

Bases moleculares de las enfermedades: evolución histórica, impacto clínico, supervivencia y avances biotecnológicos recientes

Strengthening primary health care through the Nursing Care Process in two rural communities of Salitre county, Ecuador (2025)

Lenin Byron Mendieta Toledo¹, Jimmy Manuel Quintanilla Abril²

Resumen

La comprensión de las enfermedades ha evolucionado desde descripciones anatomopatológicas hasta un estudio detallado de sus bases moleculares y genómicas. En este artículo de revisión se estudia la convergencia entre los metarreladores del cáncer y el envejecimiento, destacando como componentes fundamentales en la patogénesis a la senescencia celular, la reprogramación epigenética no mutacional, la inestabilidad genómica y la inflamación crónica. Se analiza el impacto clínico y la supervivencia general, evidenciando cómo el conocimiento molecular ha llevado a intervenciones específicas que reducen la mortalidad en neoplasias malignas y enfermedades de un solo gen. Para finalizar, se analizan los avances recientes en biotecnología que están transformando el modelo de la terapia: la modificación genética con CRISPR-Cas9 para hemoglobinopatías, la concepción modular de receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) en oncología y las estrategias de reprogramación. Finalmente, se discuten en detalle los avances recientes en biotecnología que están cambiando la forma de tratar las enfermedades: el uso de factores Yamanaka para la reprogramación epigenética in vivo, la utilización de moduladores senolíticos y metabólicos, la elaboración modular de receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) en oncología y la edición genética con CRISPR-Cas9 para hemoglobinopatías. Estas biotecnologías, además de calmar los signos y síntomas, abordan la etiología a nivel molecular y ofrecen un potencial rejuvenecedor y curativo a nivel tisular que no tiene precedentes.

Palabras clave: Metarreladores, bases moleculares, supervivencia clínica, terapias CAR-T, CRISPR-Cas9, reprogramación epigenética y senolíticos.

Abstract

The understanding of diseases has evolved from anatomopathological descriptions to a detailed study of their molecular and genomic bases. This review article examines the convergence between the meta-hallmarks of cancer and aging, highlighting cellular senescence, non-mutational epigenetic reprogramming, genomic instability, and chronic inflammation as fundamental components of pathogenesis. It analyzes clinical impact and overall survival, demonstrating how molecular knowledge has led to targeted interventions that reduce mortality in malignant neoplasms and monogenic diseases. Finally, recent advances in biotechnology are transforming the therapeutic paradigm: gene editing with CRISPR-Cas9 for hemoglobinopathies, modular design of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) in oncology, in vivo epigenetic reprogramming using Yamanaka factors, and the use of senolytic and metabolic modulators. These biotechnologies not only alleviate signs and symptoms but also address the molecular etiology, offering unprecedented tissue-level curative and rejuvenating potential.

Keywords: Metarreladores, bases moleculares, supervivencia clínica, terapias CAR-T, CRISPR-Cas9, reprogramación epigenética y senolíticos.

1. Filiación: Universidad de Guayaquil, Universidad ECOTEC-Guayaquil-Guayaquil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-898X>. lenin.mendietat@ug.edu.ec - le.mendietat@est.ecotec.edu.ec

2. Filiación: Universidad ECOTEC-Guayaquil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4105-8877>. jquintanillaa@ecotec.edu.ec



INTRODUCCIÓN

El estudio de las bases moleculares de las enfermedades ha transformado nuestra comprensión de la biología humana, señalando un avance histórico desde los tratamientos paliativos hasta la medicina regenerativa y de precisión a nivel celular y genético. En la actualidad, patologías devastadoras como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas o metabólicas, que se relacionan con el envejecimiento, ya no son vistas como entidades independientes. Más bien, se las considera como el resultado de disfunciones interconectadas en complejas redes celulares.

Esta complejidad ha sido extraída en los "metarreladores" (meta-hallmarks) del cáncer y el envejecimiento. Se ha demostrado que la pérdida de proteostasis, la modificación epigenética, la senescencia celular, la inflamación crónica y la inestabilidad genética son procesos compartidos que definen la vulnerabilidad de los tejidos. En este escenario, el envejecimiento y la progresión de enfermedades en mamíferos se han debido, sobre todo, a la disminución de datos epigenéticos. La respuesta de la maquinaria celular a las fracturas que ocurren en la doble cadena de ADN (DSB) provoca que los modificadores de la cromatina cambien su ubicación. Esto provoca que el entorno epigenético se deteriore con el tiempo, fomenta la pérdida de identidad a nivel celular y acelera el "reloj epigenético".

Es esencial comprender este efecto clínico, ya que el uso de estas bases moleculares ha permitido progresos importantes en la supervivencia de los pacientes mediante terapias dirigidas e inmunoterapias. Asimismo, gracias a los progresos recientes en biotecnología, ha comenzado una era de manipulación epigenómica y genómica con objetivos terapéuticos. La ingeniería de células T con receptores quiméricos (CAR-T), la reprogramación celular en parte mediante factores Yamanaka y la edición con CRISPR-Cas9 son instrumentos que no solo pueden detener el progreso de las patologías, sino también

recuperar el estado funcional y juvenil de los tejidos. El artículo tiene como objetivo, Analizar detalladamente la evolución a nivel molecular, su impacto en las tasas de supervivencia clínica y los procedimientos técnicos relacionados con las terapias biotecnológicas más avanzadas.

DESARROLLO

Convergencia de las bases a nivel molecular: Metarreladores entre el cáncer y el envejecimiento

El desarrollo de neoplasias y la declinación funcional que viene con la edad tienen en común rutas patogénicas intrínsecas. La hipometilación del ADN en todo el organismo junto con la hipermetilación de las zonas promotoras de los genes supresores de tumores son alteraciones epigenéticas relevantes que favorecen tanto la senescencia como la formación de tumores.

Además, el microambiente tumoral (TME) utiliza rasgos habilitadores, como la reprogramación epigenética no mutacional y el microbioma polimórfico, para evitar la destrucción inmunológica y mantener la señalización de proliferación.

