

# BIOMARCADORES MOLECULARES: LA NUEVA HERRAMIENTA EN LA BIOTECNOLOGÍA MÉDICA Y AMBIENTAL

Gerardo Alfonso Anguiano Vega\*

Hielo Cristal (fragmento)

## Resumen

Actualmente el conocimiento científico y los avances tecnológicos nos aportan información detallada sobre la relación entre factores ambientales y sus efectos sobre procesos biológicos. Ocasionalmente dicha relación impacta negativamente en la salud de los organismos; usando este conocimiento se han empezado a desarrollar métodos moleculares de diagnóstico e identificación de enfermedades o alteraciones ecológicas; que son registradas mediante cambios en la condición de los organismos evaluados. Dichos cambios pueden ser tan evidentes como la muerte de los individuos en una población o muy sutiles, tales como cambios en la concentración o actividad de biomoléculas como: las proteínas enzimáticas o de respuesta al estrés, cambios en la estructura del ADN y la actividad de genes reguladores. Estas evidencias biológicas a nivel molecular pueden ser consideradas como biomarcadores moleculares. ■

## Introducción

La Biología actual ha tenido avances sorprendentes a partir de la segunda mitad del siglo pasado, desde 1950 y hasta la primera década de este milenio. Con la descripción del

Profesor Investigador de la  
Universidad Juárez del Estado de  
Durango  
gerardo.anguiano@ujed.mx

modelo de la estructura molecular del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del proceso de preservación y transmisión de la información genética entre los individuos. En 1953 se inicia una nueva etapa de la ciencia biológica conocida como era de la Biología Molecular. Esta etapa, sigue en constante desarrollo y ha sido potenciada significativamente por los últimos descubrimientos científicos y las importantes aportaciones tecnológicas como: la miniaturización

## Empleo de biomarcadores moleculares para beneficio en la salud humana

y robotización de procedimientos de laboratorio (nanotecnología), el uso de computadoras de gran capacidad y velocidad de procesamiento de datos, así como la elaboración de programas computacionales especializados en el análisis de información biológica (bioinformática). Gracias a la conjunción de todos estos factores se han logrado concluir proyectos tan ambiciosos como la secuenciación completa del genoma humano.

El análisis pormenorizado de la información genómica obtenida de este proyecto está a la espera de ser comprendida y descrita en su totalidad, pero con la culminación de este proyecto se inicia la era del análisis masivo de información genética conocida como “la era genómica”. En este entorno se impulsa la opción del empleo de biomarcadores moleculares que surgen como una aplicación factible de uso para beneficio tanto en la salud humana, como en las evaluaciones de alteraciones ecológicas e incluso de aplicación en la industria biotecnológica.

## Concepto y desarrollo de biomarcadores

El término de “biomarcador” fue establecido formalmente en el año de 1987 por el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos (National Research Council, NRC) a través del Comité de Marcadores Biológicos. Esta definición considera como biomarcador a un evento (de estado conocido) que puede usarse como guía para la evaluación de sistemas biológicos. Es decir, una característica de señalización, en muestras o sistemas biológicos que pueda ser medida y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales o patogénicos (Schlenk, 1999).

Inicialmente los biomarcadores fueron reconocidos como cambios biológicos observables o cuantificables en los individuos que indican alteraciones o cambios en la salud humana, posteriormente este concepto se extendió a otros campos de la biología, particularmente en la evaluación de grupos de individuos, poblaciones o comunidades de personas. Dicha aplicación se utilizó en el área de medicina del trabajo evaluando la condición de ciertos

## Un indicador de procesos biológicos normales o patogénicos

biomarcadores en trabajadores expuestos a diversos factores de riesgo laboral, como productos químicos, radiaciones, etc. Posteriormente, este tipo de estudios se extendió a otras especies de animales y vegetales silvestres; considerando que determinado efecto ambiental actúa sobre biomarcadores específicos en los organismos, que este efecto se refleja en

la población de la especie y se difunde a otras especies generando presiones en las comunidades ecológicas, dando lugar a que este biomarcador pueda utilizarse como indicativo de alteración en el entorno ecológico (figura 1).

