

¿QUÉ SABEMOS DE?

# La epigenética

Carlos Romá Mateo

CSIC



# La epigenética

Carlos Romá Mateo

 **CSIC**



Colección ¿Qué sabemos de?

COMITÉ EDITORIAL

PILAR TIGERAS SÁNCHEZ, DIRECTORA  
BEATRIZ HERNÁNDEZ ARCEDIANO, SECRETARIA  
RAMÓN RODRÍGUEZ MARTÍNEZ  
JOSÉ MANUEL PRIETO BERNABÉ  
ARANTZA CHIVITE VÁZQUEZ  
JAVIER SENÉN GARCÍA  
CARMEN VIAMONTE TORTAJADA  
MANUEL DE LEÓN RODRÍGUEZ  
ISABEL VARELA NIETO  
ALBERTO CASAS GONZÁLEZ

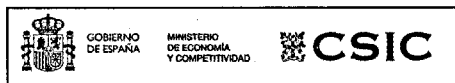
CONSEJO ASESOR

JOSÉ RAMÓN URQUIJO GOITIA  
AVELINO CORMA CANÓS  
GINÉS MORATA PÉREZ  
LUIS CALVO CALVO  
MIGUEL FERRER BAENA  
EDUARDO PARDO DE GUEVARA Y VALDÉS  
VÍCTOR MANUEL ORERA CLEMENTE  
PILAR LÓPEZ SANCHO  
PILAR GOYA LAZA  
ELENA CASTRO MARTÍNEZ

ROSINA LÓPEZ-ALONSO FANDIÑO  
MARÍA VICTORIA MORENO ARRIBAS  
DAVID MARTÍN DE DIEGO  
SUSANA MARCOS CELESTINO  
CARLOS PEDRÓS ALIÓ  
MATILDE BARÓN AYALA  
PILAR HERRERO FERNÁNDEZ  
MIGUEL ÁNGEL PUIG-SAMPER MULERO  
JAIME PÉREZ DEL VAL

CATÁLOGO GENERAL DE PUBLICACIONES OFICIALES

[HTTP://PUBLICACIONESOFICIALES.BOE.ES](http://publicacionesoficiales.boe.es)



Diseño gráfico de cubierta: Carlos Del Giudice  
Fotografía de cubierta: ©iStock/Thinkstock, "Cells divide by osmosis, mitosis xray", Ralwel

© Carlos Romá Mateo, 2016  
© CSIC, 2016  
© Los Libros de la Catarata, 2016  
Fuencarral, 70  
28004 Madrid  
Tel. 91 532 20 77  
Fax. 91 532 43 34  
[www.catarata.org](http://www.catarata.org)

ISBN (CSIC): 978-84-00-10073-5  
ISBN ELECTRÓNICO (CSIC): 978-84-00-10074-2  
ISBN (CATARATA): 978-84-9097-154-3  
NIPO: 723-16-045-2  
NIPO ELECTRÓNICO: 723-16-046-8  
DEPÓSITO LEGAL: M-17.058-2016  
IBIC: PDZ/MFN

ESTE LIBRO HA SIDO EDITADO PARA SER DISTRIBUIDO. LA INTENCIÓN DE LOS EDITORES ES QUE SEA UTILIZADO LO MÁS AMPLIAMENTE POSIBLE, QUE SEAN ADQUIRIDOS ORIGINALES PARA PERMITIR LA EDICIÓN DE OTROS NUEVOS Y QUE, DE REPRODUCIR PARTES, SE HAGA CONSTAR EL TÍTULO Y LA AUTORÍA.

# Índice

**AGRADECIMIENTOS 7**

**CAPÍTULO 1. La genética celular y la lista de la compra 11**

**CAPÍTULO 2. Organizando la lista 28**

**CAPÍTULO 3. Tres maneras de cambiar el destino (celular) 45**

**CAPÍTULO 4. La importancia de un buen ambiente 62**

**CAPÍTULO 5. La epigenética nos pone malos 84**

**CAPÍTULO 6. Lo que no es epigenética 107**

**EPÍLOGO. La auténtica revolución epigenética 119**

**BIBLIOGRAFÍA 123**

# Agradecimientos

Escribir este libro es el resultado de una andadura divulgativa virtual previa tan satisfactoria como inesperada. Empecé a escribir textos relacionados con la ciencia y con mi trabajo de forma fortuita, puesto que mi principal motivación para escribir siempre fue el simple hecho de que disfruto escribiendo y me gusta contar historias. Para alguien con semejante *hobby*, llegar a ver impreso un libro con su nombre es una alegría bastante grande, así que no puedo dejar de agradecer a todos esos lectores, en su mayoría anónimos, que pasaron por *¡findetrés, sal!* a dejar sus comentarios, a enseñarme qué funcionaba y qué no, permitiéndome mejorar mi forma de escribir, animándome a seguir escribiendo e incluso algunos invitándome a escribir en sus propios proyectos divulgativos. Muchos se han llegado a convertir en grandes amigos y compañeros y a todos ellos les doy las gracias de corazón.

Pero escribir divulgación científica es también un reto, en muchos sentidos. Para un científico en activo que necesita seguir formándose e investigando, es crucial tener el apoyo necesario para desarrollar esta faceta, así que es de recibo agradecer a todos los jefes de laboratorio que he tenido

y que me han apoyado en este sentido: a Rafa, por ser mi primer maestro y enseñarme no solo a trabajar en ciencia, sino a ser un científico; a Pascual, por darme alas e independencia cuando apenas era un recién doctorado, incluso cuando empecé a invertir cada vez más tiempo no solo en hacer ciencia sino en hablar de ciencia; y a Fede, por facilitar mi transición de investigador a docente, consiguiendo que todo ese esfuerzo divulgador se tornase en un as en la manga a la hora de enfrentar el también difícil reto de pasar el testigo de la curiosidad y el pensamiento crítico a las nuevas generaciones. Y, finalmente, en el ámbito laboral no puedo dejar de agradecer a mi compañero José Luis, por ser el que me introdujo en el mundo de la epigenética y quien ha contribuido enormemente a despejar muchas de mis dudas acerca de conceptos, trabajos e incluso enfoques para varios de los capítulos y secciones que han terminado por dar forma al libro. Él ha sido mi maestro Yoda en el campo de la epigenética.

Si estoy escribiendo esto es porque igual que mi padre me enseñó que todo en el universo puede explicarse mediante leyes y fórmulas, y que todo misterio es susceptible de estudio y de resolución, mi madre me enseñó el valor de la lectura, de saber expresarme con corrección, de no dejar nunca de narrar aquello que me pareciese interesante. La fusión de estas formas de ver el mundo me ha hecho disfrutar la ciencia y narrarla de una forma sinérgica, y me ha demostrado que de nada sirve explicar cómo funciona algo si no aprovechamos para entender cómo nos puede afectar a nosotros y a los que vendrán después. Así que a mis padres les debo este párrafo entero de agradecimientos.

Alguien que escribe haciendo constantes referencias a películas de ciencia ficción y personajes imaginarios necesita poderosamente un ancla que lo mantenga en el mundo real. La mía es Ana, que me transmite serenidad, confianza y humildad al mismo tiempo. Apoya incondicionalmente

mis proyectos más locos, por absorbentes que resulten, con infinita paciencia. Para ella es el agradecimiento más grande, que me he guardado para el final.

Con la salvedad de que, tarde o temprano, Héctor tendrá edad para leer y entender estas palabras. Entonces comprenderá que nada de cuanto hay escrito aquí tiene sentido si no lo lee él, puesto que el mundo que dejaremos, y el saber necesario para entenderlo y mejorarlo, es para él y los de su generación. Gracias, Héctor, por hacerme sentir cada día que el esfuerzo vale la pena.

# La genética celular y la lista de la compra

## Olvida lo que crees que eres

Es muy difícil hablar de genética. No digamos ya abordar un tema que supone una ampliación de los conceptos clásicos de genética y profundiza en sus mecanismos más recónditos. Podemos usar muchos símiles y analogías (y lo haremos a lo largo de los distintos capítulos), pero si no aclaramos desde el principio una serie de conceptos y establecemos sin ambigüedades la escala en que nos vamos a mover, no habrá manera de llegar a vislumbrar siquiera qué es la *epigenética*, el tema del presente libro. Así que voy a pedir al lector que haga un esfuerzo y, sencillamente, se olvide por un instante de lo que es un ser humano.

Pensemos en los organismos vivos como un conglomerado de células; esto deja fuera a muchos organismos, pero para nuestros intereses concretos asumiremos esta simplificación. Y para facilitar el trabajo a nuestra imaginación, tanto en este primer capítulo introductorio como en la mayoría de capítulos del libro, centraremos los ejemplos en lo tocante a la especie *Homo sapiens*, salvo que se indique lo



contrario. Nuestra piel, nuestros músculos, nuestros huesos y nuestro cerebro, junto con todo lo que los rodea, están formados en su mayoría por células o por productos de estas. Las células funcionan, de hecho, como pequeños organismos que se alimentan, se reproducen y se comunican entre ellos. Es más, las primeras células que alguna vez existieron eran a su vez organismos y muchos de ellos sobreviven hasta nuestros días conviviendo con nosotros (incluso dentro de nuestro cuerpo, aunque no comamos yogures enriquecidos con “bichitos”).

Las células están delimitadas por barreras externas formadas por membranas; en su interior hay otras membranas parecidas que delimitan pequeños órganos que se sustentan en un entramado de estructuras a modo de esqueleto interno; todo ello bañado por un medio acuoso a través del que multitud de pequeños elementos interaccionan entre sí y con las estructuras internas de la célula, dándole forma, regulándola, controlando todo lo que acontece dentro de ella y la forma en que interactúa con las células de su alrededor. La plasticidad de las células para realizar distintas funciones con solo unos cuantos elementos es asombrosa: siguiendo el mismo patrón que acabamos de describir, podemos encontrar células especializadas en convertir nutrientes en energía, en intercambiar oxígeno y dióxido de carbono, en filtrar la sangre y liberarla de impurezas, en convertir energía lumínica en impulsos nerviosos, etc. Como ya hemos mencionado, hay células que se especializan en formar estructuras tan resistentes como los huesos o la capa externa de la piel. Pero un espermatozoide, con todas sus particularidades, también es una célula. ¿Cómo puede conseguirse semejante variedad? La genética y la epigenética pueden explicarlo. Pero por el momento sigamos con la idea de que una persona es un montón de células que funcionan juntas.

Reduciendo el objeto de estudio al nivel celular, es mucho más fácil comprender cómo un ser vivo pluricelular

llega a formarse y cómo se producen los fallos que conocemos como enfermedad. Entender la versatilidad de las células nos permite entender un poco mejor la complejidad de un organismo como el ser humano. Y solo mediante esta abstracción, del organismo completo a un conjunto de tipos celulares especializados y coordinados, podemos entender de verdad por qué somos como somos. Y es aquí donde la clave nos la dará la *genética*. En multitud de ocasiones oímos hablar de que los genes nos hacen ser como somos, que son la respuesta a por qué nos parecemos a nuestros padres y que los problemas genéticos dan lugar a enfermedades. Se dice que los genes son “el manual” con que se construye nuestro cuerpo; no obstante, aunque nos expliquen detalladamente en qué consiste un gen, nos costará mucho comprender el efecto global que los genes producen sobre el organismo final del que forman parte. Sin embargo, es más sencillo entender qué es un gen para una célula, y esta es la estrategia que principalmente usaremos. Explicar la genética celular hace más fácil entender la genética humana y, por ende, la epigenética, así que empezaremos por ahí.

## **Información, instrucciones y una lista de herramientas**

Aunque las células funcionen como organismos en miniatura, en realidad su organización interna es más parecida a una gigantesca ciudad industrial en la que multitud de trabajadores, con sus tareas específicas, trabajan sin cesar para hacer que todos los departamentos funcionen de forma correcta. Existen caminos por los que estos trabajadores se desplazan, plantas energéticas que les proporcionan la energía necesaria para usar sus herramientas y compuertas por las que se comunican los diferentes compartimentos estancos de la célula con el exterior. Conociendo la economía de recursos de que hace gala normalmente la naturaleza, no

resulta extraño comprobar que estos trabajadores están formados por los mismos elementos que gran parte de las estructuras de la célula. En realidad, trabajadores, andamios, autopistas y compuertas son un mismo tipo de moléculas que conocemos como *proteínas*. Estas se forman por combinación de elementos más pequeños, los *aminoácidos*. Con apenas 20 aminoácidos, se pueden formar proteínas tan distintas en tamaño, forma y propiedades físicas y químicas que son capaces de cumplir con todas las funciones celulares que hemos mencionado de pasada, y muchísimas más. Pero existen unos cuantos tipos más de moléculas con un papel crucial para la biología de las células; en concreto, un tipo sin el cual todo lo que estamos describiendo no podría ni siquiera existir, no digamos ya estar dotado de cierto orden y capacidad para funcionar. Se trata de los archiconocidos *ácidos nucleicos*, cuyo más famoso representante es el *ácido desoxirribonucleico* o *ADN*. Nos centraremos ahora solo en el ADN, pero su primo, el *ácido ribonucleico* o *ARN*, tendrá bastante protagonismo en futuros capítulos.

El ADN se encuentra en el núcleo de las células. El núcleo celular es un centro de control delimitado por su propia membrana. Del mismo modo que las proteínas, el ADN está formado por una repetición de moléculas más pequeñas, todas encadenadas: los *nucleótidos*. En este caso, solo existen cuatro distintos en función del tipo de base nitrogenada que contengan, que puede ser adenina, timina, citosina y guanina (las famosas cuatro letras con las que se resume una "lectura" de secuencia de ADN: A, G, C y T). Los nucleótidos se van repitiendo y alternando a lo largo de una cadena larguísima, y así es como el ADN codifica la información: cada tres nucleótidos se corresponden con un único aminoácido.

Ya vamos encajando las piezas: si leyésemos el ADN nucleótido por nucleótido, podríamos ir traduciendo esa secuencia en forma de combinaciones de aminoácidos. Y

así, podríamos ir ensamblándolos hasta formar una proteína. Estas labores se resumen en los procesos de transcripción (paso de ADN a ARN) y traducción (ensamblaje de proteínas a partir de la secuencia de ARN). De modo que el símil más obvio, y más utilizado por ende, es que el ADN son las instrucciones que la célula sigue para poder funcionar. El conjunto del ADN de todo un organismo, que es lo que se llama *genoma*, sería entonces un gigantesco manual de instrucciones.

El problema con este símil es que puede llevar a pensar que en el ADN vienen impresos los planos detallados de las estructuras celulares, qué piezas se necesitan, cómo encajan y en qué orden se deben ensamblar. Pero según hemos descrito estos elementos, podemos matizar un poco más y decir que estas instrucciones son únicamente una lista, una enumeración de piezas. Dado que solo hay una manera de ensamblar las piezas (recordemos que cada sucesión de tres nucleótidos corresponde, salvo excepciones, a un único aminoácido), es obvio que el ADN es entonces una lista de proteínas (siendo estrictos, sería más bien una lista de aminoácidos). Si hemos dicho que las proteínas son los trabajadores, las herramientas, las piezas y los ladrillos que forman las células, entonces podemos afirmar que, en función de la información contenida en el ADN, la célula dispondrá de una serie de proteínas, una serie muy concreta y específica. Este conjunto de proteínas será todo lo que tenga la célula para construirse a sí misma. Por tanto, una célula es lo que es por las proteínas que contiene y vivirá, crecerá, se reproducirá o morirá en función de las que disponga en cada momento concreto. Esto hace más fácil entender la relación entre el ADN y el funcionamiento de las células y, por tanto, entre el ADN y el funcionamiento de un ser humano. Salta a la vista que, por más sencilla que sea la correspondencia entre ADN y proteínas, no debe de ser fácil organizar toda una célula y sus estructuras solo mediante una lista larguísima de

herramientas consecutivas. La organización es clave, y es aquí donde la genética, la ciencia que estudia el ADN y su codificación de la información, entra en juego.

Los genes son las unidades de información en que se organiza esta larguísima lista de aminoácidos; podría decirse que estamos ante una mera cuestión de etiquetado. Los nucleótidos aparecen todos seguidos en la molécula de ADN y cada cierto tramo corresponde a un gen. En sentido amplio, cada gen es el listado de aminoácidos necesarios para construir una proteína concreta y ese es el criterio para “separar” conceptualmente los tramos de nucleótidos consecutivos y llamarlos *genes*. Pero la genética moderna nos ha demostrado que no todo lo que está contenido en el ADN termina formando parte de una proteína, y de nuevo la palabra “organización” es la clave. Además surge otra cuestión: ¿cómo es posible que los diferentes tipos de células sean tan distintos? ¿Acaso tienen distinto genoma (y, por tanto, distinto número o tipo de genes; o según nuestra analogía, distinto catálogo de herramientas) un espermatozoide y una neurona en un mismo ser humano? La respuesta corta es “no”. Y la larga la trataremos en el capítulo 2, aunque podemos introducirla con una analogía.

Imaginemos que nos encomiendan construir algo, no sabemos qué, pero nos dan una lista de todas las piezas y herramientas que necesitamos usar de entre todas las que podemos comprar en un gran almacén. Siguiendo al pie de la letra esta lista de la compra, vamos obteniendo el material y descubrimos que solo hay una forma de hacer que herramientas y piezas encajen, con lo que de manera automática vamos viendo qué es lo que obtenemos. Esto es lo que sucede en las células: una célula del hígado debe su forma y su particular metabolismo a las proteínas que construye desde que comienza su andadura independiente (toda célula deriva de otra célula, algo de lo que también hablaremos en profundidad más adelante). Pero ya hemos introducido antes

una cuestión de capital importancia: todas las células del organismo parten de una misma lista de herramientas, puesto que el genoma es el mismo. Esto es fácil de entender, pues debemos recordar que nuestro genoma proviene de la mezcla de medio genoma de nuestra madre y medio del de nuestro padre, y de esa mezcla inicial durante la fecundación se derivan, por consecutivas divisiones, todas las células de nuestro organismo. A partir de esta lista gigantesca que es el genoma (constituida en cada uno de los miembros de nuestra especie, por 46 moléculas de ADN en forma de cromosomas), cada célula tiene que especializarse al máximo. Como en el organismo (y en la biología en general) todo funciona por automatismos, la forma más sencilla de asegurarse de que cada célula disponga de una lista selecta de herramientas que le permitan única y exclusivamente convertirse en un tipo de célula y no en otro es tachar todas las herramientas y piezas que no sean necesarias. Según nuestra analogía, nos encontraríamos en un almacén de piezas gigantesco con una lista llena de tachones y solo podríamos comprar las piezas y herramientas mediante las cuales únicamente podríamos construir, digamos, un cuarto de baño. Sin embargo, otra persona que dispusiera de otra versión de la misma lista, con otra selección de herramientas tachadas, podría construir un dormitorio mediante su compra final. Entre varias personas, cada una con su lista personalizada, finalmente se podría llegar a construir una casa entera, en la que cada sección (cada dormitorio, la cocina, los distintos baños, puertas de entrada y salida, ascensor, etc.) habría sido construida y sería mantenida por un operario concreto. Retomando los términos biológicos, la casa sería el organismo y las distintas habitaciones y elementos los diferentes tipos celulares, formados y regulados por las proteínas derivadas de sus listas de genes particulares.