La plasticidad fenotípica es otra característica importante. Las células cancerosas tienen la habilidad de bloquear o desdiferenciarse, lo que les otorga propiedades de células madre y promueve la diversidad tumoral. Por otra parte, aunque la senescencia celular funciona como un freno supresor de tumores en etapas tempranas frente a la activación de oncogenes o al daño en el ADN, irónicamente, en fases posteriores contribuye a la patogénesis. Las células senescentes liberan un fenotipo secretor vinculado a la senescencia (SASP), que incluye proteasas, quimiocinas y citoquinas proinflamatorias. Estos elementos modifican el microambiente en los tejidos, fomentan la metástasis y la evasión inmunitaria, así como la inflamación crónica (inflammaging)..

Supervivencia general, heterogeneidad e impacto clínico

La caracterización genómica de las patologías ha cambiado el impacto clínico y los caminos de supervivencia, sobre todo en la oncología actual. La tasa de mortalidad global por cáncer ha ido bajando sistemáticamente, gracias a que las terapias enfocadas en vulnerabilidades moleculares específicas han tenido éxito.

La leucemia mieloide crónica es un caso emblemático. La tasa de supervivencia relativa a cinco años ha pasado del 22% en la década de los setenta al 70% hoy en día, lo que ha permitido una esperanza de vida casi normal gracias a los inhibidores de la tirosina quinasa.

Además, al emplear terapias dirigidas (inhibidores de BRAF y MEK) y fármacos que inhiben puntos de control inmunitario (anti-CTLA4 y anti-PD-1), la supervivencia a tres años del melanoma metastásico ha logrado duplicarse en el caso de la enfermedad en estadio distante (de 20.6% pasó a 39.3%).

Sin embargo, permanecen marcadas desigualdades basadas en la heterogeneidad demográfica y molecular. Para la mayoría de las clases de cáncer, las tasas de supervivencia entre los pacientes caucásicos son más altas que las de los pacientes de raza negra, lo cual muestra una interacción compleja entre el acceso a la atención médica y ciertas variantes genómicas agresivas. Asimismo, el cáncer del cuerpo uterino y otras patologías anatómicas de las mujeres han mostrado, en varias décadas, que no ha habido avances en la supervivencia. Esto pone de manifiesto la necesidad de enfoques médicos precisos que combatan alteraciones moleculares específicas en subtipos histológicos concretos.

Progresos en biotecnología I: Terapia celular CAR-T y edición genética CRISPR-Cas9

La habilidad de dirigir la manipulación del genoma ha transformado el tratamiento

de neoplasias refractarias y enfermedades monogénicas.

Edición genética CRISPR-Cas9: En el campo de las hemoglobinopatías (β -talasemia dependiente de transfusión y enfermedad de células falciformes), la mutación en el gen β -globina es la causa de la afección clínica. El producto biotecnológico CTX001, que se desarrolla a partir de CRISPR-Cas9 y un ARN guía exclusivo, emplea estas herramientas para implementar cortes exactos en el sitio de unión del factor de transcripción GATA1 en el potenciador eritroide del gen BCL11A. BCL11A es un represor fundamental de la hemoglobina fetal (γ -globina); cuando su expresión se detiene de manera puntual en el linaje eritroide, se vuelve a activar la producción de hemoglobina fetal (HbF), lo que permite que los pacientes consigan independencia transfusional y eliminen crisis vaso-oclusivas severas con una frecuencia elevada de edición alélica sostenida a largo plazo.

Terapia CAR-T: La ingeniería de células T con receptores de antígenos quiméricos (CARs) es un avance biotecnológico importante para las neoplasias malignas hematológicas. Los CAR son receptores sintéticos modulares que tienen las siguientes partes: (1) un dominio extracelular que se une al antígeno (generalmente un scFv derivado de anticuerpos), (2) una zona espaciadora o bisagra, (3) un dominio transmembrana y (4) dominios de señalización intracelular, como CD3 ζ en combinación con otros coestimuladores como 4-1BB o CD28.

El “escape antigénico” (cuando el tumor, bajo la presión selectiva del tratamiento, disminuye la expresión del antígeno) reduce la supervivencia en el largo plazo, a pesar de que las terapias dirigidas a CD19 han tenido éxito con la leucemia linfoblástica aguda. Para resolver esto, se están creando CAR duales (por ejemplo, que atacan al mismo tiempo a CD19 y CD22) y se estudian vectores con “interruptores de apagado” (por ejemplo, la susceptibilidad a dasatinib o rituximab) para disminuir toxicidades severas

como la neurotoxicidad o el síndrome de liberación de citoquinas.

Progresos en biotecnología II: Senoterapias y reprogramación epigenética

El método biotecnológico para enfrentar las enfermedades vinculadas con la edad y el deterioro fisiológico se enfoca en revertir el daño a las redes de regulación celular.

Epigenética de reprogramación: Según la Teoría de la Información del Envejecimiento, el deterioro de los organismos es causado por la pérdida de información epigenética, que es resultado de una reparación imprecisa del ADN.

Se ha verificado que la inducción de roturas de doble cadena (DSBs) no mutagénicas, empleando modelos de ratón transgénicos (sistema ICE: Inducible Changes to the Epigenome), genera una redistribución de los elementos reparadores de la cromatina. Esto provoca un aumento del “ruido” en la transcripción y una aceleración de los relojes de metilación del ADN (edad epigenética). La expresión ectópica y controlada de factores de transcripción de Yamanaka (Klf4, Oct4 y Sox2; OSK) es la clave para lograr el progreso biotecnológico que revierta este proceso. La reprogramación epigenética in vivo, que se lleva a cabo mediante los vectores AAV-OSK, tiene la capacidad de restablecer el estado de metilación juvenil en los tejidos. Esto mejora funciones que se han visto afectadas, como la pérdida de visión y la regeneración de axones en el sistema nervioso central; además, reduce la edad biológica del cuerpo sin provocar desdiferenciación celular ni tumorigénesis.

