizados «de novo» o incorporados desde el exterior<sup>7</sup>. El término surgió en analogía con transcriptómica y proteómica. El metaboloma es algo totalmente cambiante, que refleja el estado metabólico de un sistema vivo. Puede influirse por factores internos (estado hormonal) y externos. En 2007, científicos de las Universidades de Alberta y Calgary concluyeron el borrador del metaboloma humano, catalogando y caracterizando 2.500 metabolitos, 1.200 fármacos y principios activos, y otros 3.500 componentes que pueden encontrarse en el organismo. El análisis del metaboloma humano permite describir el estado del organismo haciendo posible el estudio de respuestas celulares, mecanismos de defensa y mecanismos de homeostasis. La mejora de las técnicas de medición de los distintos metabolitos permitirá utilizar la metabolómica como herramienta diagnóstica y ayuda al tratamiento médico. Destacan las nuevas técnicas de identificación de perfil metabolómico diferencial mediante resonancia magnética nuclear (RNM 600 MhZ) por sondas QXI.

La epigenómica representa el siguiente paso en el conocimiento de la regulación genética en condiciones de salud y enfermedad. En 1942, Waddington propuso el término epigenética (del griego *epi*, «sobre», «además de») para explicar fenómenos cuyo entendimiento excedía a la genética clásica. Es la habilidad de cambiar la actividad génica sin que varíe la secuencia génica<sup>8</sup>. La epigenética permite añadir una gran dosis de indeterminismo a la genética, reforzando la importancia del ambiente en relación con la expresión de genes y sus variaciones a lo largo de la vida. La epigenética analiza cambios reversibles del ADN que hacen que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones externas, como

la dieta, las enfermedades, los fármacos, toxinas y hábitos tóxicos, y el envejecimiento. A pesar de que la información genética permanece constante durante el desarrollo, la información epigenética varía durante la especificación de las líneas celulares individuales y durante la diferenciación celular, en respuesta a gran variedad de factores (incluyendo acciones intercelulares y señales extracelulares). Esta herencia alternativa viene fijada porque los genes se expresan o no, dependiendo de ciertas condiciones bioquímicas como la metilación del ADN, acetilación de histonas, forma de la cromatina y otras causas que aún no conocemos. Los dispositivos epigenéticos son las cubiertas bioquímicas que lleva el ADN. Así cabe destacar que la metilación del ADN es la modificación epigenética fundamental que regula la expresión génica y la estabilidad de los cromosomas. Esta y otras modificaciones epigenéticas controlan la actividad genética, cambiando la estructura tridimensional de los cromosomas. Tenemos por lo tanto un código genético, pero también un código epigenético constituido por un sistema de moléculas unidas al complejo ADN/histonas, que gobiernan la expresión de nuestros genes.

Por todo ello, además del genoma debemos considerar los siguientes conceptos, el epigenoma (metiloma: residuos de citosina metilada en el genoma), transcriptoma (productos de la transcripción), proteoma (secretoma: proteínas secretadas por las células; peptidoma: polipéptidos y péptidos de bajo peso molecular producidos por las células; fosfoproteoma: conjunto de fosfoproteínas; glucoproteoma: conjunto de proteínas glucosiladas); metaboloma (glucoma: componentes carbohidratados de una célula; breatheoma: compuestos orgánicos volátiles producidos por una célula o exhalados por un organismo), etc.

Alrededor de todas estas materias es cada vez más necesario desarrollar técnicas para almacenar y procesar colectivamente bases de datos y estandarizar resultados de los estudios de la expresión de genes. Para ello es imprescindible la colaboración interdisciplinaria entre médicos, investigadores, matemáticos, bioingenieros, estadísticos, e informáticos que permitan el avance inmediato en el conocimiento de las enfermedades que aquejan a nuestros ojos y alteran la función visual y la calidad de vida. Los próximos años deparan grandes descubrimientos en oftalmología y visión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The Sequence of the Human Genome. *Science*. 2001;291:1145-434.
2. Mellough CB, Steel DH, Lako M. Genetic basis of inherited macular dystrophies and implications for stem cell therapy. *Stem Cells*. 2008;27:2833-45.
3. Zernant J, Kulm M, Dharmaraj S, Den Hollander AI, Perrault I, Preising MN. Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3052-9.
4. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, Zanón-Moreno V, Serrano M. Glaucoma genetics. Regulation of cell surviving and death in the retina. En: Shimon Rumelkt, editor. *Glaucoma. Basic and clinical concepts*. 2011. p. 207-24. Disponible en: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/glaucoma-genetics-regulation-of-cell-surviving-and-death-in-the-retina>

- 
5. Hanash SM, Beretta LM. Operomics: Integrated genomic and proteomic profiling of cells and tissues. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics*. 2002;1:10-2.
  6. Loerch PM, Lu T, Dakin KA, Vann JM, Isaacs A, Geula C, Wang J, et al. Evolution of the aging brain transcriptome and synaptic regulation. *PLoS One*. 2008;3:e3329.
  7. Stowell C, Arbogast B, Cioffi G, Burgoyne C, Zhou A. Retinal proteomic changes following unilateral optic nerve transection and early experimental glaucoma in non-human primate eyes. *Exp Eye Res*. 2011;93:13-28.
  8. Martín-Subero JI, Esteller M. Profiling epigenetic alterations in disease. *Adv Exp Med Biol*. 2011;711:162-77 [review].