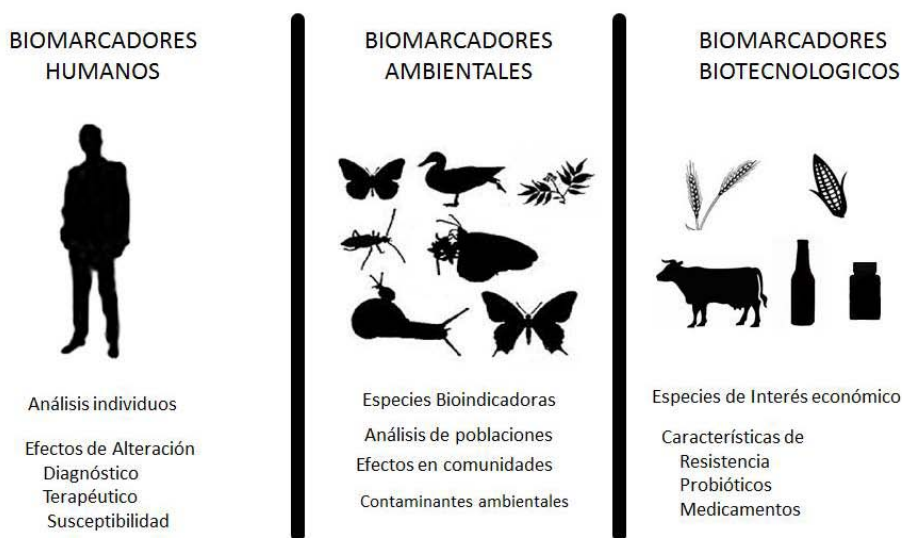


Figura 1. Características de biomarcadores moleculares en las áreas de salud humana, contaminación ambiental y biotecnología Industrial.

### Primeros biomarcadores moleculares y su clasificación

La palabra biomarcador o marcador biológico se empezó a utilizar en las ciencias biológicas alrededor de 1960. Sin embargo, el uso de características indicadoras de patologías o síntomas en los individuos se ha realizado de muchos siglos atrás. Desde la cultura del antiguo Egipto, los primeros médicos realizaban sus diagnósticos con base en rasgos o signos que presentaban alguna relación con la patogenia de la enfermedad. En la cultura helénica, los primeros estudios sobre el origen y tratamiento de enfermedades hacían uso de biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad que presentaba el individuo. Inicialmente estos síntomas o indicadores fueron datos subjetivos recabados por los médicos, pero conforme el conocimiento

médico avanzó, los instrumentos médicos se desarrollaron y los indicadores diagnósticos se fueron haciendo cada vez más sofisticados y sensibles. Actualmente,

## Pueda utilizarse como indicativo de alteración en el entorno ecológico

con los avances registrados en la genómica humana se puede considerar que la nueva generación de biomarcadores es aportada por el análisis de macromoléculas orgánicas (proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos) presentes en los individuos, que no solamente indiquen la presencia de alteraciones patológicas, sino también la posible susceptibilidad

de cierto paciente a desarrollar alguna enfermedad en el futuro e incluso evaluar la posible respuesta que generará algún individuo enfermo ante determinados procedimientos terapéuticos (Vandya y Bonventre, 2010).

Los primeros biomarcadores moleculares surgen como indicadores muy sutiles que permiten evidenciar alteraciones biológicas en los individuos o en las poblaciones a causas de factores del entorno, tanto físicos, químicos o biológicos. Por ejemplo: Radiaciones altamente energéticas, tóxicos químicos o agentes patógenos como virus o bacterias, que alteran las condiciones biológicas de los organismos y sus biomoléculas.

De esta manera los biomarcadores pueden clasificarse bajo criterios diversos, por ejemplo: cuando los evaluamos por su utilidad se pueden considerar a los biomarcadores diagnósticos, de progresión a la patología, terapéuticos, de susceptibilidad y ecológicos o

ambientales. Con base en el nivel biológico en que son evaluados encontramos biomarcadores de efecto integral en los individuos, fisiológicos, histológicos,

## Permiten evidenciar alteraciones biológicas en individuos poblaciones

celulares, subcelulares o moleculares. Otra clasificación considera a los tipos de biomarcadores basándose en el momento en que éstos se modifican en los individuos o por el grado de afectación que generan; por lo que se pueden clasificar en biomarcadores de exposición, de respuesta a estrés o de efecto adverso. Dentro de los biomarcadores moleculares reconocemos diversos tipos tales como: genéticos, proteicos, enzimáticos o reguladores de la actividad; con base en el tipo de macromolécula evaluada y en la función que desarrolla en la fisiología de la célula (ver cuadro I).

Aplicación	Nivel Biológico	Grado de Alteración	Función
Diagnóstico Progresión patológica Terapéutico Alteración ambiental Otros	Mortalidad Conductual Tisular Celular Subcelular Molecular Regulación Genética Otros	Exposición Efecto Adverso Respuesta a Estrés Susceptibilidad Otros	Tóxicos y metabolitos Enzimáticos Metabólicos Reproductivos Endocrinos Genéticos Epigenéticos Otros

Cuadro I. Clasificación de los principales biomarcadores con base en sus características de aplicación, nivel de efecto biológico, grado de alteración y función.