Senoterapias y modulación del metabolismo: Conforme las células acumulan daño o los telómeros se acaban, entran en senescencia celular. El fenotipo SASP no solo provoca inflamación, sino que también estimula la producción de la ectoenzima CD38 en las células endoteliales y los macrófagos, lo cual reduce considerablemente los niveles de NAD⁺ sistémicos. El NAD⁺ es

un cofactor esencial para las enzimas sirtuinas (SIRT1-7), que dependen de esta sustancia, así como de las vías de reparación a nivel genómico y mitofagia. Las técnicas de biotecnología incluyen la administración de precursores de NAD⁺ (como NMN y NR) para restaurar la bioenergía y eliminar el inflammaging, la utilización de agentes senolíticos (por ejemplo, Dasatinib, Quercetina y Navitoclax/ABT-263 que actúan contra las proteínas antiapoptóticas BCL-2/BCL-XL) para suprimir activamente las células senescentes, así como medicamentos senomórficos (tales como metformina o rapamicina, inhibidores de mTOR y activadores de AMPK) que bloquean las secreciones del SASP, imitando la restricción en la dieta y aumentando la salud metabólica total y la longevidad.

METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática y conceptual se estructuró con base en un diseño metodológico que sintetiza de manera integradora la literatura científica biomédica de alto impacto y avanzada en términos clínicos. Para organizar bibliografía sobre el punto de encuentro entre oncología molecular y gerociencia, se utilizó un enfoque metódico y bien estructurado, este fue fundamentado en la Declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

Este protocolo aseguró una síntesis completa, reproducible y libre de sesgos a través de la selección abierta, la identificación y el análisis crítico de investigaciones recientes (Moher et al., 2009), todo esto dentro de los límites de transparencia en metodología de la investigación biomédica (Creswell & Poth, 2018). Se destaca la interrelación de elementos como la inestabilidad del genoma, el envejecimiento celular y la entropía epigenética en el proceso de envejecimiento y en la formación de tumores. De esta manera, se garantiza la calidad, la transparencia y la solidez metodológica de la revisión (Hernández Sampieri et al., 2014).

A continuación se presentan las fases del proceso metodológico

Fase 1: Elaboración del protocolo y pregunta de investigación

1. Se definió la pregunta de investigación y se lo delimitó.

2. Criterios de búsqueda y elección: Se examinó un corpus documental enfocado en tres fundamentos terapéuticos y etiológicos: (a) epidemiología clínica y patogénesis (sobrevivencia en oncología y síndromes genéticos); (b) biología celular del envejecimiento (cambios epigenéticos, senescencia y nichos de células madre); y (c) biotecnologías aplicadas de última generación.

Las fuentes abarcaron investigaciones de ciencia básica que empleaban modelado in vivo (por ejemplo, el modelo ICE transgénico de ratón para rupturas del ADN, la transcriptómica a nivel celular única [scRNA-seq] y la inmunoprecipitación de cromatina [ChIP-seq]), así como informes clínicos epidemiológicos (como el Reporte Anual de Estadísticas de Cáncer CA: A Cancer Journal for Clinicians).

Fase 2: Diagrama de flujo y selección de estudios

1. Filtrado y elección: se evaluó la literatura leyendo el título y el resumen. Al resultar pertinente, se leyó la introducción y la conclusión en su totalidad para verificar su relevancia.

2. Diagrama de Flujo PRISMA 2026: se documentaron y añadieron estudios desde un diagrama de flujo de PRISMA:

Fase 3: Recopilación y síntesis de datos:

1. Evaluación de los metarrelacionadores: Se recolectaron los datos relacionados con las “marcas” unificadas de enfermedades complejas, cruzando tasas de senescencia e inflamación con la inestabilidad genómica y la entropía epigenética.

2. Mapeo clínico: Se recopilaron estadísticas clínicas y demográficas en torno a las tasas de mortalidad, centrándose en la distinción de curvas de supervivencia obtenidas a través de inmunoterapias y su comparación con disparidades demográficas.

3. Métodos biotecnológicos: Las terapias avanzadas fueron sometidas a un análisis mecánico. La reactivación de globina por medio de dianas potenciadoras de CRISPR-Cas9 se utilizó para evaluar la edición genética. Se parametrizó la ingeniería inmune celular a través de su estructura modular (dominios CAR) y las reacciones limitantes del nicho. Las tácticas para la longevidad y el rejuvenecimiento se analizaron desde un punto de vista metabólico y farmacológico (activación de SIRT, terapia génica AAV-OSK, ablación senolítica).

La evaluación integrativa permitió la creación de una narrativa consistente, que abarca desde la modificación del ADN y su envoltura epigenética hasta las mediciones de supervivencia clínica y los ensayos actuales de intervención curativa in vivo. La revisión se organizó en categorías lógicas que evidencian el progreso traslacional de la medicina molecular contemporánea.