La genética nos da las claves para entender cómo se guarda la información en la lista maestra de la que derivan

todas las demás, así como con qué tipo de tinta está escrita. También nos permite entender por qué algunas casas se parecen mucho a otras. Cada lista es una modificación de una lista anterior, y así es como la genética permite entender la evolución (o, dicho de otro modo, cómo nuestra genética se puede entender gracias a la de nuestros ancestros y a lo que conocemos de los mecanismos evolutivos). Y la epigenética, podemos adelantar, sería lo que explicaría cómo se tachan determinadas piezas de cada lista, por qué y en qué momento concreto. Pero antes de meternos de lleno en estas explicaciones, repasemos brevemente el contexto histórico en el que la epigenética surgió como una disciplina derivada de la genética.

## Los genes acaparan la atención

Llegados a este punto, ya podemos ir poniendo nombres y apellidos a los términos y protagonistas en torno a todos estos conceptos, contextualizando un poco. La historia de la genética se ha contado numerosas veces utilizando algunos protagonistas indispensables: desde el archiconocido Gregor Mendel y sus experimentos con guisantes en el siglo XIX, hasta Craig Venter y sus células sintéticas ya en pleno siglo XXI; pasando, por supuesto, por Watson, Crick, Franklin y Wilkins, cuyo trabajo en la determinación de la estructura de doble hélice del ADN en 1953 dio el pistoletazo de salida para crear lo que hoy conocemos como *biología molecular*. Huelga decir que muchísimos más investigadores a lo largo de distintas épocas han dado forma a lo que hoy aglutinamos bajo el término *genética*, pero lo más interesante es cómo los pioneros de la genética manejaban los datos y planteaban certeras hipótesis sin tener siquiera una idea de lo que era el ADN. Durante la etapa anterior a la determinación de la doble hélice se estudiaban los patrones de

herencia de los rasgos visibles a simple vista (recordemos a Mendel y la forma en que pudo incluso modelizar matemáticamente la frecuencia con que se heredaba el color de las semillas del guisante). Trazando esta transmisión de caracteres fácilmente observables, años después de Mendel, Thomas Hunt Morgan y sus colaboradores, ya a principios del siglo XX, fueron capaces incluso de calcular la distancia relativa a la que se encontraban los genes que codificaban ciertos rasgos basándose en la frecuencia con que ciertas parejas de características se transmitían conjuntamente en la descendencia. Para ello utilizaron la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), siguiendo la pista del linaje de un individuo con la extraña peculiaridad de tener los ojos blancos. Con estos estudios se determinó que la herencia de los caracteres estaba en los cromosomas, formados por el ADN, y sin saber la estructura de este ya se dedujo que los fragmentos de información (los genes) se encontraban distribuidos de forma lineal, pues a veces dos rasgos se transmitían juntos, otras separados, y esta distribución se correspondía con su posición en los cromosomas (se achacó además el papel de los cromosomas a la determinación del sexo, precisamente gracias al seguimiento de las moscas de ojos blancos, que siempre resultaron ser machos).

Pese a que durante mucho tiempo se acumularon evidencias importantísimas, sin duda el punto de inflexión fue la ya mencionada determinación de la estructura de doble hélice del ADN, justo en la mitad del siglo XX. No solo este modelo explicaba una ingente cantidad de datos acumulados por otros investigadores, sino que conseguía dar forma a todos los hallazgos previos. Con la doble hélice en mente, la forma en que esta podía separar sus dos hebras para copiarlas y dar lugar a nuevas dobles hélices permitió comprender cómo las células copiaban su material genético cada vez que se dividían, manteniendo fidelidad al original pero permitiendo sutiles variaciones. Una vez se desmenuzó el



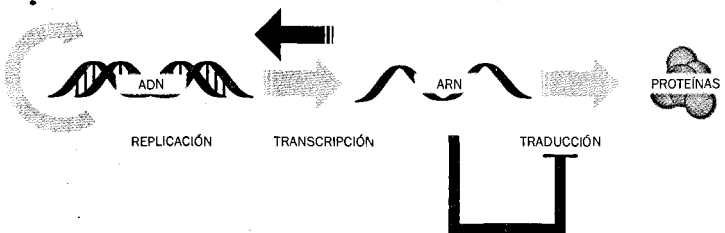
proceso por el que la información genética fluía, gracias a conocer la estructura de los ácidos nucleicos y las bases del código genético (que es como se conoce la equivalencia entre los nucleótidos que forman el ADN y los aminoácidos que forman las proteínas, siguiendo un código universal), se asentó una forma de estudio que dura hasta nuestros días: la secuencia del ADN se copia al ARN, el cual a su vez se traduce a una concatenación de aminoácidos que forma una proteína. Y aquí nos topamos con la abstracción con la que hemos empezado: sabemos que, por sus características físico-químicas, las proteínas pueden producir, por ejemplo, una determinada coloración. Por lo tanto, el gen que determina “semillas amarillas” en un guisante u “ojos blancos” en una mosca guarda la información de una proteína cuya presencia o ausencia en las células del organismo de estudio se delata a simple vista. Ahora, si en vez de pensar en colores pensamos en todo lo que necesita un organismo para funcionar, parece que todo se complica de nuevo: ¿cómo se parte de una lista de proteínas para construir todo un organismo? Durante mucho tiempo se buscó la respuesta a esta pregunta centrando toda la atención en los genes, así que hablaremos un poco más de ellos.

Con el código genético en la mano, y el diagrama de flujo de información *ADN-ARN-proteína*, se ha trabajado durante años leyendo ácidos nucleicos, jugando con su secuencia y manipulando las proteínas. Así se ha abordado el estudio de numerosas enfermedades, llegando a conseguir tratamientos imposibles de determinar mediante otras estrategias. En su día, Francis Crick acuñó el desafortunado término “dogma de la biología molecular” para referirse a este flujo de la información genética; años más tarde, el propio Crick se lamentaría públicamente de ello, y no sin razón. No solo porque hablar de “dogmas” en materia de ciencia es un sinsentido, sino porque tan rápido como se estableció esa norma universal y aparentemente

inamovible comenzaron a aparecer matices. Seis décadas después, sabemos que el ARN puede volver a codificar ADN (proceso conocido como *retrotranscripción*, y que utiliza, entre otros, virus tan famosos como el VIH, responsable del sida); que existen moléculas de ARN que jamás van a dar lugar a una proteína; que hay regiones inmensas a lo largo de la cadena de ADN en nuestro genoma cuya función es estructural o reguladora, sin contener información para construir proteínas; y que determinados tipos de ARN pueden unirse a regiones génicas concretas, impidiendo su funcionamiento y desactivando los genes que allí se encuentran. Algunos de estos matices pertenecen al ámbito de la epigenética y, por lo tanto, aparecerán a lo largo de las próximas páginas, pero el principal mecanismo que propició el avance de esta disciplina corresponde al descubrimiento de que la secuencia del ADN puede alterarse químicamente, sin que por ello se sufra una mutación. Veamos esto con más detenimiento.

FIGURA 1

Las flechas grises representan lo que desafortunadamente se denominó 'dogma de la biología molecular'; las flechas negras marcan dos de las más grandes contradicciones a este dogmático flujo de la información genética: los casos de retrotranscripción, que convierten ARN en ADN, y la existencia de moléculas de ARN que o bien no codifican ninguna proteína o se encargan de evitar que otros ARN cumplan con la función de servir de modelo para la construcción de proteínas (impidiendo el proceso de traducción).



## Cambiar sin mutar

Con el auge de la biología molecular, pareció establecerse de algún modo la idea de que la secuencia génica era algo intrínseco a cada ser, un manual inmutable con la misión no solo de seguir manteniendo en vida la integridad del organismo al que dio forma, sino de transmitirse fidedignamente a sus descendientes. La única forma de cambiar esta secuencia parecía ser la mutación, un cambio de un nucleótido por otro, cuyas consecuencias pueden ser desde tremendamente sutiles hasta sorprendentemente drásticas (pensemos que si cambia la secuencia de nucleótidos puede llegar a cambiar la secuencia de proteínas cruciales para el organismo, hasta el punto de hacerlas inservibles). La mutación ocurre de forma espontánea, por errores intrínsecos al propio mecanismo de replicación del ADN o por agresiones externas (los denominados *agentes mutágenos*, como pueden ser algunas sustancias químicas o la luz ultravioleta). Pero el fenómeno mutacional no solo se encuentra en la base de alteraciones aberrantes que se traducen en estados patológicos, sino también en la de la variabilidad genética que subyace a muchos procesos evolutivos. Con el tiempo, no solo se ha podido comprobar que el genoma es algo dinámico, constantemente dañado y reparado por la propia maquinaria proteica de las células; también se ha descubierto que existen secuencias génicas que saltan de un lugar a otro del genoma o que genomas más grandes son capaces de integrar otros más pequeños, como sucede a menudo con algunos tipos de virus (de nuevo, esta es una de las estrategias que utiliza el VIH). En todos estos casos, si se cambia la secuencia entendida como el orden de nucleótidos que forman la cadena de ADN, estamos ante una mutación. Pero hay otra forma de cambiar el ADN: alteraciones químicas sutiles en algunos nucleótidos que no interrumpen la secuencia y que pueden revertirse. Este tipo de alteraciones

son capaces de marcar los genes, de colocar una señal de aviso que puede venir a decir, por ejemplo: “¡Alto! ¡No usar este gen!”. Estas señales son colocadas por un tipo de proteínas y son eliminadas por otras, que devuelven el gen a su estado original. Es solo una de las múltiples formas en que las proteínas, producto de los genes, son a su vez reguladoras de estos. Y lo más sorprendente es que estas señales pueden resultar tremendamente fijas e hipotéticamente (como veremos en los capítulos finales, todo esto es aún objeto de debate) podrían mantenerse incluso para las generaciones venideras; es decir, que nuestros descendientes no solo heredarían la lista maestra de herramientas particular y exclusivamente nuestra, sino que ya llevarían “de serie” algunos tachones y señales de advertencia que condicionarían de partida la genética celular con la que se desarrollen. ¿No es bastante sorprendente? Bien, entonces terminaremos esta sección introduciendo el último proceso determinante para entender el alcance de lo que se conoce como epigenética: como ya hemos anticipado, estas señales pueden resultar fuertemente influidas por los condicionantes externos al organismo, lo que normalmente conocemos como el *ambiente*. Un tema peliagudo y complejo que más adelante abordaremos desde múltiples ejemplos.

Comprender la estructura del ADN abrió la puerta para entender “el código de la vida” y durante las siguientes décadas a este descubrimiento se otorgó a los genes el rol de guardianes del destino de todos los organismos, con un papel central en la evolución de las especies y con todas las papeletas para ser los responsables máximos de cualquier particularidad, patología o habilidad sorprendente de que hiciera gala un ser vivo. Pero, a su vez, esto motivó la propagación de cierto *determinismo genético*, según el cual el destino de cada ser vivo estaba fatalmente ligado a los genes que le hubiera tocado en suerte heredar. La realidad de los genes, sin embargo, ha resultado ser mucho más compleja: las herramientas de que disponen

nuestras células no solo actúan a nivel individual, sino que pueden interaccionar entre ellas y a su vez modular a los propios genes que las codifican. Pero lo que sin duda ha ayudado mucho a desmontar la moda del determinismo genético ha sido descubrir que los genes no dan lugar a efectos irreversibles: no sirve de nada tener en tu lista de la compra una determinada anotación, si no puedes leerla. Y exactamente eso es de lo que se encarga un nivel de regulación extra llevado a cabo por moléculas concretas que señalan o esconden los genes, marcándolos para que se activen o no. Este nivel de regulación se encuentra por encima de la propia presencia o ausencia de los genes, y de ahí el nombre de “epigenética”, que literalmente significa “por encima de la genética”.

## **Epigenética: por encima y alrededor de los genes**

El término “epigenética” llevaba rondando mucho tiempo antes de acuñarse la acepción que mayormente usaremos en este libro. La primera mención se suele achacar a Aristóteles, pero trataba de algo distinto a todo lo que hemos descrito hasta el momento, así que podemos saltar unos cuantos cientos de años. La acepción moderna deriva de la empleada por Conrad Hal Waddington a mediados del siglo XX, que la utilizó para expresar la interacción entre la actividad de los genes y la influencia de factores externos a las propias células que los albergan. Waddington era un especialista en biología del desarrollo, disciplina que estudia principalmente la embriología, la forma en que una célula única inicial se divide y reproduce hasta formar un organismo con multitud de tipos celulares distintos. Waddington no solo era especialista en embriología, también se interesó mucho por la genética de poblaciones y otras cuestiones de relevancia para la evolución de las especies. Por todo ello postuló que debía existir algo más que los efectos debidos a los genes de los organismos

para producir la variabilidad y la tremenda diversidad de adaptaciones en las poblaciones. A nivel del desarrollo, fue consciente de que las células debían cambiar su programa genético (es decir, modificar la lista de herramientas maestra) si tenían que diferenciarse unas de otras. Y anticipó que las células vecinas o el ambiente en que se estuviese desarrollando el embrión podrían afectar la forma en que una célula utilizase sus genes. Como veremos, la epigenética, según sabemos hoy día, es un mecanismo importantísimo en el desarrollo embrionario, aunque desde entonces el término se ha venido utilizando para definir *grosso modo* cualquier tipo de modificación de la actividad de los genes que se consiga sin afectar a la propia secuencia de ADN. Aunque esta definición no indica que dicha modificación se deba exclusivamente a factores externos al organismo, el hecho de que se haya demostrado esta interacción entre dichos factores y los genes ha otorgado a la epigenética un papel que no le corresponde del todo. Bien es cierto que los mecanismos epigenéticos consiguen añadir una pieza al intrincado puzle de las relaciones entre genes y condicionantes externos (lo que conocemos como *ambiente*) y logran explicar algunas características finales del individuo (lo que se conoce como *fenotipo*) de resultados de su conjunto de genes particular (el *genotipo*). La epigenética pronto se reveló como un conjunto de mecanismos capaces de explicar también la enorme plasticidad de algunos procesos que era difícil de explicar solo mediante la información contenida en los genes; al fin y al cabo, ya hemos visto que los genes sirven estrictamente para construir proteínas.

En cualquier caso, según se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos, ha trascendido una especie de *determinismo ambiental* tan equívoco como el determinismo genético del que hablamos antes. En la mayoría de casos, los genes siguen teniendo la última palabra; pero todo esto lo recapitularemos mejor al final del libro. Independientemente de las implicaciones a gran escala, la

epigenética nos permite por el momento entender mejor los programas genéticos celulares y la respuesta a determinados cambios que permiten a ciertas células tener la versatilidad que se les conoce. Si resumimos los mecanismos epigenéticos que se conocen hasta el momento, estos pueden ser: modificaciones químicas directas en el ADN (metilación y acetilación), cambios en la remodelación de la cromatina (modificaciones en las histonas, proteínas que sirven para “empaquetar” el ADN) o modificaciones en la expresión génica por medio de ARN no codificantes. Todos ellos los explicaremos detalladamente en el capítulo 3.

Aplicando las analogías que ya hemos presentado, el esquema que debemos tener en la cabeza es que si el ADN contenido en las células de un organismo es una larguísima lista de posibles piezas y herramientas, es necesario ordenar tamaña lista en diferentes páginas (cromosomas); doblarla para que quepa en el núcleo celular (remodelación de la cromatina mediante histonas); usar marcapáginas y pegatinas que permitan seguir los pasos para desdoblarla fácilmente (modificaciones en las histonas) y, finalmente, usar rotuladores y marcadores que tachen o, por el contrario, resalten las piezas concretas que se necesitarán en cada momento (metilación y acetilación de secuencias génicas en el propio ADN). Todas estas modificaciones de la lista están condicionadas por los propios genes, pero también pueden desencadenarse por procesos externos (ya sea al entorno celular concreto o al organismo en su totalidad) en respuesta a cambios en el ambiente. Esto tiene una importancia capital en multitud de procesos biológicos: desde el correcto desarrollo del organismo y la organización de sus estructuras durante la embriogénesis, hasta el mantenimiento de las células del sistema inmunológico. No pocos procesos patológicos se han demostrado relacionados con alteraciones en los patrones de modificaciones epigenéticas en pacientes, lo cual ha puesto a esta rama de la

genética en el punto de mira de muchas estrategias terapéuticas, como veremos más adelante.

La epigenética, al fin y al cabo, no es más que un conjunto de procesos intrínsecamente relacionados con la genética, con su organización y la regulación de la información contenida en los genes. Comprender la epigenética ha contribuido a poner un punto de orden entre el casi inabarcable maremágnum de información que ha supuesto poder leer genomas completos. Thomas Jenuwein dijo que si el genoma entero era un libro ya escrito, la epigenética sería la lectura que cada uno podría hacer de dicho libro, con las consiguientes interpretaciones y modificaciones sujetas a las particularidades del lector que haga uso del libro en cada momento concreto. También se ha definido a menudo como *la gramática del código genético*, el conjunto de reglas que puntúan, delimitan y definen el papel de cada secuencia genética, reglas sin las que tendríamos una ingente cantidad de información imposible de regular. Entendiendo cómo las células dependen de su programa genético y cómo el conjunto de programas genéticos celulares da forma al organismo y sus funciones será fácil entender la importancia de la epigenética y cómo funcionan sus mecanismos. Después de décadas acumulando información, de leer genes y compararlos entre sí (procesos que siguen en marcha y a un ritmo vertiginoso), llega el momento de poner orden y aprender cómo los genes nos modelan, más allá de verlos como meros catálogos de herramientas, productores de proteínas. Esa es la auténtica misión de la epigenética y uno de los retos más intrigantes de la biología molecular de nuestros tiempos.



## Organizando la lista

Para empezar a comprender los mecanismos que rigen la utilización de las herramientas moleculares codificadas por los genes debemos primero sumergirnos de lleno en el núcleo celular para echar un vistazo, bien de cerca, a las moléculas de ADN. Esto nos ayudará a vislumbrar cómo es posible que tanta información se mantenga almacenada, al mismo tiempo que se utiliza de modo constante para construir y regular todo lo que la célula necesita durante cada segundo de su vida.

Tal vez llame la atención que hablemos de “las moléculas de ADN”, en plural. Esto puede resultar chocante, puesto que siempre se habla de “el ADN humano” o “el genoma humano”, expresiones que sugieren una larguísima cadena de instrucciones continuas. Y esto es verdad, pero solo a medias. Aunque las moléculas de ADN son realmente largas, muy largas, y pueden llegar a contener muchísima información, los organismos pluricelulares tienen todas las instrucciones necesarias para dar forma a sus células repartidas en diferentes moléculas de ADN independientes. En el caso de los seres humanos, nada menos que en 46 moléculas

distintas. Puede que este número ya resulte más familiar... Remataremos el apunte concretando que lo que encontramos en realidad es un conjunto de "parejas" de moléculas repetidas (aunque con sutiles variaciones). *Voilà*, llegamos así a los 23 pares de cromosomas que definen la especie humana. Efectivamente, cada cromosoma es una única molécula de ADN, pero con algo más. Quedémonos con esta idea, porque la retomaremos más adelante. Ahora pasemos a conocer a los responsables de mantener el orden entre este montón de información.