### **Aplicaciones médicas de los biomarcadores y el Proyecto del Genoma Humano**

Los resultados iniciales del Proyecto del Genoma Humano fueron presentados en el año 2003, al celebrarse los 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN. Este primer borrador de la secuencia completa del genoma fue una obra titánica de la comunidad científica internacional y estuvo patrocinada tanto por agencias científicas de diversos países, como por firmas farmacéuticas que conocían la relevancia de contar con esta información. A diez años de presentar el primer borrador del genoma humano se sigue trabajando en el análisis y estudio de secuencias particularmente importantes para el desarrollo de ciertas enfermedades (Abbott, 2010), así como en el reconocimiento de variaciones o mutaciones presentes en las secuencias genómicas que son característicos de ciertos morfotipos geográficos. Cuando estas variaciones ocurren en más del 2% de una población se les denominan polimorfismos o haplotipos; por lo que en este momento se trabaja intensamente en la caracterización de un mapa global de haplotipos humanos conocido como HapMap.

Sin lugar a dudas, el más grande reto que tienen las ciencias biológicas y de la salud es la aplicación del conocimiento genómico en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas. Por ello, se han creado proyectos ambiciosos cuyo objetivo es la aplicación de la genómica en la medicina y donde se ha acuñado el término de “medicina y cirugía genómica personalizada” (Personalized genomic medicine and surgery, PGMS), que intenta diseñar diagnósticos y tratamientos

personalizados a los pacientes en función de los resultados genómicos obtenidos de cada uno de ellos. Si bien las principales limitantes a la fecha son: 1) la necesidad de realizar análisis del genoma de los pacientes, cuyo costo en este momento es alto, no obstante se espera que con el avance de la tecnología este se vaya reduciendo; 2) identificación de posibles blancos genómicos o proteómicos de resistencia o susceptibilidad (también conocidos como biomarcadores) que puedan ser utilizados en la clínica; por el momento no se conocen muchos, sin embargo con el avance de los estudios en ciencia básica esta lista se incrementa constantemente; 3) diseño y evaluación de métodos de identificación de biomarcadores avalados y aprobados por las instituciones de salud; 4) Desarrollo de fármacos y terapias eficientes que hagan

### **Se ha acuñado el término de “medicina y cirugía genómica personalizada”**

efecto sobre estos blancos terapéuticos (Brunicardi, 2011).

Por ejemplo, existen ciertos genes que presentan ligeras variaciones en su secuencia (Polimorfismos), la presencia de un determinado polimorfismo en los individuos incrementan en gran proporción el riesgo a padecer enfermedades como cáncer de mama u ovárico como los genes BRCA1, BRCA2. Ciertos polimorfismos del gen de la proteína p53 también incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón, colorectal, entre otros (Brunicardi 2011).

Otros genes están relacionados con los procesos de metabolismo de compuestos

químicos o fármacos, cuyos polimorfismos provocan diferencias importantes en la velocidad de eliminación o activación de medicamentos. En consecuencia, pacientes que presenten determinados polimorfismo en los genes del citocromo P450 pueden ser resistentes o más susceptibles al efecto de fármacos terapéuticos (Ziegler, 2012). Por lo que debe realizarse el cambio del medicamento o modificación en la dosis de administración.

## Que el médico moderno tenga conocimiento en el campo de la genómica

El cáncer cervicouterino es un padecimiento ocasionado por la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH), molecularmente existen más de 80 tipos de VPH, de los cuales algunos tipos particulares conllevan un alto riesgo a progresión a cáncer, pero hay un grupo de ellos que tiene un bajo riesgo de cáncer y mayor probabilidad de la eliminación de la infección por vías naturales (Muñoz, 2003). La identificación del tipo viral de VPH presente en una infección permitirá que los tratamientos y diagnósticos sean más confiables y efectivos reduciendo estrés a las pacientes por tratamientos agresivos innecesarios.

Por esta razón, es muy importante que el médico moderno tenga conocimiento en el campo de la genómica y que pueda contar con la información genómica del paciente que incremente la posibilidad del diseño de terapias eficientes y los tratamientos médicos adecuados para cada individuo. Por lo que es imperativo seguir apoyando el desarrollo de investigación médica básica para la población mexicana,

con la intención de profundizar y ampliar el conocimiento de blancos moleculares terapéuticos y biomarcadores diagnósticos específicos para nuestra población.