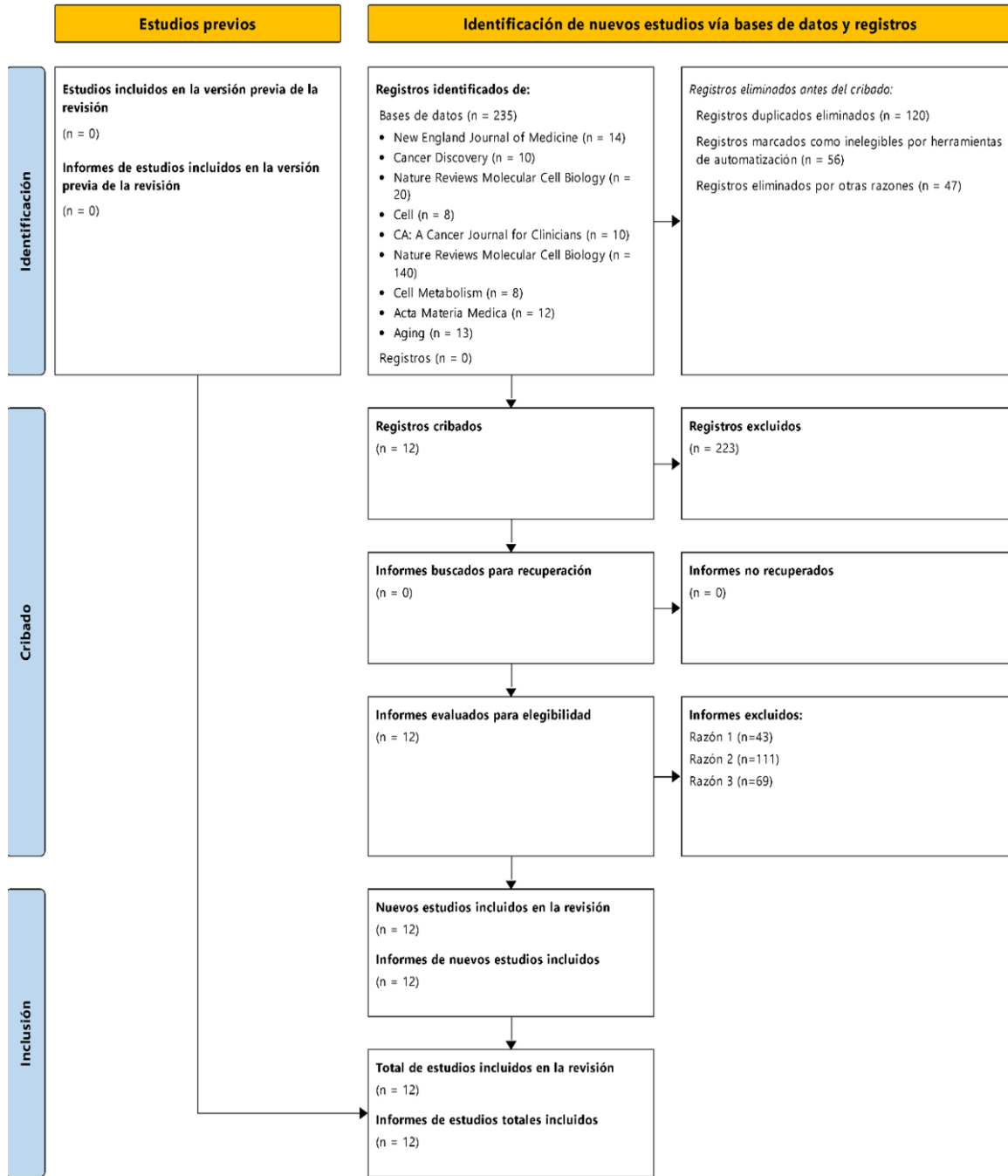
4. Matriz de información: Se organizó la información obtenida de los artículos elegidos empleando una estructura tabular: Autor, Año, objetivo, Metodología, resultados, conclusiones); además, se colocaron las referencias.

Fase 4: Especificaciones y redacción

Se cumplieron estrictamente estándares de calidad como: Artículos originales bajo el método IMRYD: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones; y, palabras clave en español.

Figura 1.

Diagrama de flujo PRISMA



Nota: diagrama obtenido de (Plaza Moreno, E., 2026). PrismaFlow Studio, Version| 1.0.0

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda eligió 12 estudios de la literatura actual y muestra resultados significativos en tres áreas interrelacionadas: el efecto epidemiológico clínico sobre la supervivencia, la confirmación de que la pérdida de información epigenética y metabólica actúa como motores etiológicos, y la efectividad clínica de tratamientos biotecnológicos curativos.

Tendencias de supervivencia a nivel mundial, epidemiología y diversidad

La implementación de tratamientos dirigidos ha cambiado profundamente la mortalidad de algunas patologías, como lo evidencia el análisis de las trayectorias clínicas en la población. En los Estados Unidos, la tasa de mortalidad por cáncer se redujo de forma sostenida, con una disminución acumulada del 33% hasta el año 2020; esto equivale a aproximadamente 3.8 millones de muertes por cáncer que se pudieron evitar.

En neoplasias con dianas moleculares tratables, la supervivencia clínica ha mejorado de manera

significativa. La supervivencia a cinco años para la leucemia mieloide crónica, por ejemplo, se incrementó del 22% en los años setenta a un 70% en fechas más recientes debido al efecto de los inhibidores de la tirosina quinasa. Asimismo, ha habido un incremento significativo en las tasas de supervivencia del melanoma metastásico; la proporción de pacientes con enfermedad en estadio distante que sobreviven a tres años se duplicó casi, pasando del 20.6% (en 2004) al 39.3% en tiempos más actuales, gracias a inmunoterapias como los inhibidores de puntos de control inmunitario.

No obstante, los hallazgos epidemiológicos también muestran una notable variabilidad y diferencia en los índices de supervivencia. La mortalidad por cáncer de cuello uterino ha seguido creciendo cerca del 1% cada año, siendo uno de los escasos cánceres comunes en los que la supervivencia no se ha incrementado durante cuatro décadas. Además, los hombres de raza negra tienen tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata que son alrededor de dos a cuatro veces más elevadas que las del resto de los grupos raciales.

Tabla 1.

Impacto clínico y tendencias de supervivencia mundial en enfermedades oncológicas elegidas

Enfermedad / Cáncer	Tendencia Clínica y Supervivencia	Factores Determinantes
Cáncer en general (EE.UU.)	Disminución constante de la mortalidad total; descenso acumulativo del 33 % hasta el año 2020 (cerca de 3.8 millones de muertes evitadas).	Terapias dirigidas y detección temprana fundamentadas en bases moleculares.
Leucemia mieloide crónica	La tasa de supervivencia relativa a cinco años ha aumentado significativamente, pasando del 22% en los años 70 al 70% hoy.	Aplicación clínica de inhibidores de la tirosina quinasa.
Melanoma metastásico	La supervivencia a los tres años se duplica, aumentando del 20.6% al 39.3% en etapas distantes.	Inmunoterapias (fármacos que inhiben los puntos de control del sistema inmunológico).
Cáncer de cuerpo uterino	Aumento constante de la mortalidad y ausencia de avances en la supervivencia durante cuatro décadas (cerca del 1 % por año).	Ausencia de aplicación generalizada de modificaciones moleculares atacables.
Cáncer de próstata (disparidad)	En hombres de raza negra, la incidencia y la mortalidad son alrededor de dos a cuatro veces más elevadas.	Desigualdades en el acceso a la atención sanitaria y diversidad intrínseca de los genomas.