## Los encargados de la compra

Si las moléculas de ADN sirven para guardar información, como si de una lista de la compra se tratase, es obvio que debe haber alguien que lea e interprete dicha lista, para recopilar las cosas que incluye. Estas funciones las hacen las proteínas, cuya diversidad estructural y funcional abarcaría más de un libro. Las proteínas son capaces de hacer prácticamente todo lo que se puede hacer en una célula. Cada una de ellas tiene una función particular, pero hay tantos matices en estas funciones que a menudo existen grupos de proteínas muy similares que se responsabilizan de misiones complejas, repartiéndose las tareas. Son como cuadrillas de trabajadores, donde cada uno de sus integrantes ostenta unas aptitudes ligeramente distintas a las de sus compañeros: si se tratase de una cuadrilla de pintores, uno de ellos sería especialista en hacer las mezclas de color; otro sería un genio para las paredes lisas, mientras que un tercero sería un maestro del gotelé. Pero todos serían necesarios para convertir cualquier vivienda en una obra de arte de la decoración. En lo tocante al mantenimiento del ADN, hay un equipo de proteínas que son capaces de coordinar la forma en que este se replica cada vez que una célula tiene que

dividirse en dos (cada una con su versión fidedigna del ADN original, por supuesto); otra cuadrilla de proteínas distintas se encarga de regular la copia de ADN en ARN y, finalmente, encontraremos una cuadrilla distinta que permitirá que este ARN sea leído y convertido en una nueva cuadrilla de proteínas. Efectivamente, aunque las proteínas tengan ese papel tan omnipresente en la célula y entre sus funciones se encuentre la manipulación del ADN hasta el punto que nos ocupa, no olvidemos que a su vez ellas mismas son construidas a partir de la información que manejan. La lista de la compra codificada en el ADN enumera las piezas que darán lugar a las proteínas y estas proteínas podrán formar tanto partes estructurales de la célula como cuadrillas de trabajadores.

Volviendo al proceso de lectura e interpretación de la lista de la compra, conviene recordar que en la célula todo es automático; estas tareas tienen lugar independientemente de las instrucciones que se estén siguiendo. Es decir, la transcripción y traducción del ADN se realizará siguiendo unos pasos en esencia idénticos para dar lugar a la cadena de montaje que construya nuevas proteínas. Y, de manera también automática, ciertos cambios en la situación que afronte la célula reclutarán nuevas proteínas que acudirán a este proceso de construcción automatizada, pudiendo afectarlo de distintas formas. La cuadrilla se ve de repente controlada por un supervisor que les insta a acelerar su trabajo, a repetirlo constantemente o a detenerlo por completo. Se produce entonces lo que conocemos como *regulación de la expresión génica*: los genes, las instrucciones, están ahí siempre, pero solo se leerán, solo se llegará a construir lo que sus páginas contienen, en determinado momento. Algunos genes están continuamente siendo traducidos a proteínas; entonces los llamamos *de expresión constitutiva*, puesto que su función en la célula es tan crucial que siempre y en todo momento se requiere de su presencia. Algunas proteínas

estructurales, que mantienen la forma de la célula, tienen esta característica. Toda casa necesita cimientos, pero el color con el que la pintemos puede variar. Incluso podemos cambiarlo y, si sufrimos una época de lluvias constantes, decidir rematar con una capa de pintura impermeable para afrontar la situación. Del mismo modo, la célula activa la expresión de genes que dan lugar a proteínas que la ayuden a afrontar situaciones de emergencia. Y así llegamos a comprender cómo las células de los diversos órganos del cuerpo humano son diferentes unas de otras y cómo el mismo libro de instrucciones permite construir cosas muy distintas, pero con unas técnicas y un método de trabajo común.

Los supervisores que regulan la expresión génica pueden ser de distinta naturaleza y actuar en muy distintas fases del proyecto de construcción de genes. Entre los más famosos se encuentran los *factores de transcripción*, proteínas que se unen a regiones del ADN y activan o reprimen la activación de grupos de genes específicos en sus alrededores. Digamos que la parte de secuencia de ADN que incluye la información del gen son las páginas con la lista de piezas, pues habría unas páginas previas, con un índice donde se explicaría cómo leer la lista y cuándo empezar a recopilar las piezas que la forman para empezar a construir cosas con ellas. Para que estas páginas previas cumplan su función deben ser leídas por los supervisores, que se unen por un lado al ADN y, por el otro, a las proteínas que participan en la copia de ADN en forma de ARN (la transcripción). Existen muchísimos factores de transcripción diferentes y lo interesante de su función es que permiten que la lectura de las instrucciones tenga lugar en momentos y situaciones concretos. Esto dota a las células de capacidad de respuesta frente a situaciones cambiantes en su entorno. Por ejemplo, factores de transcripción como NF- $\kappa$ B (formado a su vez por un grupo de proteínas diferentes) se activan cuando la célula participa en una respuesta inflamatoria, normalmente

como resultado de una infección. Una vez activa, esta proteína viaja al núcleo celular, donde se unirá al ADN y activará no solo uno, sino varios genes que a su vez producirán la recopilación de piezas que formarán proteínas implicadas en potenciar la respuesta inflamatoria en marcha, ayudando en la lucha contra los invasores.

Podría pensarse que estos factores son en sí mismos capaces de unirse a la región del ADN donde comienza un gen para producir su transcripción y, finalmente, generar la proteína que codifican. Pero ya hemos mencionado que cada participante en los procesos de regulación de la expresión génica está muy especializado. La maquinaria de inicio de la transcripción está ampliamente automatizada para reconocer las regiones de inicio de los genes, que comparten características comunes, uniéndose a ellas en cuanto las localiza. Sin embargo, el inicio de la transcripción no se dispara hasta que otra serie de factores se unen a dicha maquinaria. Y, en algunos casos concretos, no se inicia a no ser que un factor de transcripción haga acto de presencia. Esto da una idea del preciso y sofisticado control al que se ven sometidos estos mecanismos: la cuadrilla de “transcriptores” está lista para arrancar, pero hasta que no se reciba una señal de un superior en la cadena de mando, no empezarán su labor. Es una forma de acelerar el proceso sin perder la capacidad de regularlo. Y todavía no hemos contado todo: determinados factores se unen a regiones, conocidas como *intensificadores*, que son secciones de la secuencia de ADN alejadas del inicio de un gen. Cuando se unen a la proteína adecuada, permiten no solo que se inicie el proceso, sino que incluso incrementan la eficiencia de la transcripción, produciendo una fabricación en masa de la copia de la lista, lo que podrá dar lugar a un buen montón de unidades de la herramienta requerida. Hay que pensar que algunos genes contienen instrucciones para construir piezas clave del funcionamiento celular y estas piezas se necesitan en gran

cantidad, por lo que su transcripción y posterior traducción se darán de forma continua y acelerada.

Pero detengámonos un instante para recapacitar sobre lo que se está exponiendo aquí: hemos dicho que hay regiones alejadas del inicio del gen que son cruciales para que se produzca el inicio de la transcripción. Pero, dichas regiones, ¿no codifican a su vez un gen? Y, por otro lado, ¿qué hay entre esa región “alejada” y el comienzo del gen en cuestión? ¿Qué información contienen todos los nucleótidos entre una sección y otra? La respuesta, por sorprendente que parezca, podría perfectamente ser “nada”. Hay regiones en el ADN que no codifican información que se traducirá en proteínas. Pero, como vemos, su papel es clave, puesto que separan las regiones génicas, permiten el establecimiento de regiones reguladoras a las que se deben unir participantes clave en la regulación de los procesos de construcción de proteínas. Durante décadas, a estas regiones de las que se sabía con certeza que no codificaban proteínas se las llamó “ADN basura”, un término no exento de polémica, ya que es difícil distinguir entre algo que no tiene función o que, sencillamente, tiene una función desconocida por el momento. Es importante destacar que cada vez se conocen más funciones para las regiones no codificantes de ADN. Una reciente iniciativa llamada ENCODE (del inglés, *Encyclopedia of DNA Elements*, “enciclopedia de elementos de ADN”) ha pretendido, mediante métodos informáticos capaces de relacionar toda la información conocida en torno a la secuencia de ADN en el genoma humano, por un lado, y la información funcional de todas las proteínas que este codifica, por el otro, establecer funciones para cada región del genoma minimizando en gran medida el número de regiones con papel desconocido. ¿Significa esto que no existe ADN sin función alguna? Todavía no se puede descartar. Aunque, como siempre, hay voces algo extremas que auguran una función específica para todas y cada una de las secuencias de bases del genoma.

Desde un punto de vista evolutivo, sin embargo, no hay nada de extraño en plantear la posibilidad de que, durante millones de años de evolución, fragmentos de ADN hayan ido quedando “atrapados” entre regiones de gran importancia funcional, quedándose atrás en los procesos de selección natural. Estos trozos de ADN sin una “misión en la vida” bien definida servirían a su vez para mantener una correcta estructura de la larga cadena, permitiendo que las interacciones entre regiones funcionales y las proteínas que las regulan tengan lugar de manera precisa y dando forma a una estructura mucho mayor de lo que es la cadena de ADN. Quedémonos con este último concepto, porque es justo donde empieza el siguiente apartado, que nos va acercando poco a poco a los primeros mecanismos epigenéticos que definiremos.

## **Rizando el rizo de la doble hélice**

Los cromosomas pertenecen a esa gran familia de conceptos biológicos que han adquirido cierta fama entre la población. Quien más quien menos, todo el mundo sabe que los humanos tenemos cromosomas y que, dependiendo de si tenemos un cromosoma X y otro Y, o dos cromosomas X, somos hombres o mujeres (en términos estrictamente fisiológicos). Del mismo modo, casi todo el mundo sabe que el ADN es aquello que contiene nuestros genes. Pero aunar ADN y cromosomas y entender la transmisión genética en función de este binomio es algo que se suele escapar. Vamos a intentar establecer unos cuantos puentes conceptuales que nos permitan entender cómo la larga cadena de nucleótidos en forma de doble hélice se convierte en una estructura densa y compacta con forma de “X” que se encuentra repetida en parejas dentro de nuestras células. Como ya hemos adelantado, todo tiene que ver con los genes y su papel en la

transmisión de información, así que retomaremos algunos de nuestros símiles favoritos.

Comencemos por el ADN, esa larga molécula que consiste en una sucesión de cuatro tipos de pares de bases que forman una secuencia específica y concreta (que bien puede contener instrucciones de montaje de proteínas o regular la lectura y espaciado de dichas instrucciones). Las “letras” que componen esta secuencia se cuentan por millones, nada menos. Y, obviamente, una célula es algo muy pequeño. No digamos ya el núcleo celular, que es una estructura cerrada que ocupa en muchos casos una fracción minoritaria del volumen celular total. Además, hemos mencionado que, en especies como la nuestra, la información se reparte en paquetes de 23 moléculas de ADN con diferente tamaño. Razón de más para necesitar algo de orden: hay que tener claro qué genes deben ser convertidos en proteínas en cada momento, cuáles deben permanecer sellados hasta nueva orden y, además, tener acceso rápido y sin trabas para una situación de emergencia que requiera activar genes durmientes. Muchas veces se da la situación de que, cada cierto tiempo, una célula debe dividirse para generar una nueva célula “hija” que debe contener toda y exactamente la misma información que su progenitora (la terminología de “madres e hijas” no es la más adecuada, pero, lamentablemente, se ha establecido bastante así y la usaremos puntualmente). Tejidos como la piel se están regenerando continuamente y cada nueva célula debe cuidar mucho de seguir escrupulosamente el patrón de expresión de genes específico de su linaje, puesto que de lo contrario dejaría de ser una célula de la piel. Y existe siempre el peligro de activar o silenciar por error algún gen de esos que en determinados contextos pueden resultar fatales (sobre todo esto hablaremos en futuros capítulos). Bien, pues almacenar la información en cómodos paquetes facilita mucho las cosas. Cada una de las 23 moléculas de ADN es un volumen de la colección completa



que constituye el manual de montaje de una célula humana. Así que cada vez que toca dividirse, se debe copiar cada volumen y repartir entre la célula hija y su progenitora una de las copias para que el proceso pueda repetirse sucesivamente. Y, ya puestos, hemos introducido una analogía de lo más útil: es mucho más fácil repartir y organizar volúmenes encuadernados, correctamente etiquetados, que un montón de páginas sueltas. ¿Cómo “encuadernan” las células el ADN para facilitar su manejo, copia y reparto? Mediante la unión de proteínas capaces de “pegarse” al ADN, alrededor de las cuales la doble hélice se enrolla como si de un yo-yo se tratase. Se forma así una estructura que en su día se llamó “collar de cuentas” —así es como aparecía en las fotografías que llevaron a su descubrimiento— y que a su vez se pliega más y más sobre sí misma, siempre usando proteínas como bisagras, como puntos de anclaje sobre los que enrollar la molécula de ADN. Por su naturaleza química, la molécula de ADN es larga y flexible, pero muy resistente. La secuencia de los nucleótidos permanece intacta, pero el volumen total de la estructura se reduce de manera drástica. Finalmente, obtenemos el cromosoma, una estructura que no es más que ADN compactado hasta el máximo de su capacidad alrededor de bloques de proteínas. La estructura adquiere consistencia, resistencia, se protege frente a posibles roturas (un hilo de cáñamo puede cortarse casi con las manos, pero intentad cortar una gruesa maroma de barco sin desenrollar antes las hebras que la forman). Y, por fin, de este modo presentamos uno de los factores epigenéticos más importantes, ya que estos bloques de proteínas en el núcleo de los cromosomas han demostrado tener mucho más que una función estructural: se trata de las histonas.

En la naturaleza, estructura y función forman un binomio insoluble; es imposible entender uno sin comprender del todo el otro y de una forma totalmente recíproca. Así que los estudios que han ido en una u otra dirección han

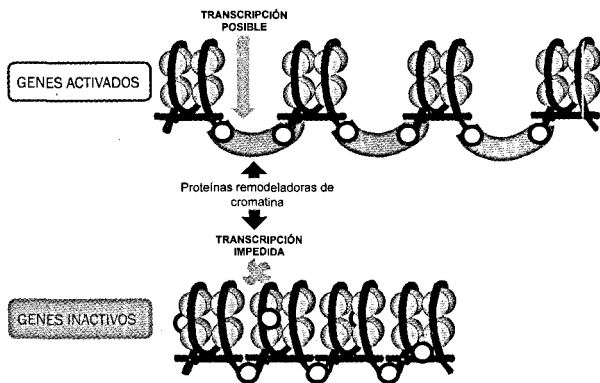
resultado cruciales para entender los fenómenos de los que forman parte. Hablemos, pues, un poco de estructura antes de entender por qué las histonas son cruciales para la genética y la epigenética.

Las histonas son una familia de proteínas con una forma más o menos globular, muy compactada, de la que surgen una serie de prolongaciones que se suelen llamar “colas”. Sin entrar en demasiados detalles, debemos puntualizar que las proteínas se construyen usando la misma estrategia que en el caso de la cadena de ADN: mediante la unión de unos componentes pequeños (aminoácidos, en lugar de nucleótidos) se forma una cadena que se repliega sobre sí misma, adquiriendo una estructura mucho menos lineal que la del ADN y pudiendo adoptar formas de lo más variopintas. Por tanto, la cadena de aminoácidos en las histonas se condensa en forma de bola, pero deja libres los extremos de la cadena. Las histonas de diferente tipo (muy parecidas entre ellas, pero con algunas diferencias cruciales) se agrupan, a su vez, formando un núcleo de histonas de carácter octamérico, es decir, consistente en ocho componentes: una pareja de histonas de tipo H2A (dos proteínas), una pareja de histonas de tipo H2B (sumamos otras dos; van cuatro), una pareja de histona H3 (hacen seis) y otra pareja de histona H4 (ocho en total). Este bloque de proteínas, todas pegaditas, expone en su superficie una serie de aminoácidos con carga eléctrica positiva. En efecto, las proteínas pueden tener carga eléctrica positiva o negativa de manera diferencial en partes distintas de su estructura, lo que permite que interaccionen entre ellas y con otras moléculas a su vez cargadas. Paralelamente, cada nucleótido que forma la doble hélice del ADN incluye en su estructura moléculas de fosfato, con una importante carga negativa. El lector avisado habrá sumado dos más dos y habrá concluido que si la carga positiva y la negativa se atraen, el ADN podría “pegarse” al núcleo de histonas cuya superficie está cargada positivamente.

Y, efectivamente, ahí está la gracia del truco. El ADN se enrolla como el yo-yo que hemos nombrado antes, alrededor del núcleo de histonas, en lo que se conoce como *nucleosoma*. Los nucleosomas se forman a lo largo de toda la cadena de ADN y, entre ellos, nuevas proteínas como la histona H1 y otras proteínas no histonas hacen de bisagras, agrupando los nucleosomas entre sí y arrastrando con ellos las hebras de ADN, que, lejos de permanecer como un hilo frágil y deslavazado, ahora forman una gruesa maroma capaz a su vez de plegarse. Y así se obtiene el cromosoma, que es tan denso y tiene una forma tan definida como para verse a través de un microscopio. De hecho, el descubrimiento de los cromosomas es mucho anterior al de la estructura de la doble hélice y solo cuando multitud de investigadores a lo largo de varios años reunieron las pistas suficientes se pudo llegar a la conclusión de que estas figuras en forma de X contenían la información genética de los organismos.

FIGURA 2

La estructura en 'collar de perlas' del ADN, esquematizada a partir de los nucleosomas formados por un núcleo de histonas alrededor de los cuales se organiza el ADN. La actividad de enzimas específicas altera las características de las histonas, permitiendo que se separen los nucleosomas, se liberen secuencias en el ADN y se facilite la transcripción.



-Si tuviéramos que explicar el ciclo celular y cómo el ADN se replica para dar lugar a los cromosomas en forma de X que todos conocemos, seguiríamos a partir de este punto; pero lo que nos interesa es quedarnos aquí, incluso un poquito antes. Los cromosomas —y esto es algo que no se suele tener en cuenta pese a que todo el mundo sabe lo que son— solo existen como tales cuando la célula se dispone a dividirse; por eso se llaman cromosomas *metafásicos*, porque la metafase es el momento de la división celular en que las moléculas de ADN se han replicado y deben separarse en dos grupos correctamente repartidos. Pero el mecanismo por el que el ADN se compacta hasta llegar a los cromosomas se da continuamente en la célula, además, como una estrategia para condensar la larga molécula y poder manejar la ingente cantidad de información que contiene, a la cual se debe acceder de forma constante, pero otra gran parte de la cual debe permanecer silente. Entendiendo, por tanto, cómo el ADN y las proteínas forman estructuras densas y compactas para proteger, mover y organizar sin problemas la información genética, debemos volver a lo que nos interesa: ¿qué efecto tiene este proceso sobre los genes y su transmisión? ¿Afecta en algún modo a la secuencia de nucleótidos? Lo más lógico es pensar que no, puesto que uno de los roles de todo este mecanismo es precisamente proteger la información. Pero no escapará al lector que si el ADN se enrolla y enreda alrededor de las histonas y se va compactando, la secuencia de los nucleótidos puede quedar enmascarada, oculta a los ojos de cualquier supervisor que venga dispuesto a activar la función de un gen en particular.