### **Organismos bioindicadores y biomarcadores moleculares en estudios ambientales**

En el campo de la Ecología y Toxicología Ambiental el conocimiento genómico de los biomarcadores moleculares tiene aplicaciones muy relevantes. Con el uso de biomarcadores de alteración ambiental es posible determinar sitios de intensa contaminación o de disturbio antropogénico, que ponen en riesgo la subsistencia de las especies silvestres más susceptibles e incluso la pérdida completa de la comunidad ecológica o ecosistema. Adicionalmente, esta alteración pudieran tener efecto dañino en las poblaciones humanas residentes o aledañas a estos sitios (Lagadic, 1994).

A diferencia de los biomarcadores en la salud humana, cuya evaluación es individualizada para cada paciente, el análisis de biomarcadores ambientales debe tener impacto a nivel de grupos de individuos, poblaciones o comunidades de especies que evidencien la alteración ecológica por factores externos o contaminantes. Es decir, es necesario evaluar la actividad de genes y proteínas de los organismos (animales y plantas silvestres) que nos permitan reconocer, mediante comparaciones estadísticas y modelos computacionales, la salud de la población o de la comunidad ecológica evaluada en conjunto (Schlenk 1999).

Es por ello que, en los estudios de impacto ambiental, el grado de alteración de ambientes silvestres se deben identificar

y seleccionar en las especies de animales y vegetales que tenga características adecuadas para el análisis, a estas especies se les denomina especies bioindicadoras o centinelas de alteración ambiental y, en este mismo sentido, a los genes o moléculas utilizadas para la evaluación de dichas alteraciones ambientales se les consideran como biomarcadores de alteración ambiental (Le Blanc, 1997).

## Los aportes recientes en el conocimiento genómico han sido gigantescos

Por ejemplo, grupos de especies vegetales comúnmente empleados como bioindicadores se encuentran en ciertos tipos de musgos, helechos y herbáceas.

Entre las especies bioindicadoras animales se pueden reconocer insectos, crustáceos, moluscos, anélidos, peces, anfibios, aves y mamíferos.

Por el lado de los biomarcadores moleculares se puede evaluar la actividad química de enzimas susceptibles a plaguicidas y contaminantes orgánicos, enzimas responsables de la detoxificación de compuestos químicos, moléculas afectadas por reacciones oxidantes y proteínas que responde al incremento de especies oxidantes; así como otras moléculas que incrementan su actividad o concentración en respuesta al estrés conocidas como proteínas de respuesta a estrés, moléculas reguladoras de la expresión de genes, etc.

Lamentablemente, el conocimiento genómico de especies silvestres es mucho más limitado comparado con otros organismos de importancia científica

y con el estudio genómico del ser humano. Sin embargo, se siguen haciendo esfuerzos en el estudio de especies bioindicadoras y paulatinamente se incrementa el conocimiento genómico de éstas, así como la lista de biomarcadores ambientales también se ve aumentada. En ciertos países europeos y en los Estados Unidos por ejemplo, ya se llevan a cabo programas de monitoreo de contaminación principalmente marina donde rutinariamente hacen uso de organismos bioindicadores y biomarcadores moleculares de alteración ambiental.

### **Perspectivas en el campo de la biotecnología médica y ambiental**

Sin lugar a dudas, los aportes recientes en el conocimiento genómico han sido gigantescos, se han formado consorcios científicos multinacionales enfocados a desarrollar conocimiento para que cada vez sea más común el uso de la medicina genómica personalizada. Sin embargo, hace falta mucho por hacer, el grado de desconocimiento del funcionamiento y regulación del genoma humano es mayor que lo sabemos y más del 90% de los estudios genómicos se realizan en poblaciones de origen europeo.

El potencial conocimiento de los componentes génicos y sus procesos de regulación y expresión ofrece un campo extremadamente vasto para el desarrollo de biomarcadores moleculares; útiles en el diagnóstico temprano de patologías, evaluación de tratamientos aplicados y análisis de susceptibilidad diversos factores de riesgo. Por lo que cada día nos acercamos más a la aplicación real de una medicina genómica personalizada

con todos los beneficios que estos conocimientos científicos aportan a la sociedad.

Hay que hacer notar que, a la fecha, los costos elevados de estos procedimientos evitan que su uso pueda aplicarse de forma generalizada en todos los países, pero cada vez se van desarrollando equipos y procedimientos más accesibles económicamente por lo que, en un futuro cercano, estas tecnologías podrán aplicarse en muchos países.