Nota. Creación de estadísticas sobre cáncer fundamentadas en datos epidemiológicos y demográficos actuales. La contradicción entre neoplasias que responden a la medicina de precisión y enfermedades que se detienen debido a la diversidad biológica es notable.

Verificación del deterioro metabólico (NAD⁺) y el daño epigenético en el proceso de envejecimiento

La modificación de la arquitectura nuclear, además de la acumulación de mutaciones en el ADN, es un factor primordial que causa envejecimiento y patogénesis, según los hallazgos de investigaciones experimentales. Se utilizó el modelo de ratón ICE (Inducible Changes to the Epigenome) para comprobar que la inducción de roturas no mutagénicas en doble cadena (DSBs), a través de la endonucleasa I-PpoI, causa un envejecimiento acelerado tanto a nivel molecular como fisiológico.

La maquinaria que repara el ADN provoca que los modificadores de la cromatina (por ejemplo, SIRT1) se redistribuyan; esto modifica el paisaje epigenético, fomenta que las células pierdan su identidad y hace que la “edad epigenética” calculada a través de relojes de metilación del ADN (DNAm) en tejidos como los músculos o la sangre se eleve considerablemente. Los ratones ICE presentan las características propias del envejecimiento normal, como son la disminución de la masa muscular, la cifosis, los cambios en el metabolismo energético y el deterioro cognitivo.

Simultáneamente, la senescencia celular tiene una correlación fuerte con la disminución de la homeostasis metabólica. Los niveles del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺) tienden a bajar de forma regular con la edad, según se ha observado. Los hallazgos más recientes señalan que las células senescentes liberan factores proinflamatorios (SASP) que estimulan de manera significativa la expresión de la ectoenzima CD38 en células endoteliales y macrófagos. Como CD38 es la enzima que más degrada NAD⁺ en los tejidos de mamíferos, esta inducción promovida por el SASP agota las reservas de NAD⁺, lo cual, a su vez, perjudica la función de las sirtuinas (que dependen del NAD⁺) y aumenta tanto la disfunción mitocondrial como la inestabilidad genómica.

Eficacia de los avances biotecnológicos recientes

a. Edición genética mediante CRISPR-Cas9 en enfermedades hemoglobínicas: Las primeras conclusiones clínicas sobre el producto en estudio CTX001 revelan un efecto curativo.

La terapia emplea CRISPR-Cas9 para modificar células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPCs) CD34⁺ autólogas ex vivo, apuntando al potenciador eritroide del gen BCL11A para desactivar la represión de la hemoglobina fetal (-globina). En los estudios clínicos CLIMB SCD-121 y CLIMB THAL-111, los pacientes que recibieron tratamiento presentaron tasas de edición alélica on-target que superaron el 60-80% en la médula ósea y las células mononucleares de sangre periférica. Estos niveles se mantuvieron por un período prolongado (se midieron durante hasta 18 meses).

En términos clínicos, una mujer con talasemia dependiente de transfusiones logró normalizar sus niveles de hemoglobina (14.2 g/dL al mes 15) y llegó a ser completamente independiente de transfusiones. Simultáneamente, en una paciente con enfermedad de células falciformes (SCD), los niveles de hemoglobina fetal aumentaron del 9.1% al inicio al 43.2% a los 15 meses, logrando pancelularidad (células F en sangre periférica al 99.9%) y erradicando completamente los episodios vaso-oclusivos severos.

b. Control farmacológico y la ingeniería celular CAR-T: La terapia CAR-T (células T con receptores de antígenos quiméricos) ha alcanzado logros significativos en cuanto a eficacia en malignidades hematológicas. Por ejemplo, la tisagenlecleucel se utiliza para leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, mientras que la axicabtagene ciloleucel es empleada para el linfoma de células B grandes. No obstante, la toxicidad (como el síndrome de liberación de citoquinas) y la heterogeneidad tumoral continúan siendo obstáculos clínicos. Los hallazgos en biotecnología preclínica indican que la incorporación de “interruptores

de apagado” farmacológicos puede regular estas toxicidades. Un caso es el inhibidor de tirosina quinasa dasatinib, que ha sido eficaz como un interruptor reversible on/off para detener temporalmente la actividad de las células CAR-T y evitar reacciones adversas fatales.

c. Reprogramación epigenética en vivo: Las biotecnologías de reprogramación celular han demostrado su capacidad para restaurar la información epigenética juvenil cuando el paisaje epigenético se desgasta (como lo demuestra el modelo ICE). La introducción ectópica de los factores de Yamanaka (Klf4, Sox2 y Oct4; OSK) a través de vectores virales adenoasociados (AAV-OSK) en modelos murinos no solamente evitó el deterioro funcional, sino que además facilitó la regeneración de axones del nervio óptico, recuperó los patrones de metilación del ADN y redujo la edad transcriptómica y epigenética sin provocar displasia o la aparición de teratomas.

d. Senoterapias y modulación nutricional: Los resultados de supervivencia también son muy efectivos en lo que se refiere a las intervenciones

metabólicas. La restricción de la dieta (DR) ha mostrado que al disminuir la actividad de la vía mTOR y aumentar la biogénesis mitocondrial, se amplía de manera sostenida la esperanza media de vida en roedores (como ratones transgénicos o modelos de restricción calórica entre un 14% y un 30%). En términos farmacológicos, la administración de precursores de NAD⁺, como el ribósido de nicotinamida (NR) y el mononucleótido de nicotinamida (NMN), restablece los niveles sistémicos del metabolito.