En efecto, la compactación del ADN alrededor de las histonas puede proporcionar distintos grados de empaquetamiento en función de la accesibilidad que se requiere en cada fragmento de la secuencia y según el momento preciso de la vida de la célula. Por esta razón, en una célula cualquiera, en un momento cualquiera, el ADN no se encuentra

en su totalidad ni en forma de cromosomas ni de larga molécula lineal de ácido nucleico sin proteínas, sino formando parte de una estructura intermedia que conocemos como *cromatina*, existiendo una relación directa entre el grado de compactación de esta y el nivel de activación de los genes situados en la región del ADN que la forma. En ocasiones, se requiere la inactivación de grupos de genes enteros de forma permanente. Otras, la cromatina compactada al máximo exhibe un papel estructural para dar forma y proteger al total del cromosoma; estos son ejemplos de *heterocromatina constitutiva*, que nunca se despliega para liberar la información que pueda contener. Por el contrario, la *heterocromatina facultativa* se condensa y descondensa sucesivamente en función de los requerimientos celulares; en su forma descondensada se conoce como *eucromatina*. Mediante este sencillo truco de ocultar más o menos la información, se consigue un paso extra en la regulación génica, consistente en el mero hecho de bloquear o permitir el acceso a proteínas reguladoras de la activación de los genes (los supervisores y jefes de cuadrilla que aparecían al principio del capítulo). A su vez, la cromatina es modificada por proteínas con esa función específica, a las que llamamos *remodeladoras de cromatina* y que tienen una estrecha relación con las histonas. Efectivamente, en la base de todas estas modificaciones de la cromatina se encuentran las histonas, puesto que de ellas depende la forma en que el ADN se asocia más o menos fácilmente. Todos estos cambios sobre las histonas, que conducen a una alteración en el grado de empaquetamiento de determinadas regiones génicas, son reversibles, con lo que las posibilidades de regulación aumentan. Pero antes de explicar en detalle estos mecanismos en el siguiente capítulo, hablaremos de los procesos de diferenciación celular que permiten, a partir de un mismo genoma, producir un organismo formado por órganos tan diferentes y especializados como puedan ser un ojo o los dedos de los pies.

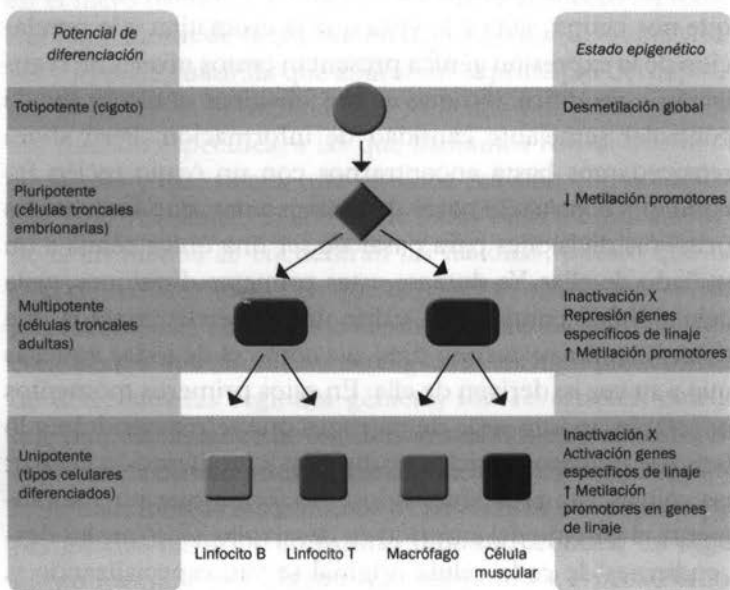
## Sellando el destino celular

Una de las mejores estrategias para comprender problemas complejos, muy usada en ciencia, es la simplificación. En biología, podría considerarse una variante de este método el retroceder en el tiempo y estudiar mecanismos, o incluso organismos enteros, desde la perspectiva de lo que sucedió cuando el elemento de estudio era mucho más sencillo que en su versión final. De este modo, y gracias a lo que sabemos acerca de cómo funciona la evolución, estudiar organismos más sencillos que un ser humano proporciona importante información. Los procesos que rigen las células de todos los seres vivos son comunes, con sutiles diferencias. Y, de un modo similar, estudiar los organismos en desarrollo, desde que son apenas un embrión cuyas células se pueden contar con los dedos de una mano, proporciona a su vez una perspectiva simple y abarcable de los caminos que conducirán a la complejidad final del organismo adulto. En el tema que nos ocupa, salta a la vista que la cromatina y la regulación de la expresión génica presentan tantos niveles de regulación y modificación que cuesta imaginar cómo se puede controlar semejante cantidad de información. Pero ahora retrocedamos hasta encontrarnos con un óvulo recién fecundado, con sus 23 pares de cromosomas, que acomete las primeras divisiones para pasar de ser una única célula a un puñado de ellas. Ya durante estas primeras divisiones, cada célula "hija" comienza a sufrir una serie de cambios que determinarán su destino final, así como el de todas aquellas que a su vez se deriven de ella. En estos primeros momentos se establecen una serie de patrones que se mantendrán a lo largo de numerosos ciclos de división y proliferación celular: las células van reproduciéndose de forma que no solo aumenta el tamaño del embrión en desarrollo, sino que las descendientes de cada célula original se van especializando y, según la posición que ocupen en el espacio, en relación con

las demás, terminarán creando una estructura corporal u otra. La disciplina encargada de estudiar estos procesos es la biología del desarrollo, que ha ido acumulando evidencias gracias a organismos tan peculiares como la rana africana (*Xenopus laevis*) o el pez cebra (*Danio rerio*). La ventaja de estos animalillos es que, por el tamaño y transparencia de sus huevos y embriones, seguir los procesos de desarrollo hasta el adulto resulta tremendamente fácil e informativo. Con las técnicas modernas de citogenética y biología molecular, marcar células precursoras de linajes enteros y seguir cómodamente sus pasos se ha convertido en una práctica cotidiana.

FIGURA 3

La epigenética como mediadora de la diferenciación celular: se muestran los condicionantes moleculares que fijan los programas de expresión génica, relacionando las marcas epigenéticas (derecha) con la capacidad de diferenciación de las células (izquierda).



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE MOHAMMAD Y BAYLIN (2010).

Sin embargo, hemos repetido durante todo el primer capítulo que una célula es lo que es por las proteínas que contiene y que estas son construidas de acuerdo a unas precisas instrucciones guardadas en el ADN del genoma, que es exactamente el mismo en todas ellas. Por lo tanto, la pregunta sería: ¿qué tipo de cambios se producen en el genoma de cada una de las células iniciales para que cada una se diferencie lo bastante de sus progenitoras como para generar estructuras funcional y anatómicamente tan diferentes? La respuesta viene dada por todo lo expuesto en la sección anterior. Con cada división, las células se ven expuestas a una serie de estímulos concretos en función de las células “vecinas” que tengan al lado y de las sustancias que lleguen a través del entorno en que se desarrollan (el interior del útero, en el caso de los humanos). El potencial de las células embrionarias es el mismo, puesto que contienen una lista completa de posibles piezas necesarias para construir cualquier estructura: por eso las llamamos células *totipotentes*, su genoma no ha sufrido ningún tipo de anotación, es una lista completa, sin matices ni retoques. Tras dividirse, y en función de la nueva situación, el ADN sufrirá una serie de cambios que provocarán el silenciamiento o la expresión de un grupo de genes y no otros; a su vez, esto condicionará la expresión de otros genes y, de este modo, cada linaje celular dispondrá de un equipo de montaje compuesto por cuadrillas especializadas y piezas de construcción que las diferenciará de sus vecinas. En este proceso de refinamiento de la lista, donde capítulos enteros de los volúmenes de información se cerrarán con candado y otros se expondrán para que todos los trabajadores puedan leerlos cómodamente, la función de la cromatina y las proteínas que la remodelan será crucial. De esto nos ocuparemos en el siguiente capítulo, pero lo introducimos aquí para explicar que estos procesos se conocen como *impronta genómica* y constituyen uno de los principales papeles de la regulación epigenética. Esta



impronta es firme pero reversible; está sujeta a la influencia de estímulos externos (es el entorno de la célula, condicionado a su vez por las propias células que la rodean en cada momento, el que mayormente afecta a la manera en que se silencian o activan grupos enteros de genes) y modula la expresión génica sin alterar en absoluto la secuencia de nucleótidos. Estos tres requisitos son los que habitualmente definen los procesos epigenéticos y, aunque nos encargaremos de explicarlo con detalle en los capítulos finales, cabe resaltar que no dejan de ser procesos íntimamente ligados a los propios genes del organismo. En cualquier caso, este breve salto en el tiempo nos ha permitido entender cómo, desde los primeros minutos de vida de un organismo, las células ya tienen listo un preciso manual de instrucciones que determinará su destino. Solo dispondrán de un set concreto de piezas con el que construir su futuro; por más que una célula quiera ser dedo del pie, solo podrá ser célula nerviosa si así es como se ha empaquetado su cromatina (y como se han marcado los genes que contiene, pero no adelantemos conceptos). Las células no piensan ni quieren, son entidades sujetas a un automatismo programado. Qué mejor manera de programar que limitar las posibilidades. Así es más fácil entender cómo un mismo genoma produce células muy distintas sin necesidad de ir cambiando las instrucciones en su esencia. Veremos a continuación qué posibilidades existen para retocar y anotar el manual de instrucciones utilizando las herramientas que hemos presentado y cómo, entendiendo estas estrategias, somos cada vez más capaces de comprender la complejidad de la regulación génica, que, dicho sea de paso, y por si no ha quedado claro todavía, es bastante compleja.

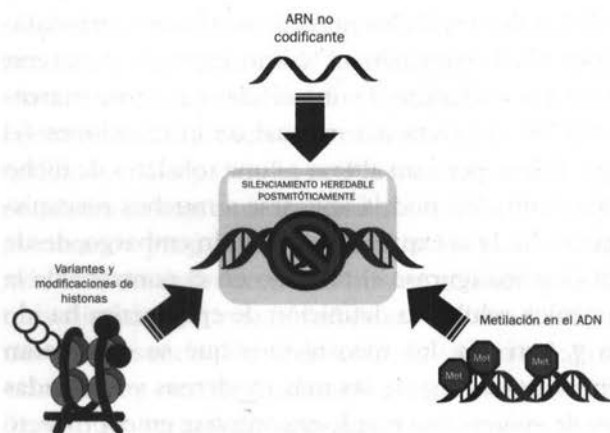
## Tres maneras de cambiar el destino (celular)

A lo largo de los dos capítulos precedentes hemos presentado los mecanismos epigenéticos como capaces de alterar significativamente el destino de una célula, que viene marcado por la versión concreta del manual de instrucciones (el genoma) que posea, pero sin alterar ni una sola letra de dicho manual. Esta definición podría aplicarse a muchos mecanismos de regulación de la expresión génica; sin embargo, desde que Waddington inaugurase el término en el contexto de la regulación génica celular, la definición de epigenética ha ido cambiando y, con ella, los mecanismos que se consideran pertenecientes a ella. Una de las más modernas y aceptadas definiciones de epigenética puede encontrarse en el proyecto *Roadmap Epigenetics Project*, del Instituto Nacional de Salud norteamericano (NIH), donde se interpreta como “los cambios heredables en la expresión y actividad génica (en la progenie de células o individuos), así como las alteraciones estables y a largo plazo, no necesariamente heredables, en el potencial transcripcional de una célula”. Se trata de una definición bastante integradora y cauta en la que la “heredabilidad”, el rasgo más debatido y polémico de la epigenética

(como veremos brevemente en los próximos capítulos), puede ceñirse únicamente a los linajes celulares. En esta parte del libro presentaremos las tres principales fuentes de cambio a nivel epigenético o, al menos, las que tradicionalmente (si se puede considerar tradición al corto periodo de tiempo en que existe la epigenética como disciplina) se consideran como tales en la literatura científica según la interpretación actual y más integradora que acabamos de citar. Cada una de estas fuentes de cambio implica diferentes protagonistas y mecanismos de acción y, por tanto, merecen subsecciones específicas.

**FIGURA 4**

**Los tres tipos de modificaciones epigenéticas que pueden producir un silenciamiento de la expresión génica con posibilidad de fijarse a través de la división celular.**



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE GERDA ET AL. (2004).

## Anotando el ADN

El primer mecanismo epigenético que comentaremos tiene mucho que ver con el destino celular y constituye una de las formas más directas de señalar qué páginas del manual de

instrucciones deben leerse o no, según el caso. Es también el proceso más puramente epigenético, según la definición clásica, puesto que influye de manera significativa en la transmisión de la información a la siguiente generación de células. Se trata de los fenómenos de metilación en el ADN. La metilación es un proceso químico que consiste en añadir un grupo metilo (un átomo de carbono unido a tres de hidrógeno) a una estructura química determinada. Cuando se habla de metilación del ADN, nos referimos en concreto a la adición de dicho grupo metilo a una de las cuatro bases que se repiten en la larga molécula: en concreto, a la citosina (C). Aunque pueda parecer un cambio mínimo, este “intruso” en la estructura es suficiente para alterar la forma en que el ADN y otras proteínas interactúan; principalmente, afectando a la unión de una proteína llamada ARN polimerasa, que es la responsable de leer la secuencia de ADN y copiarla en forma de molécula de ARN. Efectivamente, se trata del proceso de *transcripción*, primer paso para convertir la información de los genes en proteínas. Las metilaciones en citosinas también impiden, de forma similar, la unión de otras proteínas que interaccionan con el ADN, como los factores de transcripción que, como vimos anteriormente, regulan la activación específica de determinados genes en momentos muy concretos de la vida celular. Por lo tanto, el efecto principal de la metilación en citosinas del ADN es la inhibición o silenciamiento de la expresión génica. Para entender un poco mejor este efecto, conviene matizar algo respecto a cómo las proteínas celulares leen los genes y los traducen a un idioma que puedan entender las fábricas de proteínas que se encuentran fuera del núcleo celular. Hemos hablado ya de las secuencias de ADN que simplemente están ahí para señalar el comienzo de un gen, un fragmento con información codificante de proteínas. Estas regiones se conocen como *promotores* y es en ellas donde generalmente encontramos abundantes

repeticiones de secuencias ricas en citosinas y guaninas, llamadas por ello *islas CpG*.

Las islas CpG son reconocidas por proteínas con capacidad de promover la metilación (metilasas). Mediante este nuevo nivel de regulación, se consigue asegurar un silenciamiento extra, o incluso permanente, en las regiones adecuadas. Y de nuevo esto nos lleva a la última parte del capítulo anterior, donde hablábamos de la impronta genómica y el destino celular: el patrón de metilación de algunos genes es crucial para mantenerlos silentes durante toda la vida de una célula, en según qué linajes. El número de grupos metilo y su distribución en las secciones ricas en C y G de cada región génica es específico de tipos celulares y constituye uno de los mecanismos de marcaje, etiquetado o puntualización de la información genómica más importantes. Como vemos, este es uno de los requisitos para ser considerado un mecanismo epigenético; pero, además, el patrón de metilaciones puede verse alterado por condicionantes externos a la célula, a veces incluso al organismo. Esto es lo que conocemos como contribución del ambiente al fenotipo, que se entiende como la manifestación final del genotipo (dotación de genes de un organismo). En los mecanismos que median desde el genotipo (información) hasta el fenotipo (manifestación externa, final y global de dicha información) es donde mayormente se enmarcan los procesos epigenéticos.

Se ha observado que alteraciones en estos patrones de metilación se correlacionan con estados patológicos en numerosas ocasiones. Y lo más interesante: parte del patrón de metilaciones específico de un individuo se podría transmitir también a la descendencia, con lo que se postula actualmente que si dicho patrón cambia por los hábitos de vida o el entorno de un individuo, puede perpetuarse dicho cambio a sus hijos. Este sería, en definitiva, el efecto epigenético por antonomasia, pero la validez de este modelo está en constante debate y se necesita aún mucha investigación

para saber hasta qué punto estos cambios pueden transmitirse de manera significativa y lo suficientemente prolongada como para considerarse un tipo de herencia no-genética (repasaremos todo esto al final del libro). ¿Se cumplen entonces todos los requisitos para considerar la metilación del ADN un proceso epigenético? El lector podría pensar que, puesto que el ADN está siendo modificado, nos encontramos ante una excepción, pero recordemos que no estamos alterando la secuencia del ADN, solo estamos dificultando su lectura: las citosinas siguen estando ahí y, de hecho, otras proteínas, con actividad desmetilasa y por tanto antagónica a las que colocan las marcas de metilación, pueden deshacer el cambio (de ahí la posibilidad de alterar los patrones de metilación, como hemos comentado). En definitiva, la secuencia se mantiene intacta.

La metilación del ADN se encuentra en el centro de los cambios epigenéticos con influencia en la transmisión de la información genética y es el más directo de cuantos procesos celulares matizan y perfilan las instrucciones del genoma, simplificando un catálogo de piezas titánico al tachar algunas páginas, incluso capítulos enteros, pero sin necesidad de arrancarlos. Pero para conseguir expresar al máximo el potencial del silenciamiento específico de genes por metilación, se debe combinar con otros mecanismos que hemos introducido también en el capítulo 2: los fenómenos de remodelación cromatínica mediados, principalmente, por las histonas.

## **Las histonas tienen su propio código**

Dijimos en su momento que las histonas, además de un papel estructural fundamental (nada menos que dotar al flexible y deslavazado ADN de una estructura firme sobre la que configurarse, como una gruesa maroma de barco, protegiendo de roturas y facilitando la mudanza hacia células

nacientes), participaban activamente en la regulación de la expresión génica. Esto es tan sencillo de comprender como el hecho de que la cromatina en su versión más compacta esconde la secuencia de las bases del ADN, mientras que la cromatina deshilachada las expone sin ningún pudor. Este cambio entre un tipo de cromatina y el otro se facilita por la forma en que los complejos de histonas se juntan o separan entre sí. Pero para entender cómo lo hacen, debemos hacer un breve inciso y explicar algunas cosas más sobre las particularidades de las proteínas, en términos generales.

