



Medicina traslacional y epigenética musculoesquelética: El rol de las histonas

Translational medicine and musculoskeletal epigenetics: The role of histones

Julian David Hoyos – Zapata^{1*}; Juan Santiago Serna – Trejos²

¹Médico, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín – Colombia. - <https://orcid.org/0009-0005-7603-6186>

²Médico Residente de Medicina interna, Magister en epidemiología, Doctorando en Salud pública, Universidad ICESI, Cali – Colombia. - <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>

DOI: <https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/view/668/1088>

Estimado editor.

Las enfermedades musculoesqueléticas degenerativas, como la osteoporosis, la osteoartritis y la degeneración del disco intervertebral, representan una carga creciente para la salud pública, especialmente en poblaciones que envejecen. En la última década, la medicina traslacional ha permitido conectar los hallazgos moleculares con aplicaciones clínicas concretas, y dentro de este contexto las modificaciones de histonas han emergido como un puente crucial entre la biología epigenética y la fisiopatología ósea y articular. Estas modificaciones como metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación y nuevas acilaciones como la lactilación, regulan la arquitectura de la cromatina y determinan si los genes implicados en el metabolismo óseo o cartilaginoso se activan o silencian¹.

En osteoporosis, las modificaciones histónicas alteran el equilibrio entre formación y resorción ósea. La reducción de la acetilación en promotores de genes osteogénicos como Runx2 limita la diferenciación de osteoblastos, mientras que la acción de desmetilasas y deacetilasas intensifica la pérdida de masa ósea². Además, el agotamiento metabólico de acetil-CoA o lactato, cofactores esenciales para las reacciones de acetilación y lactilación, modifica el patrón epigenético de las células madre mesenquimales, promoviendo la diferenciación adipogénica en detrimento de la osteogénica. Estos cambios no solo debilitan el tejido óseo, sino que también subrayan la interdependencia entre metabolismo celular y regulación epigenética³.

En la osteoartritis, las modificaciones de histonas participan activamente en la pérdida del equilibrio anabólico-catabólico del condrocito. Se ha demostrado que la hipermetilación y la hiperacetilación de promotores en genes relacionados con la degradación de la matriz extracelular (como MMP13 o ADAMTS) aumentan la actividad de enzimas proteolíticas, favoreciendo la destrucción del cartílago^{4,5}. A su vez, el exceso de acetil-CoA o lactato amplifica la acetilación (H3K9/27ac) y la lactilación (H3K18la), potenciando vías proinflamatorias y degradativas. Otros cambios, como la disminución de la trimetilación en H3K27 (JMJD3) o el aumento de H3K27me3 mediado por EZH2, afectan directamente la expresión de factores clave como SOX9 y COL2A1, reduciendo la síntesis de colágeno y agregano. De forma interesante, distintas formas de muerte celular programada como apoptosis, piroptosis y ferroptosis también están moduladas por estas marcas epigenéticas, consolidando la participación de las histonas en la degradación progresiva del cartílago⁴⁻⁶.