Esto induce la reacción a proteínas desplegadas mitocondriales, lo que mejora la resistencia muscular y aumenta la viabilidad de las células madre musculares, lo que a su vez logra extender la vida en modelos animales. Se están realizando clínicamente diversos ensayos aleatorizados con NR y NAM para disminuir la inflamación, la disfunción metabólica y las enfermedades neurodegenerativas en grupos geriátricos de seres humanos.

A continuación se presentan los Hallazgos de la revisión:

Tabla 2.

Resumen de intervenciones biotecnológicas recientes, mecanismos de acción e impacto clínico

Biotecnología / Terapia	Enfermedad / Condición Objetivo	Mecanismo Molecular	Impacto Clínico / Resultados preclínicos
Edición Genética CRISPR-Cas9 (CTX001)	Enfermedades de células falciformes y talasemia.	Edición ex vivo del potenciador eritroide del gen BCL11A para volver a activar la hemoglobina fetal..	Independencia transfusional total; eliminación de crisis vasoclusivas graves sostenidas por un largo período.
Terapia Celular CAR-T	Neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda).	Creación de linfocitos T con receptores quiméricos modulares enfocados en antígenos tumorales.	Remisiones duraderas. Control de toxicidad letal a través de "interruptores de apagado" farmacológicos como el dasatinib.
Reprogramación Epigenética in vivo (AAV-OSK)	Glaucoma, envejecimiento de las células, daño en los tejidos.	Expresión ectópica de factores de Yamanaka (OSK) para recuperar el paisaje epigenético después de que el ADN se ha dañado.	Reducción de la edad epigenética, regeneración de los axones y cambio de fenotipos degenerativos sin provocar tumorigénesis.

Precusores de NAD+ (NMN, NR)	Neurodegeneración, disfunción de las mitocondrias, declive metabólico.	Restauración de NAD+ sistémico, que es esencial para las sirtuinas y la reducción del estrés oxidativo..	Mejoramiento de la homeostasis de glucosa, la función mitocondrial a nivel cerebral y la ampliación del tiempo de vida.
Senolíticos y Senomórficos	<i>Inflammaging</i> , acumulación de células senescentes.	Bloqueo de la secreción SASP (senomórficos) o inhibición de proteínas antiapoptóticas (senolíticos).	Eliminación del microambiente tisular inflamatorio y recuperación de enfermedades relacionadas con la edad.

Nota. Síntesis de los paradigmas biotecnológicos que se han estudiado en esta revisión, incluyendo métodos para la edición genética, la manipulación a nivel celular del sistema inmunológico, el rejuvenecimiento metabólico y la restauración epigenética.

DISCUSIÓN

Esta revisión incluye pruebas que indican un cambio de paradigma en la biología médica: el paso de un modelo de enfermedad basado solamente en el daño estructural (mutaciones) a otro que pone énfasis en la pérdida de información epigenética, los trastornos metabólicos y las intrincadas interacciones del microambiente celular. Los resultados analizados muestran que, si bien las tasas de supervivencia clínica han mejorado significativamente gracias a las biotecnologías dirigidas, también existen importantes desafíos técnicos y fisiológicos que deben ser superados para lograr tratamientos universalmente curativos.

La concepción de la información epigenética y el eje senescencia-metabolismo

La redefinición del envejecimiento y la degeneración de los tejidos mediante la Teoría de la Información del Envejecimiento es uno de los temas más debatidos que se desprenden de la literatura reciente. Se creía que el deterioro biológico era causado principalmente por la acumulación de mutaciones en el ADN (daño del hardware celular). No obstante, los hallazgos del modelo de ratón ICE indican que basta con reparar fielmente las roturas de doble cadena de ADN (DSBs) sin provocar mutaciones para

dar lugar a un fenotipo progeroide acelerado. Esto sucede porque los factores que modifican la cromatina (como SIRT1) se desplazan de sus lugares reguladores para ayudar en la reparación del ADN, lo cual, a largo plazo, “desdiferencia” a la célula (pierde su identidad) y genera más ruido epigenético.

A partir de un punto de vista evolutivo, este fenómeno se puede entender a través de la pleiotropía antagonista: el uso de factores epigenéticos para reparar el ADN ofrece una ventaja crucial para sobrevivir en la juventud; sin embargo, cuando se activa crónicamente, deteriora el paisaje epigenético en la vejez y es letal a largo plazo. Esto tiene una enorme implicación clínica: si el envejecimiento es un problema de software (epigenética) y no de hardware (mutaciones), entonces es intrínsecamente reversible. El hecho de que la reprogramación con factores de Yamanaka (OSK) sea efectiva a la hora de regenerar tejidos y restaurar la metilación juvenil, pone de manifiesto que las células mamíferas preservan una “copia de seguridad” de su información epigenética inicial.

Simultáneamente, nuestra revisión subraya una relación mecanicista fundamental entre la senescencia celular y el deterioro metabólico, lo que aclara la incertidumbre de por qué los niveles de NAD+ disminuyen drásticamente con la edad.

Se ha evidenciado que compuestos del fenotipo secretor vinculado a la senescencia (SASP), como IL-6 e IL-8, provocan una fuerte estimulación de la expresión de CD38, un enzima que degrada el NAD⁺, en células endoteliales y macrófagos.

Esto crea un puente patogénico directo: el daño a las células provoca la senescencia; la senescencia libera el SASP (inflammaging); el SASP activa la expresión de CD38 en el sistema inmunológico; y por último, CD38 agota el NAD⁺ sistémico. Este agotamiento frena las sirtuinas dependientes de NAD⁺ y empeora la inestabilidad genómica, lo que forma un ciclo vicioso mortal.

Convergencia entre la vejez y el cáncer

El debate sobre la supervivencia clínica no puede pasar por alto la compleja y frecuentemente contradictoria relación que existe entre los metarreladores del cáncer y el envejecimiento. La senescencia celular y la autofagia, en el avance de la enfermedad, funcionan como espadas de doble filo.