Las proteínas están construidas de acuerdo a un catálogo de veinte piezas, cada una de ellas con sus peculiaridades. Estas piezas (llamadas *aminoácidos*) difieren en tamaño, flexibilidad, carga eléctrica y otras propiedades físico-químicas. La secuencia de aminoácidos, fijada a su vez por el correspondiente gen que aloja las instrucciones, es crítica para dotar a la proteína de una función u otra. En el caso de las histonas, la repetición de aminoácidos con carga eléctrica positiva (argininas y lisinas) en las zonas que se encuentran más expuestas en su superficie es crítica para la unión con el ADN. Pero, además, las “colas” que sobresalen de la estructura nucleosomal (el ADN unido al núcleo de ocho histonas) exponen a su vez una serie de aminoácidos que pueden ser modificados químicamente, del mismo modo que las citosinas en el ADN podían sufrir metilaciones (de hecho, la metilación de histonas es otro de los fenómenos que se da en este contexto). Otro proceso equivalente, la adición de un grupo acetilo en aminoácidos de lisina, sirve también para producir leves cambios químicos que, en su totalidad, afectan a la estructura de una histona y, por ende, del octámero completo; y, cómo no, a la forma en que este interactúa con el ADN enrollado a su alrededor. La acetilación de las lisinas elimina su carga positiva, con lo que el ADN se “despega” de las histonas acetiladas. Así, metilaciones y acetilaciones en histonas, llevadas a cabo por proteínas con actividad

específica histona-acetilasa o histona-metilasa (es decir, actividad “agregadora” de acetilos o metilos, respectivamente) y contrarrestadas por proteínas con actividad opuesta (desacetilasas o desmetilasas) juegan en combinación para producir una mayor o menor compactación de la cromatina. De nuevo, comprobamos cómo la actividad de estas proteínas, bien llamadas *remodeladoras de cromatina*, supone una matización de las instrucciones contenidas en la secuencia de nucleótidos, que facilita la tarea de organización de los más de 30.000 genes codificados. Las instrucciones no se alteran en absoluto: solo se abren los capítulos requeridos en cada momento, al tiempo que se cierran y grapan los que no se deben tocar, puesto que entorpecerían la lectura del resto. La remodelación cromatínica se produce constantemente y de forma reversible, dotando al proceso de una importante capacidad de respuesta frente a estímulos externos. Por tanto, nos encontramos ante un fenómeno de carácter epigenético que además se ha visto también alterado en muchas enfermedades. Esto nos sirve para introducir otra de las razones por las que estudiar la epigenética está siendo crucial para el avance de la biomedicina: a pesar de haber secuenciado al completo el genoma humano (es decir, pese a habernos leído de cabo a rabo el manual de instrucciones), nos seguimos encontrando con situaciones patológicas que no parecen corresponderse con mutaciones o alteraciones serias en la secuencia genética de los individuos afectados, si se comparan con individuos no afectados; algunas de estas situaciones se deben a alteraciones en regiones que no codifican proteína alguna, pero que son cruciales para la regulación de estas. Y del mismo modo, condicionantes ambientales que afecten a la regulación de las cuadrillas de supervisores y capataces que controlan la compactación de la cromatina pueden dar lugar a silenciamiento o activación de genes no deseados, que, pese a producir proteínas sanas sin ninguna mutación, las producen en momentos o lugares donde no



deberían estar, desbaratando toda la fina regulación de qué se necesita y cuándo, en cada célula del organismo. Volveremos sobre esto en sucesivos capítulos, pero conviene matizar cuanto antes que al mismo tiempo que nuestro conocimiento sobre cómo funcionan las células aumenta, también lo hace la sensación de que el nivel de complejidad al que nos enfrentamos para curar cualquier enfermedad sea inabarcable.

Como muestra de esta complejidad creciente, terminaremos rematando la sección ampliando el catálogo de modificaciones que pueden sufrir las histonas y que afectan a su estrecha relación con la cromatina y, por tanto, con la expresión génica. Si bien acetilaciones y metilaciones son las más famosas de entre estas modificaciones, se ha descrito también que adición de grupos fosfato (fosforilaciones), moléculas de ubiquitina o similares (ubiquitinación/sumoilación), entre otros, son añadidos de manera específica y regulada sobre ciertos aminoácidos de histonas concretas, como respuesta a toda una variedad de estímulos. Recientemente, algunos grupos de investigación estamos comprobando cómo la adición de grupos carbonilo o moléculas de glutatión relacionan procesos celulares como la regulación de las divisiones celulares o la respuesta al estrés oxidativo, con la estructura cromatínica; en resumidas cuentas, la variedad de modificaciones sobre las histonas conforma lo que algunos científicos han dado en llamar *el código de las histonas*, puesto que supone un nuevo nivel de regulación por encima de la información génica según el cual la compactación y descompactación de la cromatina se regula en diferentes regiones y en respuesta a diversos estímulos. De nuevo, este código particular de las histonas en cada tipo celular, en cada momento, permite entender mejor el funcionamiento global del organismo, especialmente cuando se contrasta con las alteraciones encontradas en los patrones de modificaciones en histonas que empiezan a definirse como característicos de ciertos estados patológicos.

Recapitulando, si bien el primer tipo de modificaciones epigenéticas (metilación de citosinas) se daba a nivel de la propia molécula de ADN, en el caso de las histonas y su código de modificaciones hablamos de protagonistas íntimamente relacionados con ella, pero de naturaleza proteica. En el siguiente apartado conoceremos al último gran grupo de modificadores de la expresión génica considerados actualmente de carácter epigenético. Para dar una nota de color a nuestra historia, estos modificadores no afectan ni a la molécula de ADN ni a las proteínas que se relacionan con ella, sino que pertenecen al eslabón entre ambas partes: los ácidos ribonucleicos, ARN para los amigos.

## **No solo de ADN vive la expresión génica**

Los seres humanos somos muy aficionados a delimitar las parcelas del saber y los conocimientos que atesoran. No debemos sentirnos culpables, pues esta forma de proceder está íntimamente relacionada con las características de nuestra mente de primates y con la forma en que hemos evolucionado para adquirir conocimiento rápidamente: categorizar a grandes rasgos los nuevos descubrimientos y poder funcionar en la agreste lucha por la supervivencia. Es decir, estamos mejor “programados” para definir cualquier elemento como “bueno” o “malo”, “alimento” o “tóxico” y seguir corriendo. La forma en que los humanos modernos razonamos y reflexionamos, consiguiendo así contrarrestar lo que “instintivamente” nos dicta nuestro cerebro, es algo que cuesta más de lo que muchos están dispuestos a admitir. Pero esta herencia se ve reflejada en la forma en que manejamos incluso los datos más científicos y, supuestamente, objetivos. Por esta razón, cuando se asentaron las bases de la biología molecular moderna se consensuó (de manera no explícita, no obstante) delimitar los roles de las principales

moléculas: el ADN constituye los genes que contienen la información; las proteínas son las ejecutoras de dicha información y, entre ellos, el ARN actúa como intermediario. A pesar de que ya en los albores de esta era de avances moleculares se conocía que existían diversos tipos de ARN y que parecían tener más propiedades de las esperadas, en general y para facilitar la comprensión de los procesos celulares se mantuvo esta jerarquía de funciones casi intocable. Pero la ciencia avanza inexorablemente y poco le importan nuestras reminiscencias cerebrales como homínidos; así que, poco a poco, las evidencias y ejemplos acumulados a favor de un mayor dinamismo para todas estas moléculas, y una creciente difuminación de las barreras que delimitaban los roles de unas y otras, han ido conformando un panorama tan complejo como el que estamos intentando desentrañar explicando lo que llamamos epigenética. De nuevo, hay que insistir en no obsesionarnos con delimitar las definiciones, sino explicar los procesos e ilustrarlos con ejemplos para entender bien de qué estamos hablando. Luego ya nos preocuparemos de las etiquetas, que al fin y al cabo seguirán cambiando con los años.

Toda esta introducción sirve para sacar a relucir el creciente protagonismo de los ácidos ribonucleicos como participantes activos de la determinación del destino celular. El ácido ribonucleico es químicamente parecidísimo al ADN, con la importante diferencia estructural de estar formado por una cadena simple, en lugar de una doble hélice formada por dos cadenas enfrentadas. Un equipo de proteínas recorre el manual de instrucciones que es el ADN, encuentra los marcapáginas que delimitan una instrucción necesaria y lo primero que hace es copiar esa instrucción de una forma sencilla; como una especie de resumen, un diagrama que otro trabajador pueda leer rápidamente y ponerse manos a la obra para construir la pieza descrita por la instrucción original. Esto es lo que se conoce como *transcripción*: el ADN es

copiado a ARN y otro tipo de maquinaria *traduce* finalmente el ARN a una secuencia de aminoácidos, que forma una proteína. La copia de la instrucción se llama *transcrito*. En la visión clásica con la que empezábamos el capítulo se asumía que cada transcrito era producto de la traducción de un único gen y, por tanto, tenía un equivalente unívoco y concreto en una única proteína. En los tiempos del “dogma de la biología molecular”, esto se expresó como la regla de “un gen = una proteína”.

Pues bien, nuestra primera sorpresa es que esto no siempre es así: existe una serie de moléculas de ARN obtenidas a partir de secuencias contenidas en el genoma, pero que nunca se traducen a proteínas. Entonces, ¿para qué están ahí? Pues la sorpresa es aún mayor cuando encontramos que el ARN, pese a sus similitudes con el ADN, muestra un dinamismo mayor en cuanto a sus posibilidades químicas. Según los nucleótidos que lo compongan, el ARN puede llegar incluso a catalizar reacciones químicas, una función que solo se relacionaba con las proteínas. Antes de liarnos demasiado, hagamos otro breve inciso para explicar esto.

Cuando decimos que una proteína “hace” cualquier cosa, nos referimos a que pueden desde cortar en trozos el ADN hasta copiar toda una secuencia del mismo fidedignamente, pasando por transportar sustancias o convertir unas moléculas en otras. Lo que hacen las proteínas es facilitar que una reacción química tenga lugar; en el medio acuoso del interior de la célula, cada compartimento contendrá unas moléculas concretas y un pH determinado. En dichas condiciones, la conversión de una molécula en otra, la división de esta en dos moléculas distintas o la fusión de varias moléculas en una estructura mayor pueden tener lugar; pero si en las cercanías aparece una proteína que acerca los participantes de la reacción o aporta un grupo químico concreto o cambia el pH del entorno (por citar algunos ejemplos muy generales), entonces la reacción tiene lugar de forma

más rápida y precisa. Las proteínas aportan especificidad, rapidez y precisión en el tiempo y el espacio para que lo que tenga que pasar en la célula pase. De ahí la importancia de la secuencia química de cada proteína, los aminoácidos que la forman, pues ellos la dotan de estas capacidades. Cuando una proteína tiene esta capacidad “facilitadora” de reacciones, se llama *enzima*, lo que, en términos generales y no eminentemente biológicos, se conoce como *catalizadores* de reacciones químicas.

Terminado el inciso, pensemos ahora en los ARN como unos primos hermanos de las proteínas, formados por unidades que llamamos nucleótidos en lugar de aminoácidos; mucho menos variados químicamente, pero también con cierta capacidad para potenciar o reducir las posibilidades de que ciertas reacciones tengan lugar, dando pie a que muchos tipos de ARN sean clasificados como *ribozimas*. De hecho, cada vez se sostiene con mayor firmeza la hipótesis de que las primeras moléculas que propiciaron la aparición de la vida sobre nuestro planeta fuesen ácidos nucleicos, lo que se conoce como “hipótesis del mundo de ARN”. Otro tipo de ARN, a diferencia del que constituye las copias de los genes en forma de transcritos —el llamado *ARN mensajero*—, interacciona con ciertas proteínas para formar la estructura macromolecular conocida como *ribosomas*, encargados de leer los ARN mensajeros y ensamblar los aminoácidos que formarán las proteínas. En los ribosomas, el ARN de tipo *ribosomal* (nombre poco original, pero muy explicativo) es crítico para que el ensamblaje entre un aminoácido y el siguiente se forme construyendo una cadena ordenada y no un amasijo de moléculas sin ton ni son. Finalmente, en este proceso de traducción de la información genética desde el ADN hasta las proteínas, un tercer tipo de ARN llamado *de transferencia* adquiere una estructura tridimensional característica que le permite asociarse a un único aminoácido, por un extremo, y a la cadena de ARN

mensajero por el otro (al estar formados por nucleótidos que pueden “pegarse” para formar dobles cadenas, la cadena sencilla de ARN tiene gran versatilidad de interacción con otras cadenas similares). Sirven así de eslabón entre un lenguaje y el otro y encajan en la estructura ribosomal presentando el aminoácido que toca, y no otro, según lo que “leen” en el ARN mensajero (retomando nuestra analogía, el mensajero es la copia-resumen del manual para construir una proteína). Los ribosomas son máquinas ciegas de ensamblaje, por lo que los ARN de transferencia constituyen la herramienta necesaria para que todo encaje en su sitio, según el patrón resumido en la copia del gen. Quien se atreva ahora a negar las capacidades de los ARN y su dinámico papel en la transmisión de la información genética, es que no ha entendido nada (en cuyo caso recomiendo respirar hondo y volver a leer desde el principio del capítulo). Y para los que se pregunten qué más puede hacer un ARN, si es que hace algo, recomiendo seguir leyendo.

La existencia de los distintos ARN se conocía desde los años sesenta del siglo XX, aunque hasta los ochenta no se obtuvieron pruebas de la existencia de auténticos ribozimas. Desde entonces, lo interesante es que se ha ido descubriendo otro gran grupo de ácidos nucleicos de tipo ARN que no encajan en todo este esquema de cosas (que en su día era bastante sencillo). Se trata de los ARN *no codificantes*, copias de regiones del genoma en forma de ADN, pero que no se traducen para dar lugar a una proteína. Según esta definición, el ARN de transferencia o el ribosomal pueden considerarse no codificantes, pero la cosa va más allá. Otros ARN no codificantes, lejos de promover la traducción de genes a proteínas, la inhiben. Y lo hacen a través de un mecanismo tan sencillo y obvio que es muy fácil de explicar: la secuencia de nucleótidos que forma estos ARN de cadena sencilla es capaz de asociarse formando una doble cadena (como sucede en el ADN de forma natural o espontánea) con una

secuencia complementaria. Es como si llevaran un localizador, un imán que los atrajese hacia un lugar determinado del genoma, solo que esa unión desencadena (esta vez sí, de manera compleja y mediando otros tantos intermediarios) el impedimento para la transcripción y traducción de la secuencia génica.

Uno de los ejemplos más impactantes de esta capacidad de los ARN para alterar la expresión de otros genes es lo que ocurre con la inactivación del cromosoma X en las hembras de mamíferos. Como comentábamos en el capítulo 2, los humanos tenemos los cromosomas agrupados por parejas de copias casi idénticas; los genes están repetidos, aunque cada copia pueda presentar ligeras diferencias. En términos muy simplistas, tendremos dos veces la cantidad de proteínas que un único cromosoma de cada pareja pueda producir. Por tanto, ¿qué ocurre con los cromosomas sexuales? Si las hembras tienen dos cromosomas X y los machos solo uno (la pareja del X en los machos es un cromosoma Y, mucho más pequeño y que contiene algunos genes que marcan las diferencias entre machos y hembras), ¿tendrán el doble de proteínas cuya información se almacena en el cromosoma X? En parte, sí, por eso la evolución ha resultado en un mecanismo que sencillamente inactiva todos esos genes que estarían en doble dosis en todas y cada una de las células de las hembras respecto a sus equivalentes en los machos. Así de sencillo. Aunque si nos extendiéramos en los detalles ocuparíamos un capítulo entero, nos limitaremos a mencionar que el responsable de que se eliminen todas estas copias extra de un amplio abanico de genes es precisamente un ARN no codificante, producido a partir de la expresión de un gen que solo se activa en las hembras y que da lugar a una cadena de ARN larguísima y con la capacidad de asociarse a partes concretas de uno de los dos cromosomas X. Este recubrimiento del cromosoma impide el acceso a las cuadrillas de trabajadores encargadas de abrir el manual de

instrucciones, pasar sus páginas y, por supuesto, crear ninguna herramienta a partir de él. A todo esto lo podemos llamar a estas alturas por su nombre: el ARN no codificante impide el acceso a la maquinaria de transcripción y traducción, formada por complejos macromoleculares de proteínas y ARN, inhibiendo así la expresión génica.

Este mecanismo de *compensación de dosis* es un ejemplo algo extremo de cómo la presencia de un ARN no codificante puede afectar a la expresión génica. Pero a nivel mucho más sutil existe toda una serie de familias de ARN no codificantes. Generalmente, clasificados según su longitud, como es el caso de los ARN no codificantes largos o lncRNA, según sus siglas en inglés (*Long non-coding RNA*) (a este tipo pertenece el gen *Xist*, responsable del silenciamiento del cromosoma X) o el de los muy famosos (y pequeños) microARN, que discutiremos en profundidad en los últimos capítulos. A veces, también se clasifican según su localización, como es el caso de los ARN pequeños nucleolares o snoRNA, también por sus siglas en inglés (*Small nucleolar RNAs*). El mecanismo de acción más estudiado hoy día es el de los microARN, que, al ser expresados, tienen la capacidad de asociarse por un lado a una maquinaria proteica concreta y, por otro, a un ARN mensajero específico. Recordemos que el ARN mensajero es de cadena sencilla y la unión del ARN no codificante forma una estructura en doble cadena que es reconocida por la maquinaria proteica que lo acompaña. Este complejo ribonucleoproteico —conocido como complejo de silenciamiento inducido por ARN, RISC, por sus siglas en inglés— presenta actividad nucleasa, es decir, capaz de romper en trozos los ácidos nucleicos, con lo que se produce o bien la destrucción directa del mensajero al ser cortado en trozos o bien se consigue su desestabilización al degradar las secciones de cadena que tienen la función, precisamente, de mantenerlo estable y entero hasta que la maquinaria de traducción produzca



proteínas a partir de él. Este fenómeno de destrucción específica de la copia de un gen, evitando que se produzca la proteína cuyas instrucciones contiene, se llama *silenciamiento génico mediado por ARN*. Se trata de un tipo de regulación génica como puede ser la llevada a cabo por los factores de transcripción. En aquel caso, se impedía el principio de todo el proceso sin que llegase a aparecer el mensajero, pero en esta ocasión la estrategia es diferente: el gen se copia a su versión resumida en forma de ARN, pero si dicha copia es destruida, jamás existirá la proteína. Algo parecido a lo que pretendían las máquinas de la película *Terminator* (James Cameron, 1984) al enviar atrás en el tiempo a un agente con la misión de eliminar a la madre del comandante de las fuerzas humanas (las cuales, en el futuro, constituyen la rebelión contra las máquinas). La diferencia es que, mientras que en cada película de la saga *Terminator* las máquinas envían puntualmente a sus agentes en el intento de eliminar a los precursores de quienes van a causar problemas en el futuro, los mecanismos de silenciamiento génico juegan en combinación con tantas otras formas de regular la expresión génica, de manera fisiológica y habitual. Lo más relevante es que los distintos niveles de regulación facilitan la plasticidad de la expresión de los genes en la célula y nos permite entender por qué el nivel final de manipulación de los genes que constituye la epigenética es clave para entender la capacidad de respuesta y de adaptación. Los genes pueden estar ahí, fijados por millones de años de evolución, pero su mera presencia no es determinante. Esa misma evolución ha generado cuadrillas de proteínas codificadas por el genoma y que a su vez lo controlan y regulan. Pero de forma vertiginosa, nuevas presiones selectivas han producido que aparezcan genes cuyo único producto son ácidos nucleicos con capacidad reguladora que pulen el manual de instrucciones, destruyen procesos de expresión génica ya comenzados o incluso enmascaran segmentos enteros de cromosomas. La

regulación de genes mediante ARN no codificante ha demostrado ser una herramienta crítica para que las células puedan retocar su repertorio de proteínas sin alterar no solo la secuencia del ADN, sino sin siquiera entorpecer los procesos de transcripción génica ya iniciados. Una forma de rectificar sobre la marcha los programas génicos. Por si esto fuera poco, y lo que de verdad confiere a estos ARN la etiqueta de mecanismo epigenético, su efecto no se limita a modificar el catálogo de proteínas de la misma célula en que son producidos: algunos de estos ARN no codificantes de pequeño tamaño son introducidos en vesículas de transporte, lanzados al exterior y transportados de este modo hasta otras células, incluso tejidos y órganos distantes. La célula receptora se encontrará, por tanto, con una cuadrilla de modificadores de su expresión génica, un escuadrón de *Terminators* programados para cambiar su plantilla de trabajadores, llevando la reprogramación génica a una escala que escapa al control de la propia célula. Que este tipo de modificación se encuentra “por encima” del manual de instrucciones de cada célula es evidente, y el poder de estas herramientas para cambiar el destino celular se manifiesta en su máxima expresión. La moderna biotecnología ha descubierto en este tipo de ARN y su capacidad para introducirse en las células, e incluso viajar a través del torrente sanguíneo, un potencial biomédico de capital importancia. La utilidad de los ARN de pequeño tamaño, como biomarcadores con capacidad diagnóstica o como herramienta de terapia génica, abre las puertas a una serie de ventajas que apenas estamos empezando a vislumbrar.