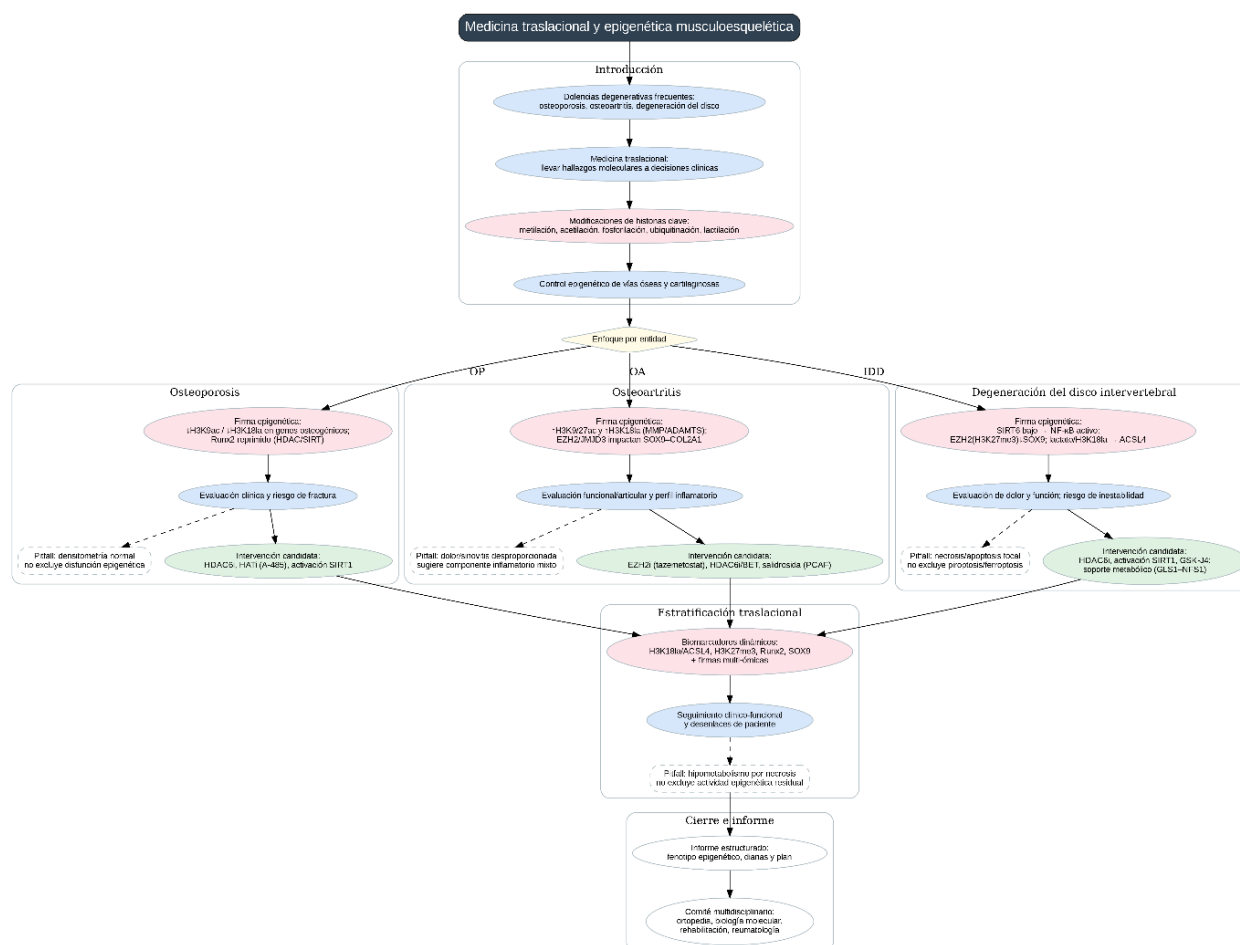
En la degeneración del disco intervertebral, las modificaciones de histonas intervienen en la senescencia de las células del núcleo pulposo y en la degradación de la matriz extracelular. Se ha descrito que la pérdida de la deacetilasa SIRT6 intensifica la activación de NF- κ B y con ello la expresión de metaloproteinasas, mientras que la sobreexpresión de EZH2 (H3K27me3) reprime SOX9 y acelera la degeneración del cartílago endplate. Asimismo, la interacción entre modificaciones histónicas y metilación del ARN (m6A) muestra una nueva capa reguladora: la disminución de KDM5a y la subsecuente sobreexpresión de WTAP promueven la senescencia celular y la alteración de la homeostasis discal. En este microambiente, las modificaciones epigenéticas no solo reflejan el daño celular, sino que lo perpetúan, integrando señales metabólicas, inflamatorias y oxidativas^{7,8}.

El potencial terapéutico de modular estas enzimas modificadoras de histonas se está explorando con resultados prometedores. Inhibidores de metiltransferasas (como tazemetostat o DZNep) han demostrado efectos condroprotectores en modelos de osteoartritis, mientras que bloqueadores de desmetilasas (GSK-J4, daminozida) y de acetiltransferasas (A-485, salidroside) muestran beneficios en modelos de osteoporosis y daño articular^(9,10). Los inhibidores de desacetilasas, entre ellos vorinostat, panobinostat o tubastatin A, han demostrado reducir la degradación de matriz y la inflamación sin efectos adversos significativos en modelos preclínicos. Por otro lado, activadores naturales como el resveratrol, que estimula SIRT1, evidencian efectos favorables tanto en densidad mineral ósea como en síntomas de osteoartritis, validando la translación clínica de la epigenética^{9,10}.

No obstante, los desafíos persisten. Las limitaciones farmacocinéticas, la falta de selectividad isoforma-específica y la toxicidad sistémica restringen la aplicabilidad clínica de estos fármacos. Las nuevas estrategias se centran en el desarrollo de nanoportadores, PROTACs y compuestos multitarget que mejoren la biodisponibilidad y la especificidad¹¹. A ello se suma el creciente interés por integrar tecnologías como la transcriptómica unicelular y la cartografía 3D de cromatina, herramientas que permitirán identificar patrones epigenéticos específicos de cada tipo celular en el tejido musculoesquelético^{11,12}.