La senescencia es un mecanismo supresor de tumores muy potente en las etapas iniciales, que frena la multiplicación de células con daño genómico o activación oncogénica. Sin embargo, la acumulación crónica de células senescentes en los tejidos genera un microambiente que es tanto inflamatorio como inmunosupresor (mediado por el SASP), el cual, de manera paradójica, promueve la metástasis, la proliferación tumoral y la evasión inmunitaria en fases avanzadas.

La autofagia sucede de la misma manera: aunque evita la oncogénesis al eliminar orgánulos dañinos (como las mitocondrias que producen ROS), los tumores ya desarrollados utilizan los mecanismos de autofagia para sobrevivir en situaciones de estrés metabólico y de hipoxia provocadas por la quimioterapia.

Esta dicotomía explica la razón por la que las monoterapias han fracasado frecuentemente y sugiere que las estrategias futuras deben

ser dinámicas, como el uso intermitente de senolíticos después de la quimioterapia para eliminar células senescentes antes de que su SASP favorezca una recaída.

Retos, limitaciones y toxicidad de la nueva biotecnología

Aunque en la sección de Resultados se ha reportado el éxito de las curaciones, la implementación clínica de las biotecnologías avanzadas afronta obstáculos importantes que necesitan ser discutidos:

1. Terapia celular y edición genética: Es un acontecimiento sin precedentes la curación clínica de la anemia falciforme y la -talasemia a través de CRISPR-Cas9 (CTX001). Es alentador que en las investigaciones revisadas no se haya encontrado edición fuera del objetivo (off-target). No obstante, es necesario el seguimiento a largo plazo porque siempre existe el peligro de que ocurran cambios cromosómicos inesperados o reacciones inmunes contra las proteínas Cas9 bacterianas cuando se realiza la edición genómica permanente. La terapia CAR-T, por su parte, se enfrenta al serio reto del “escape antigénico” (como la pérdida del antígeno CD19 en la leucemia), lo que ha llevado a crear CARs duales. Asimismo, es necesario perfeccionar las biotecnologías de control para las toxicidades limitantes, como el síndrome de liberación de citoquinas. Esto incluye la utilización del dasatinib como “interruptor de apagado” farmacológico para detener la actividad del CAR-T sin eliminar las células rediseñadas.

2. Reprogramación epigenética (OSK): A pesar de que en los modelos mostrados la transducción de factores OSK a través de vectores virales AAV puede curar fenotipos degenerativos y revertir la edad epigenética sin provocar displasia, la distancia entre el rejuvenecimiento tisular y la oncogénesis es muy corta. Si se expresa de manera incontrolada o sostenida factores de pluripotencia (sobre todo c-Myc), existe el peligro de que ocurra una desdiferenciación completa y

la aparición de teratomas. La inducción cíclica o parcial de estos factores mejorada será el factor clave para el éxito clínico.

3. Restricción de la dieta en comparación con intervenciones farmacológicas: A pesar de que la limitación de calorías continúa siendo el “estándar de oro” biológico para mejorar la supervivencia a través de la activación de AMPK/Sirtuinas y la supresión de mTOR, su factibilidad en grupos humanos (especialmente en ancianos o frágiles) es reducida por cuestiones relacionadas con el cumplimiento y peligros asociados a una mala nutrición. Esto explica la apremiante necesidad de miméticos que restrinjan las calorías (como precursores de NAD⁺ como NMN o NR, o la rapamicina). Los precursores de NAD⁺ han mostrado alta seguridad y efectividad para revertir perfiles transcriptómicos envejecidos en modelos preclínicos. Sin embargo, la irregularidad en la absorción y transformación de estos metabolitos en los tejidos humanos continúa siendo un campo de estudio intenso en ensayos clínicos actuales.

Síntesis del análisis

La discusión de los datos actuales resalta que las enfermedades crónicas mortales ya no pueden ser tratadas solo como entidades anatómicas o mutacionales separadas. La reprogramación OSK (modulación del paisaje epigenético), la edición de redes transcripcionales mediante CRISPR (en dianas potenciadoras) y la inhibición de CD38 y senolíticos (restablecimiento de la homeostasis metabólica) se dirigen hacia un mismo propósito: revertir la entropía molecular del sujeto.

El impacto clínico en la supervivencia global dependerá de nuestra habilidad tecnológica para controlar y guiar esta “plasticidad celular”, garantizando que las bioterapias empleadas curen la enfermedad sin activar los mecanismos paralelos de oncogénesis.

CONCLUSIONES

Extraer conclusiones significativas acerca del progreso, el impacto y el futuro de la terapia de enfermedades complejas es posible a través del análisis sistemático de la literatura contemporánea. El modelo de la medicina ha atravesado un cambio esencial: de ver las enfermedades y el envejecimiento meramente como una acumulación irreversible de mutaciones y daños, a interpretarlos como una cuestión de “entropía epigenética” y alteración de las redes informáticas celulares.

1. Consolidación etiológica de las enfermedades: Se llega a la conclusión de que el cáncer, la senescencia celular y los síndromes metabólicos tienen metarreladores comunes, como son las anomalías en la reprogramación epigenética, la inestabilidad genómica y la senescencia celular. Se ha comprobado que la respuesta constante al daño en el ADN deteriora el paisaje epigenético, lo cual provoca una pérdida de identidad celular y una caída en las funciones. Además, se ha creado un vínculo mecanicista entre el agotamiento metabólico y la senescencia que no se puede romper: el fenotipo secretor relacionado con la senescencia (SASP) estimula la inflamación crónica e incita enzimas como CD38, lo que descompone sistemáticamente el NAD⁺ y obstaculiza las rutas de reparación dependientes de sirtuinas. Discutir el envejecimiento intrínseco de los tejidos ya no es un objetivo filosófico, sino una exigencia clínica para evitar enfermedades degenerativas.