## La importancia de un buen ambiente

A lo largo de tres capítulos hemos ido desgranando meticulosamente qué es lo que hace a un organismo ser como es en función de lo que hace que sus células sean como son (bonito galimatías). Hemos definido el papel de la información genética y hemos presentado los mecanismos de regulación que permiten a dicha información adquirir su enorme potencial. Entre ellos, hemos delimitado los que actualmente se consideran parte de la disciplina conocida como epigenética. Si algo ha quedado claro es que la epigenética tiene mucho que decir en cuanto a la forma en que el ambiente en que se mueve una célula afecta a la expresión de sus genes: ya va siendo hora de subir de nivel y preguntarnos cómo se traslada este tipo de efectos a un organismo completo. Algunos ejemplos muy interesantes y bien documentados de regulación epigenética en respuesta al ambiente se han hallado estudiando las plantas, especialmente la forma en que se regula la producción de semillas y los precisos mecanismos durante la germinación, en respuesta a condiciones ambientales adversas o, por el contrario, beneficiosas. Por razones de espacio, y por falta de experiencia en el campo del que suscribe, pasaremos

directamente a explicar algunos ejemplos en el reino animal; aunque, por supuesto, en la bibliografía recomendada pude encontrarse alguna referencia al respecto.

## **Dinosaurios que cambian de sexo**

Uno de los momentos más recordados de la película *Parque Jurásico* (*Jurassic Park*, Steven Spielberg, 1994) tiene lugar cuando los protagonistas descubren que los dinosaurios del parque se están reproduciendo. Algo que no sería especialmente llamativo si no fuera por el hecho de que todos los dinosaurios clonados por los genetistas del parque son hembras. “La vida se abre camino”, exclama el doctor Alan Grant mientras sostiene entre sus manos la cáscara rota de un huevo. La explicación que se da en la película (y en la novela homónima de Michael Crichton en que se basa) es que los expertos en genética del parque, ante la imposibilidad de obtener un genoma completo de dinosaurio a partir de las escasas muestras de sangre recuperadas de mosquitos atrapados en ámbar en la era jurásica, “rellenaron” los huecos con porciones de ADN de familiares cercanos, como reptiles y anfibios (hoy sabemos que lo más riguroso hubiese sido utilizar ADN de aves, pero esa es otra cuestión). La mala suerte consistió en no haber reparado en que, entre las especies usadas como reservorio de genes para “parchear” el genoma de los dinosaurios, existían algunas capaces de cambiar de sexo espontáneamente en condiciones en que la proporción de machos y hembras de una población se ve alterada. Efectivamente, esto se da en la naturaleza: especies de peces y reptiles que comienzan siendo hermafroditas (es decir, presentan gónadas tanto potencialmente masculinas como femeninas) y terminan definiéndose como machos o hembras en función de las condiciones ambientales. Estas condiciones pueden ser una desproporción entre la cantidad de machos o hembras o

la temperatura del agua, por ejemplo. Puede parecer muy impresionante, pero en realidad la determinación sexual consiste en un juego de hormonas muy preciso; todos nosotros somos potencialmente hembras o machos durante las primeras etapas de nuestro desarrollo embrionario, hasta que la información contenida en nuestros genes provoca que una u otra hormona (andrógenos frente a estrógenos o viceversa) se imponga. La presencia de una hormona es uno de esos factores ambientales que hacen que una célula active un programa génico particular, definiendo su destino.

¿Estamos ante un caso de epigenética? Bueno, aquí entramos en la dificultad de establecer definiciones rotundas. Podría decirse que consideramos la determinación del sexo en humanos algo eminentemente genético, puesto que el tener un cromosoma X y otro Y, o dos pares de cromosomas X, es lo que define las dosis de andrógenos y estrógenos, además de otra serie de componentes moleculares que definen nuestra sexualidad (obviando los condicionantes psicológicos o sociales que puedan posteriormente variarla, aquí nos limitaremos a la genética). Una batería de genes se encargará de activar procesos masculinizantes o feminizantes al tiempo que otros inactivan los procesos opuestos. Pero en las especies en las que el ambiente (siendo la temperatura el factor más estudiado en cuanto a determinar la sexualidad de muchas especies de peces y reptiles) es el que provoca la preponderancia de una hormona frente a otra, podríamos decir con bastante tranquilidad que nos hallamos ante un fenómeno dirigido en gran parte por un componente epigenético. De hecho, se ha llegado a distinguir entre mecanismos de determinación sexual genotípica (GSD, según las siglas en inglés, *genotypic sex determination*) o ambiental (*environmental sex determination*, ESD). Dentro de esta última categoría encontramos organismos pertenecientes a muy diversos grupos evolutivos, desde plantas hasta los mencionados anfibios, peces y reptiles; en todos ellos se ha

demostrado la relevancia de fenómenos epigenéticos pertenecientes a los tres tipos que hemos definido: metilación del ADN, variantes y modificaciones postraduccionales de histonas y ARN no codificantes (recordemos el ejemplo del gen *Xist* y su implicación en la regulación de la dosis génica divergente entre machos y hembras). Nos centraremos en unos pocos ejemplos que ilustren las posibilidades que plantea nuestra curiosa introducción con dinosaurios.

Durante muchos años se conocía este efecto de la temperatura sobre la proporción entre hembras y machos en algunas especies, pero seguía siendo un misterio cómo un factor ambiental podía llegar a imponerse sobre los planes predispuestos en el genoma de un individuo. Según nuestro conocimiento de la biología molecular y celular aumenta, cada vez somos más capaces de imaginar las posibilidades de interacción entre ambiente y genes; si recordamos cómo empezamos este libro, debemos simplificar para reducir el problema a una cuestión de moléculas, piezas pequeñas que pueden desencadenar efectos muy grandes. A este nivel, la cuestión que estamos abordando se reduce a que la estructura química de andrógenos y estrógenos es tremendamente similar (ambas moléculas derivan de una serie de modificaciones de otra molécula muy conocida para el lector, nada menos que el colesterol; en la naturaleza, a menudo todo deriva de algo ya existente). Una proteína, con actividad enzimática llamada *aromatasa* es capaz de catalizar, es decir, favorecer, la conversión de andrógenos en estrógenos. Podríamos pensar que la temperatura es un factor importante para la actividad de las proteínas, y efectivamente lo es; pero si el caso de la determinación del sexo fuese algo tan simple, con cada fluctuación de temperatura la aromatasa codificada por el genoma de una hembra estaría continuamente variando su actividad y la proporción entre sexos sería casi aleatoria. Por lo tanto, es de esperar que haya otro factor encargado de afectar de una forma drástica la

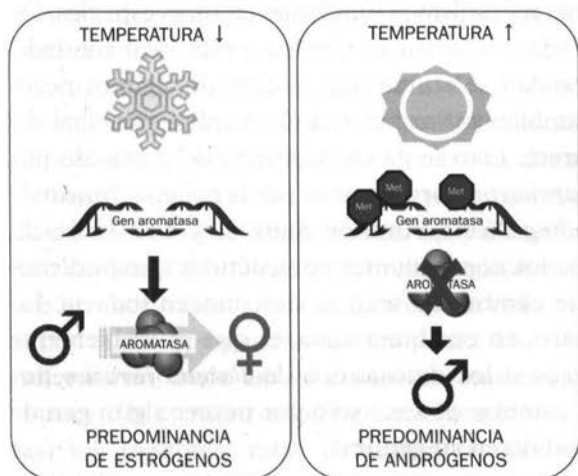
actividad de la aromatasas, cerrando la puerta a la posibilidad de que los estrógenos aumenten su frecuencia frente a los andrógenos. La respuesta a este enigma fue respondida hace muy poco tiempo por un grupo de investigadores españoles en el CSIC, que sometieron larvas de lubina genéticamente programadas para ser hembras a temperaturas elevadas para observar el efecto sobre la actividad de la aromatasas. Pero la clave del estudio fue que los investigadores fueron más allá de la proteína y, podría decirse, más allá de los genes: estudiaron el promotor del gen que contiene las instrucciones para la aromatasas. El promotor es la región reguladora donde la cuadrilla de "intérpretes" que leen y copian la información genética, como primer paso para construir proteínas basadas en sus instrucciones, debe unirse. Es la línea de salida para comenzar la construcción en serie de aromatasas. Y lo que observaron fue que dicha línea de salida se veía significativamente alterada en condiciones de temperaturas elevadas. La región del ADN estaba metilada, es decir, marcada para silenciarse. El manual de instrucciones se cierra, la aromatasas no se construye y, por tanto, los niveles de andrógenos se imponen a los de estrógenos. La consecuencia: atrofia de órganos femeninos; desarrollo de gónadas masculinas y, por tanto, generación de un animal macho. El ambiente se impone al gen y el mecanismo afecta la instrucción copiada en el ADN pero sin cambiar una sola letra de lo escrito; nos encontramos, pues, ante un caso clarísimo de epigenética.

Este ejemplo nos sirve para introducir sutilmente una de las cuestiones más controvertidas de esta rama de la genética: ¿significa entonces que el ambiente es capaz de alterar el curso de la evolución de las especies? Aunque hoy día muchos científicos apoyan esta idea, con los datos de que disponemos es una afirmación bastante peregrina; al fin y al cabo, el genoma del pez sigue siendo el de una hembra. La selección natural actúa sobre las variantes génicas de los organismos, independientemente de su estado de metilación, así que

si bien el ambiente, por medio de procesos epigenéticos, puede modificar sustancialmente las características de un individuo, es difícil que este efecto sea transmitido a su descendencia y, de ser así, es incluso cuestionable que dicho efecto perdure. Hemos dicho que los patrones de metilación pueden perpetuarse al menos en una generación de los descendientes (veremos más ejemplos en pocas páginas), pero no se ha demostrado que dicho cambio pueda perdurar tanto como para denotar un efecto evolutivo. Recordemos que las marcas epigenéticas son duraderas, pero al mismo tiempo no dejan de ser reversibles. Efectivamente, el tema es complejo y por ahora nos quedaremos satisfechos con haber entendido cómo el lugar en el que naces puede condicionar el funcionamiento de tus genes. Al menos, si eres un pez.

FIGURA 5

En condiciones normales, el gen de la aromatasa está activo y produce la proteína que interconvierte andrógenos en estrógenos, promoviendo el desarrollo de gónadas femeninas (izquierda); la subida de la temperatura produce metilación del gen, la consiguiente inactivación y, por tanto, una predominancia de andrógenos que no se convierten en estrógenos, produciendo la atrofia de gónadas femeninas y favoreciendo el desarrollo de las masculinas.





Puede que esta última frase suene un poco a broma, pero resume a la perfección la cautela con la que hay que tomar cualquier resultado al trabajar con experimentos científicos. El que haya muchas especies de peces, reptiles y anfibios (como las ranas comunes, sin ir más lejos) que puedan cambiar de sexo espontáneamente en función de determinantes ambientales es algo facilitado por el hecho de que son organismos en mayor o menor grado hermafroditas, en los que la determinación sexual no implica diferentes juegos de cromosomas y, por tanto, algunos genes que solo se expresan en machos o hembras. Sin duda, es interesante conocer que el proceso de marcaje epigenético sirve como puente entre la temperatura y el silenciamiento de un gen concreto que desencadena la interconversión de sexos en la lubina; y no sería descabellado pensar que mecanismos muy similares se darán en especies evolutivamente cercanas, o incluso en otras más alejadas (la naturaleza termina por llegar a destinos parecidos pese a partir de diferentes caminos). De ahí a inferir que toda influencia externa a los individuos, representada por sus parejas, congéneres o incluso depredadores se lleve a cabo por mecanismos epigenéticos hay un trecho. Y, desde luego, responder a esta cuestión no contesta la pregunta de hasta qué punto estos mecanismos funcionan en otras especies. De modo que la idea de Michael Crichton está bien fundada, aunque en realidad se acerca más al caso de algunos peces macho que cambian su sexo cuando la hembra principal del grupo desaparece. Esto se da en la especie del conocido pez payaso, *Amphiprion ocellaris*, famoso por la película *Buscando a Nemo* (*Finding Nemo*, Andrew Stanton y Lee Unkrich, 2003), aunque los componentes epigenéticos que pudieran mediar en este cambio de sexo se desconocen todavía. Lo que sí está claro, en cualquier caso, es que probablemente nunca sabremos si los dinosaurios de *Parque Jurásico* podrían llegar a cambiar de sexo solo por poseer algún gen de batracio escondido en su genoma.

- El tema del sexo de los dinosaurios puede revestir un gran interés para mucha gente, pero seguro que a los lectores de este libro les gustaría más averiguar si en los seres humanos también se da esta interesante influencia mutua entre genética y ambiente, mediada por cambios de carácter epigenético. Pronto satisfaremos su curiosidad, pero, antes de llegar a ellos, visitaremos a unos vertebrados que nos resultan algo más familiares.

## Las ratas que no lamían a sus crías

Los ejemplos anteriores dan pie a pensar que la epigenética ofrece una buena explicación a ciertos fenómenos biológicos en los que la interacción entre genotipo y ambiente modulan drásticamente el fenotipo. Sin embargo, no hay que olvidar que estamos hablando de especies que, por muy vertebradas que sean, están filogenéticamente muy separadas de los seres humanos. Es obvio que los mamíferos no sufren cambios de sexo contrarios a lo que determinan sus cromosomas sexuales, en función de los incrementos de temperatura (las playas de Benidorm serían fuente de súbitos y desconcertantes transformismos entre los visitantes veraniegos). Pero conocemos otros ejemplos en los que las marcas epigenéticas sobre el genoma de un individuo pueden alterar las instrucciones que contiene, afectando de forma significativa no solo a su propia vida, sino a la de sus descendientes. La utilización de animales de laboratorio ha resultado crucial desde que la biología existe como tal; y el análisis de especies más cercanas al hombre proporciona pistas muy valiosas sobre los mecanismos que se han conservado evolutivamente y, por tanto, nos pueden afectar. Entre los vertebrados mamíferos, sin duda los veteranos en experimentos que han supuesto la primera etapa para analizar la fisiología humana son los roedores: ratas y ratones de laboratorio (*Rattus*

*norvegicus* y *Mus musculus*, respectivamente, son las especies más habituales). En el caso que nos ocupa, estos peludos pequeños han sido protagonistas de algunos experimentos que sugieren una vinculación entre mecanismos regulados epigenéticamente y respuestas ambientales transgeneracionales. Se trata de investigaciones en las que la epigenética se perfila como respuesta a algunos de los mayores enigmas que encierra nuestro sistema nervioso central, mediante mecanismos que enlazarían señales y estímulos externos con un efecto a largo plazo sobre las instrucciones contenidas en los genes. Desarrollemos un poco todo esto.

La disciplina que estudia el comportamiento animal, la etología, a menudo se ha encontrado con casos de transmisión de comportamientos tan sorprendentes como difíciles de explicar. Tradicionalmente, se asumía que la transmisión “cultural” de experiencias, es decir, la enseñanza y aprendizaje entre progenitores y sus crías, debía tener gran parte de responsabilidad en perpetuar los comportamientos; pero ya desde hace siglos la observación de animales criados en cautividad y la constatación de cómo los comportamientos ancestrales de una especie se mantenían generación tras generación parecía sugerir que debía haber algo más. El advenimiento de la genética supuso una posibilidad sencilla para explicar a grandes rasgos todos estos misterios: se trata de los genes. Ellos contienen la información, cualquiera que esta sea, necesaria para que el animal se comporte como corresponde a su especie. Pero, como hemos dicho, el determinismo genético ha ido encontrando ciertas trabas para explicarlo todo, puesto que las pruebas de que el ambiente influye notablemente en el desarrollo de las especies cada vez son mayores (como hemos visto más arriba con los anfibios, peces y reptiles). Experimentos realizados en los últimos años con especies de roedores de laboratorio han intentado definir mejor las barreras entre genética y ambiente (la influencia de la “educación” de los progenitores entraría en

esta categoría de estímulos ambientales), esperando hallar en la epigenética un puente entre ambos factores. En algunos casos, parece haberse hallado.

Uno de los ejemplos clásicos (dentro de lo relativamente joven que es la disciplina de la epigenética) es el de las ratas que no lamían a sus crías. La observación de que algunas ratas de laboratorio eran descuidadas con su progenie (en el mundo roedor, dar lametones a tus crías equivale a ser una madre cariñosa) movió a un grupo de investigadores a analizar en profundidad las consecuencias para las crías, descubriendo con sorpresa que la ausencia de lametazos se correlacionaba con alteraciones en la producción de hormonas relacionadas con el estrés. Este efecto se producía incluso en ratoncillos hijos de madres cariñosas cuando eran criados por “malas madres” adoptivas, demostrando que el componente es ambiental y no genético. Toda una revolución en su día, este estudio demostró que la ausencia de lametones, algo tan físico y externo, producía alteraciones moleculares permanentes en las crías, independientemente de su condicionamiento genético particular. Estas alteraciones tenían que ver con cambios en el manual de instrucciones, a nivel de marcaje y etiquetado: en concreto, en la metilación de genes que contienen la información para producir proteínas de respuesta al estrés. Volveremos sobre esto más adelante, primero repasemos otros ejemplos parecidos.

Entre los más sorprendentes y al mismo tiempo mejor respaldados se encuentran observaciones de que las condiciones de nutrición, no solo de las madres, sino de los padres antes siquiera de fecundar a las hembras, pueden afectar a la futura descendencia. Ratones macho de una camada con una dotación genética particular deberían engendrar descendencia con características parecidas; sin embargo, separar a miembros de esta camada y someterlos a condiciones de nutrición radicalmente distintas (ricas en proteínas o grasas, respectivamente) provocará que, tras juntarse con

hembras ajenas a estos condicionantes, engendren descendencia que presenta un metabolismo significativamente alterado. El resultado de este tipo de experimentos demuestra de forma bastante consistente que los padres sometidos a dietas grasas producen una descendencia que tiende a presentar alteraciones en el páncreas. De modo similar, otros estudios sugieren que la desnutrición de los padres provoca progenie que tiende a desarrollar un metabolismo hipercalórico. ¿Por qué resultan sorprendentes estos estudios? Primero, porque el componente genético no puede ser obviado: la tendencia a sufrir obesidad o diabetes viene condicionada por los genes. Cada uno de nuestros manuales de instrucciones da lugar a que se construyan herramientas necesarias para lidiar con los alimentos y convertirlos en energía. Si nuestras herramientas son más o menos eficientes para quemar grasas, o para acumularlas, es debido a sutiles variaciones en las piezas que las componen, a raíz de diferencias específicas en las instrucciones contenidas en los genes. Los padres transmiten las instrucciones a su descendencia y estas son, en principio, inmutables: entonces, ¿por qué padres delgados engendran hijos obesos (simplificando burdamente todo lo expuesto), solo por haber estado sometidos a condiciones de desnutrición? Pensando evolutivamente, esto puede tener sentido, puesto que podría ser una estrategia para que la descendencia de un progenitor que vive en un entorno con pocos recursos se prepare para obtener más energía a partir de la escasez de nutrientes (las grasas son más energéticas que los azúcares). Si el entorno se vuelve de repente muy productivo, las crías engordan rápidamente y desarrollan problemas asociados a la obesidad. Bien, esta puede ser una explicación, pero ¿cómo se produce? Ahí es donde la epigenética nos da la clave: aunque los genes se hayan transmitido sin mutar espontáneamente (las condiciones de laboratorio permiten eliminar esta posibilidad, sobre todo al replicar el experimento numerosas veces

y con ratones distintos), puede haberse alterado el patrón de marcas y etiquetas que regulan su funcionamiento. Las piezas de las herramientas pueden ser las mismas, pero las regiones reguladoras estar reprogramadas para aumentar o disminuir su producción. En efecto, en estos casos se ha observado algo parecido a lo encontrado en el gen de la aromataza en la lubina: hay regiones con patrones de metilación significativamente alterados en estos ratones con metabolismos contrarios a lo esperado según su genoma original. Mismo manual, anotaciones distintas, un resultado final diferente.