Las modificaciones de histonas representan un eje integrador entre la biología molecular, la mecánica tisular y la práctica clínica. Comprender su dinámica no solo amplía el panorama fisiopatológico de las enfermedades musculoesqueléticas degenerativas, sino que abre la puerta a terapias epigenéticas de precisión con potencial real de modificar la historia natural de estos trastornos, esto permite una integración de las ciencias básicas a las clínicas, permitiendo tomar decisiones apropiadas (Figura 1.)

Figura 1. Medicina traslacional y epigenética musculoesquelética



Descripción: Relación entre los mecanismos epigenéticos y las principales enfermedades musculoesqueléticas degenerativas, incluyendo la osteoporosis (OP), la osteoartritis (OA) y la degeneración del disco intervertebral (IDD), dentro de un enfoque de medicina traslacional. La figura comienza con los fundamentos biológicos de la regulación génica a través de modificaciones de histonas como la metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación y lactilación, las cuales influyen en el metabolismo óseo, cartilaginoso y discal. Los recuadros rosados representan las firmas epigenéticas específicas de cada patología, los azules reflejan las etapas de evaluación clínica y funcional, mientras que los verdes sintetizan las intervenciones terapéuticas epigenéticas potenciales. Los recuadros punteados en color ámbar, identificados como pitfalls, corresponden a advertencias o limitaciones interpretativas que resaltan la posibilidad de alteraciones epigenéticas activas aun en presencia de estudios clínicos o de imagen normales. En conjunto, el diagrama propone una secuencia lógica que conecta los hallazgos moleculares con la aplicación clínica, enfatizando la importancia de la validación de biomarcadores y del abordaje multidisciplinario para lograr una medicina de precisión en el campo musculoesquelético. **Elaboración de los autores.**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, Schneider R. Histone post-translational modifications — cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2022;23(9):563–80. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00468-7>
2. Behera J, Ison J, Rai H, Tyagi N. Allyl sulfide promotes osteoblast differentiation and bone density via reducing mitochondrial DNA release mediated Kdm6b/H3K27me3 epigenetic mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2021;543:87–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.01.016>
3. Wu JC, Sun J, Xu JC, Zhou ZY, Zhang YF. Down-regulated microrna-199a-3p enhances osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting kdm3a in ovariectomized rats. *Biochem J* [Internet]. 2021;478(4):721–34. Available from: <https://doi.org/10.1042/BCJ20200314>
4. Ji Q, Xu X, Kang L, Xu Y, Xiao J, Goodman SB, et al. Hematopoietic PBX-interacting protein mediates cartilage degeneration during the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08277-5>
5. Jin Y, Liu Z, Li Z, Li H, Zhu C, Li R, et al. Histone demethylase JMJD3 downregulation protects against aberrant force-induced osteoarthritis through epigenetic control of NR4A1. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2022;14(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00190-4>
6. Yang Y, Xing D, Wang Y, Jia H, Li B, Li JJ. A long non-coding RNA, HOTAIR, promotes cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting WIF-1 expression and activating Wnt pathway. *BMC Mol Cell Biol* [Internet]. 2020;21(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12860-020-00299-6>
7. Ni S, Huang X, Li X, Shi C, Fan M, Zhao L, et al. METTL3 Promotes Nucleus Pulposus Cell Senescence in Intervertebral Disc Degeneration by Regulating TLR2 m6A Methylation and Gut Microbiota. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2024;79(8). Available from: <https://doi.org/10.1093/gerona/glae150>
8. Zhang GZ, Liu MQ, Chen HW, Wu ZL, Gao YC, Ma ZJ, et al. NF-κB signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif* [Internet]. 2021;54(7). Available from: <https://doi.org/10.1111/cpr.13057>
9. Ohzono H, Hu Y, Nagira K, Kanaya H, Okubo N, Olmer M, et al. Targeting FoxO transcription factors with HDAC inhibitors for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022;82(2):262–71. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard-2021-221269>
10. Allas L, Brochard S, Rochoux Q, Ribet J, Dujarrier C, Veyssiere A, et al. EZH2 inhibition reduces cartilage loss and functional impairment related to osteoarthritis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76724-9>
11. Suraweera A, O'Byrne KJ, Richard DJ. Epigenetic drugs in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2025;44(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10555-025-10253-7>
12. Ji Q, Zheng Y, Zhang G, Hu Y, Fan X, Hou Y, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019;78(1):100–10. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212863>

Autor para correspondencia:

Juan Santiago Serna Trejos

Correo Corresponsal:

juansantiagosernatrejos@gmail.com

Contribución de autoría:

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Conflicto de interés:

Los autores no declaran conflictos de interés.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Citar como:

Hoyos – Zapata Julian David, Serna – Trejos Juan Santiago. Medicina traslacional y epigenética musculoesquelética: El rol de las histonas. Rev Méd Panacea. 2025; 14 (3): 163-167

DOI:

<https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/view/668/1088>