2. Impacto clínico y el imperativo de la medicina de precisión: No se puede negar el impacto clínico que resulta de la comprensión molecular. Debido a la creación de tratamientos que apuntan a dianas moleculares concretas e inhiben puntos de control inmunitario, los índices de supervivencia en oncología y enfermedades hematológicas han mejorado significativamente a lo largo de la historia. No obstante, se concluye que el éxito terapéutico está gravemente restringido por la diversidad de los tumores, el fenotipo de evasión

inmunitaria (escape antigénico) y las marcadas diferencias demográficas y raciales. Para alcanzar una supervivencia equitativa a nivel mundial, es imprescindible que la futura práctica clínica incorpore herramientas de caracterización transcriptómica y genómica de célula única para clasificar a los pacientes.

3. La biotecnología contemporánea como instrumento de tratamiento y reversibilidad: El descubrimiento de que el fenotipo celular es reversible es la conclusión más llamativa que se desprende de los recientes progresos en biotecnología. Las terapias analizadas van más allá del tratamiento de los síntomas para brindar auténticas curas biológicas:

- El uso de CRISPR-Cas9 para realizar ediciones genómicas ha evidenciado que es posible reescribir redes transcripcionales fuera del organismo (ex vivo). Con esta técnica se han obtenido curaciones funcionales duraderas en enfermedades monogénicas mortales, como la anemia falciforme y la β -talasemia, lo cual señala el comienzo de una nueva etapa en la hematología.
- A pesar de los desafíos asociados a la toxicidad y resistencia sistémica, la ingeniería de células T (CAR-T) confirma que es posible rediseñar las defensas autólogas para eliminar malignidades con una tasa de mortalidad del 100% en su historia.
- Los tejidos somáticos de los mamíferos tienen la información que requieren para rejuvenecer y regenerarse, como lo evidencian las estrategias senolíticas y la reprogramación epigenética in vivo (por medio de la expresión controlada de los factores de Yamanaka, OSK). El hecho de que sea posible restaurar los patrones de metilación del ADN y revertir la edad transcriptómica celular demuestra que el epigenoma puede ser modulado, lo que tiene el potencial de curar trastornos complejos a nivel orgánico y hacer retroceder el reloj biológico.

Horizonte: Las bases moleculares de las enfermedades han pasado de ser un simple mapa descriptivo a transformarse en un panel de control interactivo. El reto de la siguiente década consistirá en aplicar con seguridad estas biotecnologías a nivel clínico, lo que implica domesticar la plasticidad celular para conseguir el rejuvenecimiento de los tejidos (activando vías de longevidad) sin sobrepasar el umbral de la toxicidad sistémica o la desdiferenciación oncogénica. La biotecnología emergente, al controlar con precisión el epigenoma, el genoma y el microambiente metabólico, no solo tiene la posibilidad de extender en gran medida la supervivencia mundial, sino que también puede redefinir completamente la salud integral y la longevidad de los seres humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunet, A., Goodell, MA y Rando, TA. Envejecimiento y rejuvenecimiento de células madre tisulares y sus nichos. *Nat Rev Mol Cell Biol* 24 , 45–62 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00510-w>
- Chini, C., Hogan, K. A., Warner, G. M., Tarragó, M. G., Peclat, T. R., Tchkonja, T., Kirkland, J. L., & Chini, E. (2019). The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD⁺ decline. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 513(2), 486–493. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.199>
- Covarrubias, Anthony J.; Perrone, Rosalba; Grozio, Alessia; Verdin, Eric . (2020). NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, (), -. [doi:10.1038/s41580-020-00313-x](https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x)
- Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., & d'Adda di Fagagna, F. (2021). Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature reviews Molecular cell biology*, 22(2), 75-95.

Fang, Evandro Fei; Scheibye-Knudsen, Morten; Chua, Katrin F; Mattson, Mark P; Croteau, Deborah L.; Bohr, Vilhelm A. . (2016). Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, (), -. doi:10.1038/nrm.2016.14

Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y. S., Domm, J., Eustace, B. K., Foell, J., de la Fuente, J., Grupp, S., Handgretinger, R., Ho, T. W., Kattamis, A., Kernysky, A., Lekstrom-Himes, J., Li, A. M., Locatelli, F., Mapara, M. Y., de Montalembert, M., Rondelli, D., Sharma, A., ... Corbacioglu, S. (2021). CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *The New England journal of medicine*, 384(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>

Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y. S., Domm, J., Eustace, B. K., Foell, J., de la Fuente, J., Grupp, S., Handgretinger, R., Ho, T. W., Kattamis, A., Kernysky, A., Lekstrom-Himes, J., Li, A. M., Locatelli, F., Mapara, M. Y., de Montalembert, M., Rondelli, D., Sharma, A., ... Corbacioglu, S. (2021). Edición génica CRISPR-Cas9 para la enfermedad de células falciformes y β -talasemia. *The New England Journal of Medicine*, 384(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>

Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):56-73. doi: 10.1038/s41580-021-00411-4. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34518687; PMCID: PMC8692439.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la Investigación México*: McGraw Hill; 2014.

Lopez-Otin, C., Pietrocola, F., Roiz-Valle, D., Galluzzi, L. y Kroemer, G. (2023). Metamarcadores del envejecimiento y el cáncer. *Metabolismo celular*, 35 (1), 12-35.

Plaza Moreno, E. (2026). PrismaFlow Studio (Version 1.0.0) [Software]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18618426>. Disponible en <https://prismaflow-studio.netlify.app/>

Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>

Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*, 11(4). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>

Yang, J. H., Hayano, M., Griffin, P. T., Amorim, J. A., Bonkowski, M. S., Apostolides, J. K., Salfati, E. L., Blanchette, M., Munding, E. M., Bhakta, M., Chew, Y. C., Guo, W., Yang, X., Maybury-Lewis, S., Tian, X., Ross, J. M., Coppotelli, G., Meer, M. v., Rogers-Hammond, R., ... Sinclair, D. A. (2023). Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*, 186(2), 305-326.e27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.027>