La mayor incógnita en torno a estos experimentos, por muy llamativos y rotundos que sean sus resultados, tiene que ver con el enlace entre el estímulo y el efecto a nivel molecular: qué cadena específica de reacciones tiene lugar en el ratón “padre” para que la ausencia de nutrientes o la riqueza en un tipo frente a otro produzca un cambio en el patrón de marcaje genómico en sus células germinales, tan duradero como para resistir el proceso de fecundación a la hembra y todos los fenómenos de reprogramación epigenética que se dan durante el desarrollo. Recordemos que el patrón epigenético es clave para producir los diferentes linajes celulares que darán pie a un organismo completo, por lo que las células troncales embrionarias deben, de algún modo, “reiniciar” y colocar en su sitio todas las marcas para asegurarse de que cada célula tenga el equipamiento de genes activo necesario y de que cada gen tenga el nivel de actividad adecuado para el linaje que se ha de determinar. Cómo, después de este reinicio y refinamiento de las marcas, se “recuerda” que los genes responsables del metabolismo energético deben mantenerse alterados por las condiciones ambientales concretas que vivió el padre sigue siendo un misterio.

Pero si estos casos de crías condicionadas por las dietas o el cariño de sus padres resultan sorprendentes, el último

ejemplo que veremos a continuación es fascinante. En este caso, los investigadores sometieron a los roedores a un estímulo condicionado de forma totalmente artificial: provocaron miedo hacia un olor determinando, usando la famosa técnica de condicionamiento que hicieron famosa Pávlov y sus perros: provocando descargas eléctricas ante la presencia de dicho olor. Obviamente, esto no gusta a los ratones, les provoca miedo y ansiedad. Y, eso mismo le ocurría a sus crías al percibir dicho olor, aun no habiendo recibido jamás en su vida una descarga asociada a este estímulo. En este caso, podría pensarse que las "enseñanzas" de los padres son la respuesta. De algún modo, transmitieron a sus hijos el peligro asociado al olor. Sin embargo, los investigadores intercambiaron crías con padres y madres de alquiler e incluso llegaron a fecundar *in vitro* a las hembras para eliminar totalmente la influencia paterna. Y, aun así, el efecto se mantenía. ¿Miedo transmitido por marcas epigenéticas? Al parecer, eso sugieren los primeros análisis: los patrones de metilación en estos ratones también aparecen alterados, y específicamente, en torno a regiones génicas en células neuronales de los ganglios olfatorios. De nuevo, el reto consiste en descubrir si, efectivamente, esas diferentes señalizaciones en las páginas del manual de instrucciones pueden determinar comportamientos tan complejos y, en especial, desentrañar el camino que va desde el estímulo hasta la cadena de mando que consigue transmitir la orden a las propias células germinales y que esta se mantenga tras todo un proceso de fecundación y desarrollo. Son tantos los interrogantes que muchos científicos todavía dudan de que estos experimentos supongan la clave para entender la relación entre ambiente, genotipo y fenotipo, pero, indudablemente, apuntan en direcciones muy interesantes. No debemos olvidar que hemos presentado más de un mecanismo por el cual los genes pueden ver alterada su información sin necesidad de cambiar de

forma sustancial; además de las metilaciones, la reorganización y marcaje de las histonas tienen un papel clave en la regulación génica, como veremos más adelante. Por último, el papel de los ARN no codificantes, capaces de alterar la expresión de genes no solo en la célula en que son producidos sino incluso en regiones distantes a través de la circulación sanguínea, empieza a desvelar posibilidades abrumadoras. ¿Acaso son estos sigilosos *Terminators* capaces de producirse en células nerviosas que reciben un estímulo externo y viajar hasta las gónadas, donde marcarán para siempre el manual de instrucciones que se transmitirá a la descendencia? No es algo descabellado de pensar; hasta el momento, solo sabemos que la epigenética es clave en el marcaje de los genomas durante las primeras fases del desarrollo. Definir de manera rotunda hasta qué punto dicho marcaje viene influido por el entorno del progenitor todavía está por llegar.

Si bien estos datos abren la puerta a posibilidades fascinantes en cuanto a interacción ambiente-genotipo, de nuevo hay que recordar que no todos los resultados obtenidos en ratas y ratones se han reproducido luego en humanos. O, sencillamente, son imposibles de replicar. Extrapolar las conclusiones que arrojan estos estudios a lo que podría ocurrir en el *Homo sapiens* es un acto muy osado y carente de rigor que, no obstante, se sigue repitiendo a menudo incluso por los propios científicos que achacan más valor o alcance a sus resultados que el que meramente representan los datos. ¿Significa esto que no se ha observado que el ambiente afecte a la expresión génica de las personas de forma significativa? ¿Nunca se ha comprobado que las modificaciones del genoma en forma de marcas, señales, etiquetas de “prohibido leer” afecten a linajes celulares incluso en los descendientes de los afectados? Nada más lejos de la realidad; el estudio de las patologías humanas a nivel genético ha demostrado que existen



numerosos ejemplos en los que condicionantes externos alteran la forma en que se lee el manual de instrucciones, pero no las palabras que contiene. Ofreceremos abundantes ejemplos de esto en el siguiente capítulo, pero primero conviene introducir un par de vistosos casos que ofrecen una visión general de cómo la epigenética se encuentra presente en la fisiología humana.

## **Hambre, pena y el genoma humano**

Para ser rigurosos, hay que señalar que algunos de estos vistosos experimentos diseñados en ratones no surgieron de la nada, de la simple imaginación de los investigadores; los efectos de los hábitos de vida sobre la descendencia ha sido un tema que ha preocupado desde hace mucho. Se conocen desde hace décadas ejemplos en los que la situación vivida por determinados grupos de personas redundó en generaciones posteriores con alteraciones fisiológicas, y para estos casos se mira hacia la rama de la epigenética con esperanza de encontrar respuestas. De ahí que muchos experimentos de laboratorio hayan ido encaminándose a ensayar qué sucede cuando los roedores se encuentran en condiciones de estrés o hambruna. El caso paradigmático es el sufrido por los descendientes de las personas que sufrieron la hambruna de Holanda en 1944 como consecuencia de las fatalidades de la segunda guerra mundial, sumadas a un invierno especialmente crudo. Los hijos e hijas engendrados durante el conocido como “invierno del hambre” demostraron, en la edad adulta, ser especialmente proclives a padecer trastornos metabólicos relacionados con el desarrollo de diabetes, obesidad o enfermedades cardiovasculares. No fue hasta 2008 que se hallaron en descendientes de personas nacidas en estas condiciones, seis décadas después, cambios significativos en algunos genes tras compararlos con los de

parientes no expuestos a la hambruna. Los cambios no se hallaron en la secuencia de los genes, sino en los niveles de metilación. En concreto, alteraciones en las marcas de metilación del gen *IGF2*, de gran importancia durante el desarrollo embrionario y cuyo patrón de metilaciones se mantiene normalmente inalterado de una generación a la siguiente. En el caso de los sujetos del experimento, el patrón era significativamente divergente del esperado. De nuevo, hablamos del marcaje y señalización, las compuertas que regulan los niveles de fabricación de proteínas que intervienen en procesos metabólicos. Obviamente, es difícil realizar estos estudios en seres humanos, partiendo de la base de que es difícil establecer los individuos control adecuados —la variación genética entre individuos incluso muy cercanos familiarmente es relevante, como veremos al final de este capítulo— además de que unos resultados robustos requieren de un muy elevado número de sujetos de experimentación. Por este motivo se recurre a los animales de laboratorio, en los que se puede establecer un fondo genético muy homogéneo que permita establecer si las diferencias obtenidas tras un experimento se pueden achacar exclusivamente a las diferencias en las condiciones de experimentación; además, estos experimentos pueden ser replicados gran número de veces, con muchos individuos y en distintos laboratorios. Actualmente, aún nos encontramos en esta fase de reproducir y aumentar de forma consistente la cantidad de datos que permitan afirmar, sin género de duda, que estos cambios en metilación de genes son resultado estricto de condiciones ambientales y cómo consiguen ser fijados y transmitidos a la siguiente generación (o incluso a más de una, como sugieren algunos autores).

Siguiendo esta línea de investigaciones en torno a personas cuyos progenitores sufrieron desdichas que pudiesen afectar a su prole, un trabajo aparecido durante la escritura de este libro presenta aberraciones en el estado de

metilación de genes relacionados con el estrés en descendientes de supervivientes de un campo de concentración nazi durante el Holocausto. Sin duda, una experiencia traumática como pocas, muy difícil de obviar. No obstante, debe tenerse en cuenta que en el propio planteamiento de este experimento puede existir un sesgo cognitivo (es decir, un condicionamiento previo de quien plantea el experimento) importante: se analizó el gen relacionado con el estrés en los individuos que “se sabía” que eran descendientes de los prisioneros del campo de concentración. Podría pensarse que encontrar alteraciones en el genoma de estos sujetos era cuestión de tiempo y de buscar lo suficiente, pero no hay forma de probar la relación causa-efecto entre la experiencia paterna y la aparición de las marcas epigenéticas. Por otro lado, es imposible obviar las significativas alteraciones epigenéticas que demuestra la comparación entre los sujetos del experimento y sujetos control (dicho sea de paso, el número de individuos estudiados, anormalmente bajo, se comparó con un número aún menor de individuos control); está claro que algo ha sido alterado y que ese algo redundaba en condiciones patológicas de estrés similares a las halladas de resultas de un trauma, pese a que los sujetos analizados no habían sufrido ninguno. El siguiente ejemplo va también en esta línea de razonamiento.

En ocasiones, los experimentos más fortuitos, surgidos de una continua y avispada observación, nos llevan a buscar entre los humanos fenómenos similares a los encontrados en roedores. El experimento de las ratas que no lamían a sus crías llevó a analizar si en individuos humanos se podía encontrar un paralelismo. Para ello, se estudiaron cerebros de personas que habían muerto por suicidio. Se buscaron alteraciones en regiones génicas similares a las que aparecían con patrones de metilación alterados en las crías de ratas que no lamían a sus crías. Efectivamente, las alteraciones eran significativas y, en un número importante de casos, se

correspondían con individuos que habían sufrido abusos durante la infancia. ¿Selló el comportamiento aberrante de sus padres el destino de estas personas marcando indeleblemente regiones de su cerebro que les impidieron llevar una vida normal? Es pronto para afirmarlo con rotundidad, pero no cabe duda de que prestar atención al efecto que los estímulos producen sobre el etiquetado y la regulación de los genes que modulan nuestra personalidad, temperamento y sentimientos reviste capital importancia para comprender mejor la compleja interacción entre el ambiente y nuestro cerebro.

En esta dirección apuntan otros estudios que aportan una visión algo alejada de los patrones de metilación y se centran en otros moduladores epigenéticos que ya hemos presentado. En un trabajo muy reciente, se ha propuesto que el recambio de histonas en poblaciones neuronales implicadas en el desarrollo de procesos cognitivos puede resultar crítico para promover la plasticidad que caracteriza este tipo de células. Recordemos que las histonas se encuentran unidas al ADN y el grado de compactación que producen afecta de manera radical a la expresión de los genes cercanos. Las histonas abren y cierran el acceso a capítulos enteros del manual de instrucciones, modulando el catálogo de herramientas de la neurona, que puede cambiar en determinado momento de su vida, otorgándole distinta capacidad de reacción frente a estímulos diversos. Estos investigadores han comprobado que, tanto en roedores como en humanos, el tipo de histona que enriquece estos complejos unidos al ADN varía con el paso del tiempo y que la presencia preponderante de un tipo específico de histona en la edad adulta es clave para mantener la plasticidad neuronal. Conviene señalar que las neuronas no tienen la capacidad regenerativa de otros tipos celulares: la clave de su potencial para desarrollar memorias, ideas y reacciones ante los estímulos radica en la capacidad de modular las conexiones que realizan

entre ellas. En este aspecto se ha observado que la capacidad para sustituir histonas “viejas” por nuevas histonas recién producidas, de un tipo específico y concreto, es crucial y, si se altera en roedores, produce fallos en la memoria y los procesos cognitivos. Como guinda, este “reciclaje” de histonas se potencia en los roedores cuando se les somete a estímulos que promueven el aprendizaje (lo que se conoce como técnicas de *enriquecimiento ambiental*, consistentes en añadir objetos nuevos en las jaulas que faciliten las habilidades exploratorias). Y solo se produce en las neuronas responsables de estos procesos, lo cual confirma la relación causa-efecto entre un componente ambiental y una modulación de la expresión génica, mediada en este caso por cambios en la estructura de la cromatina principalmente regulados por histonas específicas. Estudios como este aportan un panorama esperanzador y producen algo paradójico: por un lado, permiten comprender mejor cómo nuestro cerebro es capaz de desarrollar un potencial semejante y cómo hemos sido capaces de aprender a responder al ambiente que nos rodea con el éxito alcanzado como especie; por otro, muestran que la complejidad de nuestro sistema nervioso central, a nivel celular, genético y, obviamente, epigenético supera con creces lo imaginado en un principio. Que la realidad supera la ficción era algo que siempre hemos sabido, pero para los que nos dedicamos a estudiar estos procesos con la intención de desentrañar los mecanismos de la enfermedad y su posible cura, comprobar que apenas estamos describiendo unas gotas dentro de un gigantesco océano es al mismo tiempo estimulante y descorazonador. Al menos disponemos de algunos recursos que nos permiten avanzar en el estudio de las enfermedades humanas y su base epigenética sin necesidad de colocar personas en jaulas y desmenuzar sus cerebros; uno de los más curiosos —y afortunados— ases en la manga es el que comentaremos para cerrar el capítulo y meternos de

lleno en el siguiente, en el tema de las patologías humanas y su relación con la epigenética.

## Gemelos, pero no tan parecidos

Es bien sabido que los científicos son, antes que cerebrines o computadoras andantes, gente ingeniosa. Desde el momento en que la genética se consolidó como una ciencia de la que se esperaba que pudiera dar respuesta a la cuestión básica de “por qué somos como somos”, alguien se percató de que los casos de hermanos gemelos podían constituir en sí mismos un laboratorio de genética. Existe un tipo de hermanos gemelos, los llamados *monocigóticos*, que derivan de un mismo óvulo fecundado (el cigoto), dividido a continuación en dos cigotos idénticos. Por lo tanto, estamos ante individuos clónicos que comparten todas y cada una de las palabras que forman el manual de instrucciones de las células que lo pueblan. Una de las primeras preguntas que se hicieron los científicos ante la aparente dominancia de los genes escondidos en los cromosomas humanos sobre el fenotipo final fue: ¿son los genes los únicos responsables del desarrollo último de un individuo? ¿Hasta qué punto influye el ambiente? Y mucho antes de que se empezase a hablar de epigenética, ya hubo quien intuyó que los hermanos gemelos, idénticos en su genoma, podían dar perfecta cuenta de estas preguntas. Hay que mencionar que por muy gemelo monocigótico que uno sea, las cosas nunca son tan rotundas en biología; fenómenos como el *mosaicismo genético* producen interesantes variantes en la fisiología de los individuos que no entraremos a describir en detalle. No obstante, algunos trabajos realizados en cohortes de gemelos monocigóticos han ofrecido como resultado una colección de diferencias a nivel de modificaciones en el genoma de carácter epigenético, principalmente divergencia en los patrones de

metilación, que podrían deberse a las diferencias en el entorno y el modo de vida de los individuos. El grupo del investigador Manel Esteller es un referente internacional en el estudio de las diferencias entre los patrones de metilación de células tumorales respecto a células sanas; gran parte de estos estudios han sido posibles gracias al uso de muestras procedentes de gemelos. El cáncer es una enfermedad, como veremos en el siguiente capítulo, con un gran componente ambiental: en algunas familias se transmite una serie de variantes genéticas que confieren susceptibilidad a desarrollar un tipo de cáncer. Algunos miembros de dichas familias sufrirán la enfermedad, mientras otros jamás lo harán. En estos casos, el factor ambiental es difícil de discernir, puesto que las variaciones genéticas entre los parientes pueden ser significativas; pero si se da el caso de gemelos monocigóticos, no hay tal variante. Ambos individuos tienen exactamente los mismos genes y si uno de ellos desarrolla el cáncer mientras el otro permanece sano, la única posibilidad es que algo haya afectado a la forma en que los genes se expresan. Un factor ambiental que se ha establecido como importante causante de mutaciones genéticas que pueden causar cáncer es el hábito de fumar; pero en los últimos años se ha visto que puede, además, influir en los patrones de metilación genómicos. Con consecuencias poco beneficiosas, dicho sea de paso. Sobre la relación entre este tipo de alteraciones en el etiquetaje del manual de instrucciones celular y el desarrollo del cáncer u otras enfermedades hablaremos largo y tendido.

Es habitual también que los gemelos monocigóticos difieran en caracteres fenotípicos como el desarrollo de obesidad o diabetes, características asociadas a hábitos de vida y condicionantes nutricionales, pero que tienen un importante reflejo en el llamado *epigenoma*, es decir, el conjunto de marcas que “retocan” el manual de instrucciones. La posibilidad de que estos retoques afecten también a los

descendientes, como sugieren los experimentos y casos expuestos a lo largo de las secciones precedentes en este mismo capítulo, sigue abierta. Sin duda, para esclarecerla, los estudios con gemelos monocigóticos resultarán clave, pero hará falta esperar unas cuantas generaciones para poder corroborarla o descartarla por completo. Si algo tiene de bueno la ciencia, es que toda cuestión puede llegar a responderse con la suficiente experimentación y el apoyo de la tecnología, en constante avance; a menudo, el factor limitante es el tiempo. Resulta tranquilizador saber que, tarde o temprano, casi todos los misterios se acabarán resolviendo, aunque es bastante molesto el hecho de que probablemente no lleguemos a presenciarlo.



## La epigenética nos pone malos

Investigar los principios básicos por los que se rige la vida es el primer paso hacia la comprensión, y posible cura, de las enfermedades que nos amenazan como especie. De manera totalmente recíproca, el estudio de las condiciones patológicas y su comparación con lo que sucede en un individuo sano ha generado históricamente pistas y datos que desvelan los intrincados procesos fisiológicos subyacentes. La interconexión entre estas dos estrategias, y a menudo el abordaje de cuestiones biológicas teniendo en cuenta ambos frentes (situaciones normales y patológicas), es clave para el avance de la biomedicina. El advenimiento de la que podría llamarse “era de la genética” propició un cambio de paradigma en la metodología experimental de los grupos de investigación. La clave de esta revolución se podría resumir en que hemos conseguido leer al completo el manual de instrucciones que se utiliza para crear un ser humano a partir de una única célula original. El problema sigue siendo que muchas de esas instrucciones nos resultan incomprensibles: la epigenética supone una pieza más en la elaboración de un glosario que permita mejorar no solo nuestra lectura, sino la comprensión del genoma.