## Que las instituciones de educación superior públicas y privadas se comprometan

En cuanto a las aplicaciones ambientales y biotecnológicas, los biomarcadores también tienen una amplia gama de temas dónde aplicarse, por ejemplo: para desarrollar industrias cada vez menos contaminantes o de bajo impacto ambiental, convirtiéndose los biomarcadores de alteración ambiental, como termómetros ecológicos de alta sensibilidad y especificidad. El desarrollo de la industria biotecnológica farmacéutica y de alimentos son los ramos que en este

instante están fuertemente influenciados por la aplicación y desarrollo de nuevos biomarcadores de susceptibilidad y diagnóstico temprano o de resistencia a factores ambientales.

Finalmente, por lo anteriormente mencionado, es necesario que los países latinoamericanos reconozcan la importancia de apoyar de forma comprometida estudios genómicos en sus poblaciones, pues de ello depende que la calidad de vida de sus ciudadanos mejore contundentemente. Se necesita que las instituciones de educación superior públicas y privadas se comprometan en la formación de calidad de profesionistas y posgraduados especialistas en el área de la salud, genómica y bioinformática. Para ello, es imprescindible que dichas instituciones de educación e investigación sean apoyadas para la incorporación de personal docente altamente calificado y con experiencia en el área; así como otorgar facilidades para el establecimiento de laboratorios con instalaciones adecuadas y para la adquisición de equipos de alta tecnología, necesarios para el estudio de las ciencias genómicas.

Se tiene que hacer un esfuerzo para promover un incremento sustancial en los apoyos para el financiamiento de proyectos de investigación genómica que involucren estudios sobre poblaciones mestizas e indígenas del país, enfocados a la resolución de problemas de salud humana y ambiental de alta prioridad para la nación.

A la fecha, se han iniciado esfuerzos muy valiosos para consolidar proyectos como el Instituto Nacional



Piscina



de Medicina Genómica, entidad ubicada como punta de lanza en los estudios genómicos y en el desarrollo de la medicina genómica enfocada a la población mexicana (Jiménez-Sánchez, 2008). Resalta el proyecto elaborado sobre el mapa del genoma de los mexicanos culminado en el año 2009.

Adicionalmente se reconoce el valioso aporte de otros investigadores mexicanos adscritos a diversos centros de

investigación y universidades públicas que realizan estudios genómicos sobre temas de importancia nacional. Sin embargo, falta mucho por hacer y de nosotros depende que la sociedad mexicana pueda ejercer uso pleno de las tecnologías y los conocimientos de la era genómica, en beneficio de la salud de la población en general, de las aplicaciones industriales biotecnológicas y de la conservación y uso sustentable del entorno ecológico de México. ■

## REFERENCIAS ■

---

- Abbott, A. (2010). "The human race" en *Nature*, núm. 464, England: Macmillan Publisher, pp. 668-669.
- Brunicardi, F.C. (2011). "Overview of the development of personalized genomic medicine and surgery" en *World Journal of Surgery*, núm. 35 (8), USA: National Institutes of Health, pp. 1693-1699.
- Jiménez-Sánchez, G., Silva-Zolezzi, I., Hidalgo, A., March S. (2008). "Genomic medicine in Mexico: Initial steps and the road ahead" en *Genome Research*, Núm. 18 (8), USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 1191-1198.
- Lagadic, L., Caquet, T., Ramade, F. (1994). "The role of biomarkers in environmental assessment. Invertebrates populations and communities" en *Ecotoxicology*, núm. 3, USA: Chapman & Hall, pp. 193-208.
- Le Blanc, G.A., Bain, L.J. (1997). "Chronic toxicity of environmental contaminants: Sentinels and Biomarkers" en *Environmental Health Perspectives*, núm. 105(1), USA: National Institute of Environmental Health Sciences, pp. 65-80.
- Muñoz, N., Bosch, X., de San José, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K.V., Snijders, P.J.F., Meijer, J.L.M. (2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer" en *The New England Journal of Medicine*, núm. 348, USA: Massachusetts Medical Society, pp. 518-527.
- Schlenk, D. (1999). "Necessity of defining biomarkers for use in ecological risk assessments" en *Marine Pollution Bulletin*, núm. 99 (1-12), England. Pergamon, pp. 48-53.
- Vandya V.S. y Bonventre J.V. (2010). *Biomarkers in medicine, drug discovery and environmental health*. (1er. ed.) USA. John Wiley & Sons New Jersey.
- Ziegler, A., Koch, A., Krockenberger, K., Grobhennig, A. (2012). "Personalized medicine using DNA biomarkers: a review" en *Human Genetic*, núm. 131, USA: Springer, pp. 1627-1638.