## Corregir después de leer

La investigación biomédica se ha basado, desde los inicios de la biología molecular, en relacionar situaciones patológicas con alteraciones en células, proteínas y genes. Tradicionalmente, se partía de una estrategia “de arriba abajo”, en la que una manifestación patológica se desgranaba hasta profundizar en los niveles moleculares y, finalmente, descubrir qué gen se encontraba alterado para producir la enfermedad en cuestión. Es decir, frente a un diagnóstico de los síntomas externos, se trazaba el camino hasta los órganos y tejidos afectados, se interrogaba a las células presentes en dichos tejidos y, finalmente, se podía llegar a concluir mediante análisis, a menudo indirectos y muy ingeniosos, qué volumen del manual de instrucciones contenía una errata. Pero entonces llegamos a un punto en que la tecnología permitió leer todos los volúmenes, directamente, sin necesidad de acotar; según la capacidad de procesamiento de información de nuestros ordenadores aumentaba, la posibilidad de leer un genoma completo y detectar alteraciones genéticas mediante comparación con un genoma “estándar” consensuado se fue tornando una realidad. Esta forma de abordar el problema, en oposición a la anterior, se denomina “de abajo arriba” y consiste en aislar el material genético a partir de células de un paciente y buscar cualquier anomalía genética; a continuación, se establecerán relaciones entre dicha anomalía y las manifestaciones externas de la enfermedad, que desvelarán los caminos alterados y permitirán corregirlos. Las técnicas que permiten “leer genomas” se llaman *técnicas de secuenciación*, mediante las que se puede averiguar la secuencia ordenada de nucleótidos que forman una molécula de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN. Si se elige un trozo de ADN concreto (por ejemplo, una zona específica de un cromosoma que se encuentra acortada o alargada respecto al mismo cromosoma en un individuo sano) y se secuencian, se

observará que hay un fragmento extra o ausente, incluso se podrá saber qué “letras” son las que faltan. Por otro lado, empiezan a ser factibles técnicas que se denominan de *secuenciación masiva*, mediante las cuales se pueden secuenciar a gran escala porciones enormes del genoma. Incluso se puede leer el componente completo de fragmentos del genoma que se traducirá a proteínas, lo que se conoce como *exoma*. ¿De dónde sale esta nueva palabra con el sufrido sufijo *-oma*? Sucinatamente: las regiones que contienen información para construir una proteína son discontinuas. Se llaman intrones y exones; durante la transcripción (copia del ADN en ARN, véase el capítulo 2) se eliminan los intrones y se pegan entre sí los exones, reconstruyendo el resumen de la página original del manual que permite que se construya la proteína. Es más fácil “leer” el resumen de un libro que el libro entero; el exoma nos da una imagen más concreta de las proteínas que se están produciendo en un determinado momento de la vida de una célula. Dado que algunos genes que sirven para construir ARN pero no proteínas se encuentran localizados precisamente en regiones intrónicas, esta información se pierde al secuenciar un exoma; pero bueno, cada técnica ofrece un tipo de información y es el conjunto de todas ellas lo que supone una estrategia tremendamente útil.

En realidad, no hemos llegado al punto en que esta capacidad de leer genomas y hallar erratas sea algo cotidiano, rápido e infalible (aunque confío en que es una mera cuestión de tiempo). En la actualidad, más bien utilizamos una mezcla de técnicas que se encuentran más cercanas a una u otra aproximación, más cercanas al “arriba” o al “abajo”. Cuanto mejor se conocen las consecuencias de la enfermedad y más en detalle se desgranar sus síntomas, más sencillo es acotar la lectura del genoma y, al mismo tiempo, cuanto más se analiza en profundidad la secuencia completa del genoma, aun en individuos sanos, más fácil será ir a buscar la parte concreta que podría estar relacionada con una

patología en cuestión. Por poner ejemplos más concretos: hay funciones biológicas claramente dependientes de una única proteína y, con suerte, de un único gen (aunque esto no es en absoluto habitual, lamentablemente). Si una enfermedad se manifiesta como acumulación de un producto químico concreto, es fácil delimitar la búsqueda hacia las proteínas que producen dicho producto y, gracias a disponer de un buen esquema-resumen del manual de instrucciones, seleccionar las páginas correspondientes con el montaje de dicha proteína para hallar la errata que produce su mal funcionamiento o, directamente, su ausencia.

¿Cuál es el principal problema que encuentran los científicos pese a esta ventajosa capacidad de leer el genoma? Es fácil de entender: nuestra analogía de las “instrucciones” es un tanto optimista. Recordemos que en la naturaleza nadie explica nada, todo está automatizado. No leemos instrucciones, leemos una secuencia ordenada que corresponde a una secuencia de piezas. Hasta que no montemos esas piezas, no sabremos lo que tenemos entre manos. Es como si consiguiésemos montar todas las piezas de un juguete siguiendo un esquema mudo y finalmente obtuviésemos un extraño artilugio cuya función nos fuese desconocida, en lugar de un coche, una casa, un barco pirata o el batmóvil. De modo que si analizamos la secuencia del gen que contiene información para una enzima de un ruta bioquímica concreta, podemos relacionar con relativa sencillez la errata o alteración en la secuencia y el fallo en la proteína, puesto que observaremos una acumulación de un producto anterior en la ruta. Pero si analizamos un genoma en busca de erratas y obtenemos una o varias en regiones del genoma para las que aún no se conoce función biológica, o que codifican proteínas que nadie ha descubierto o descrito aún, nos queda un gran trecho por delante. El gran reto en la actualidad consiste en terminar la anotación del genoma, incluyendo aquellas regiones que podrían o no presentar función biológica, ya sea en

forma de información para contener proteínas, de constituir una región de anclaje para dar forma a cromosomas, regular la interacción entre las cuadrillas de transcriptores y traductores o simplemente alojar información que se convertirá en trabajadores del tipo ARN pero no proteínas. Además de otras tantas funciones que se conocen ya para fragmentos de ADN no codificantes, más las que aún desconocemos. Este tipo de información es objeto de estudio de iniciativas como ENCODE, que mencionamos en el capítulo 2.

Finalmente, no podemos olvidar que existe la posibilidad de que algunas regiones no sirvan para nada de lo anterior. Recordando la famosa cita de Dobzhansky, “nada en biología tiene sentido si no es a la luz de la evolución”, conviene echar la vista atrás y recordar que nuestro genoma es el fruto de millones de años de modificaciones, remiendos y alteraciones a menudo fortuitas en una secuencia primigenia. Los cambios que permitían mayor ventaja para la reproducción de nuestros antepasados se perpetuaban, mientras que los que la menguaban, se perdían; en este vaivén de alteraciones fijadas y perdidas, la posibilidad de que grandes trozos de ADN sin función relevante permanezcan sin cambiar o, por el contrario, acumulen mutaciones aleatorias que no cambian sustancialmente nada a su alrededor debe tenerse muy en cuenta. Incluso puede constituir una ventaja a la hora de amortiguar las mutaciones deletéreas, permitiendo que la probabilidad juegue a favor del individuo, puesto que hay más fragmento de ADN aparte del meramente funcional a la hora de repartir posibilidades de mutación. Por no hablar de que una parte nada desdeñable de nuestro genoma consiste en fragmentos de virus, o virus completos, incorporados a lo largo de millones de años evolución.

¿Y qué tiene que ver la forma en que se distribuyen los genes, las secuencias no codificantes, las secuencias heredadas

de virus y demás con la epigenética? Absolutamente todo. La sutil modificación de las técnicas de secuenciación de los genomas, junto con otras similares y complementarias, permite leer a su vez las modificaciones epigenéticas que constituyen los puntos, comas, marcadores y separadores, tachones y subrayados, encuadernado de volúmenes y tinta correctora. Cuanto más conocemos acerca del funcionamiento de estas marcas, mejor entendemos esos fragmentos de genoma que, aparentemente, no son cruciales para la función de las proteínas. La forma en que se empaqueta y organiza la información en los cromosomas es crítica para la expresión de las instrucciones contenidas en el manual, y de poco sirve haberlo leído entero si no existen signos de puntuación que nos aclaren su mensaje. Y lo más importante de todo: todos estos matices en las palabras que forman el manual y los volúmenes que las contienen responden a estímulos externos, con lo cual establecer la relación entre la instrucción y la consecuencia patológica observada en ocasiones resulta una ardua tarea. El panorama de investigación que hemos descrito más arriba, en sus dos vertientes, se ve afectado por condicionantes externos que cambian el mensaje desde el gen hasta la consecuencia fisiológica, y a veces ha sido muy difícil entender cómo cierta errata genómica puede llegar a producir enfermedades que van más allá de las consecuencias observadas a nivel molecular y celular. La epigenética puede suponer una herramienta clave para distinguir el grado en que el ambiente modula los genes, dando explicación a fenómenos para los que el mero conocimiento de la identidad de genes y proteínas implicados se queda corto. Muchos científicos han depositado sus esperanzas en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos para dar respuesta a enigmas biológicos de la patología humana que se resisten al análisis genético básico y, aunque ciertamente estamos encontrando algunas respuestas que cumplen las expectativas, no debemos caer en la tentación de intentar achacar toda la variedad fenotípica que sobrepasa la componente

genética a modificaciones epigenéticas de diversa índole, como trataremos en el último capítulo. Por el momento, repasemos algunos casos de enfermedades humanas en las que el conocimiento de la capa epigenética de regulación de la expresión génica aporta información clave para su comprensión. Y posiblemente para desarrollar nuevas y esperanzadoras terapias.

## **Contratiempos en la fecundación 'in vitro'**

Una de las razones por las que la epigenética ha adquirido tanta fama en nuestros días es por la posibilidad de que los cambios que promueve sean transmitidos a la descendencia. Dado que además estos cambios suponen un reflejo de estímulos ambientales sufridos por un individuo, la increíble noción de que nuestro entorno o modo de vida pueda alterar la forma en que transmitimos información genética a nuestra descendencia ha supuesto el pistoletazo de salida a numerosas interpretaciones que se salen un poco de la realidad. No obstante, en el capítulo 4 vimos varios ejemplos en los que un estímulo ambiental es transmitido a la descendencia de forma aparentemente epigenética y ya introdujimos un problema para comprender del todo este efecto: cuando los gametos de los progenitores se fusionan en el proceso de fecundación, se produce un borrado de las marcas epigenéticas en ambas mitades de los genomas originales (materno y paterno), seguido de una fina y controlada anotación *de novo* en la que las marcas epigenéticas se colocarán en el lugar preciso y necesario para que cada nueva célula resultante de las divisiones del cigoto fecundado adquiera un destino específico, dando pie a la generación de linajes que en el futuro constituirán los tejidos y órganos del cuerpo adulto. Es difícil, por tanto, entender cómo este borrado de

marcas epigenéticas es capaz de mantener los patrones de marcas adquiridos por el progenitor de resultas de sus condiciones de vida. En otras palabras, es fácil comprender que un individuo particular, por su modo de vida, características de su entorno y exposición a moduladores concretos, reorganice las marcas de su genoma y sufra alteraciones en la expresión génica que modulan su fenotipo. Esta es la razón por la que los gemelos monocigóticos presentan diferentes características, es decir, variaciones fenotípicas, pese a poseer un genoma idéntico. Pero es difícil entender que estos tachones, correcciones y anotaciones al margen en su manual de instrucciones sean fielmente reproducidos en el genoma mixto de sus hijos, que además ha pasado por una limpieza previa a su desarrollo como organismo.

Este es el planteamiento del problema en el que todavía se está trabajando. Mientras tanto, nos encontramos que el proceso de borrado y reeditado de los genomas de embriones en desarrollo es tan crítico como para suponer un problema muy serio en la fertilización *in vitro*. Desde los inicios de la técnica, se han venido encontrando numerosas trabas y problemas para reproducir un desarrollo embrionario totalmente normal, necesitándose muchas pruebas y ensayos y encontrando que, en ocasiones, algo falta en los gametos para que el embrión se desarrolle normalmente. Uno de los primeros trabajos en relacionar directamente la falta de una correcta impronta genómica, con enfermedades presentes en niños nacidos mediante fertilización asistida, fue publicado en 2003 por DeBaun y colaboradores. Dicho trabajo relacionaba la presencia de un síndrome congénito raro, conocido como Beckwith-Wiedemann, con alteraciones en los patrones de metilación de algunos genes; además, dicha metilación afectaba a la generación de ARN no codificantes, relacionando de este modo más de un modulador epigenético con el



mecanismo de impronta requerido para una correcta embriogénesis. Estudios similares han venido presentando también datos que refuerzan la relación entre fertilización asistida y patologías asociadas a fallos en mecanismos epigenéticos; no obstante, se producen en tan baja proporción que sigue siendo difícil esclarecer qué otros factores pueden estar desequilibrando la balanza y hasta qué punto la manipulación de los embriones es uno de los factores de peso. En cualquier caso, según conocemos más sobre la epigenética y el funcionamiento de las proteínas y ácidos nucleicos como los ARN no codificantes que la regulan, más fácil será evitar este tipo de efectos que, cabe destacar, siguen siendo una minoría gracias al auge de estas técnicas, que cada vez ofrecen más precisión y porcentaje de éxitos. Lo que sí está claro, tanto para la fertilización *in vitro* como para la más extendida y habitual *in utero*, es que todo aquello que rodea a los gametos mientras aún están dentro de los progenitores, y especialmente al embrión que se desarrolla tras la fecundación en el útero, puede afectar de manera drástica a la expresión de los genes contenidos en el manual de instrucciones. El efecto que en un adulto podría tener un determinado estímulo es irrisorio comparado con lo que puede causar en un organismo en formación, apenas un puñado de células; todas ellas podrían ver alterado su manual de instrucciones de una forma que se perpetúa de algún modo tras las subsiguientes divisiones celulares. El potencial de la epigenética en estos primeros momentos es abrumador y, del mismo modo que permite sellar el destino para cada uno de los linajes celulares, afianzando el patrón corporal y el funcionamiento fisiológico normal, puede trastocar dichos destinos y producir daños muy difíciles de revertir si no se lleva a cabo correctamente. A continuación veremos cómo puede ese potencial jugar un papel clave en numerosas patologías humanas.

## Células cancerígenas y manuales alterados

Uno de los campos que más información ha proporcionado en cuanto a las consecuencias negativas de las alteraciones epigenéticas es el de los diferentes tipos de cáncer. Por sus propias características, un crecimiento tumoral maligno ofrece un campo de estudio perfecto para desentrañar las funciones de las marcas epigenéticas. Simplificando muchísimo, ¿qué es un cáncer? Básicamente, una población de células que se reproduce sin control, generalmente a partir de una o unas pocas células iniciales en las que se produce una acumulación de errores catastróficos. Estos errores pasan por perder los mecanismos que evitan que la célula se divida de forma constante o que detectan alteraciones en el genoma suficientemente graves como para poner en marcha un programa de muerte celular programada conocido como *apoptosis*. Los genes relacionados con este tipo de proteínas se clasifican en función de estos roles: si su función primordial es detener el ciclo o disparar la apoptosis se denominan *supresores tumorales*; si, por el contrario, promueven la proliferación (a no ser que se encuentren deliberadamente desactivados), pasan a denominarse *oncogenes*. Por otro lado, la célula retorna a un estado de diferenciación primordial, es decir, pierde las características del linaje específico del que partía. Por ejemplo, una célula de la piel que normalmente engendraría otras células de piel se multiplica sin control, dando lugar a miles de células que son muy diferentes de las células de la piel. En los capítulos iniciales destacamos la importancia de los mecanismos epigenéticos en definir, precisamente, qué tipo de destino debe asumir una célula, delimitando el inmenso potencial del genoma completo. Todas las células del organismo podrían dividirse y dar lugar a cualquier tipo celular, si no fuese porque ya desde el más temprano desarrollo, su destino se va fijando, de forma más o menos indeleble, hasta configurar un manual de

instrucciones acotado y “capado” que restringe su capacidad para dividirse y diferenciarse. Por lo tanto, es de suponer que en los crecimientos tumorales encontraremos células en las que estas restricciones se han perdido, dado que su forma de dividirse y proliferar está totalmente fuera de lo esperado en el tejido del que proceden. El lector familiarizado con el tema estará pensando que esta falta de control se debe a mutaciones en el genoma, y no le falta razón. De hecho, lo más común es que se den varios fallos genéticos con carácter acumulativo para producir un crecimiento tumoral. Pero entre estos fallos genéticos, puede darse que errores en la maquinaria epigenética, en las cuadrillas de anotadores y marcadores del genoma, sean los que provocan o desencadenan el desastre. Esta responsabilidad es compartida: no debemos olvidar que la epigenética está íntimamente ligada a la genética. Los genes que contienen la información para construir proteínas que metilan el ADN en determinadas circunstancias pueden sufrir mutaciones, lo que desencadenará un mal funcionamiento que afectará como una reacción en cadena a todas aquellas herramientas celulares que dependan de un patrón de metilaciones concreto y finamente regulado. Si una mutación producida en la edad adulta por un agente externo altera la información relacionada con los mecanismos epigenéticos, puede constituir el elemento definitivo para producir el desequilibrio total en una célula ya de por sí alterada. Este ejemplo sirve para constatar cómo genética y epigenética son dos caras de una misma moneda, y las alteraciones en uno u otro nivel no hacen sino influirse mutuamente.

Pero esta no es la única relación entre epigenética y cáncer: se ha descubierto que las propias células cancerígenas, como si de finos estrategas se tratase, alteran sus patrones epigenéticos, bloqueando aquellas páginas del manual que podrían frenar su constante proliferación. Obviamente,

no hay estrategia en este hecho; las células del cáncer se dividen constantemente, cada vez con menos control y, por tanto, acumulando más errores en su genoma. Las nuevas células producidas pueden ver así reforzada o mermada su capacidad de dividirse, produciéndose una selección como la que se da en los medios naturales entre los seres vivos: las células más aptas para seguir reproduciéndose, prevalecerán. Mediante un proceso acumulativo, en estas supervivientes que finalmente formarán el grueso del proceso cancerígeno en ciernes encontraremos sin duda todos los cambios esperables en la estructura cromatínica y en la metilación de genes que aseguren el progreso de la invasión. El hecho de que además en distintos tipos de cáncer se encuentren alterados los patrones de expresión de microARN específicos es la confirmación de que la expresión génica aberrante de estas poblaciones celulares, comparada con la de sus congéneres sanas del resto del organismo, está funcionando erróneamente a todos los niveles (tanto genéticos como epigenéticos). Es difícil, no obstante, discernir entre la relación causa-efecto entre la presencia de estos microARN y el desarrollo de un crecimiento carcinogénico o distinguir si la presencia de los silenciadores por antonomasia es una consecuencia de las aberraciones previas; en cualquier caso, el conocimiento de qué microARN específico se encuentra asociado a un tumor concreto es de capital importancia para su estudio y tratamiento, lo que trataremos al final de este capítulo.

Por supuesto, no podemos hablar de epigenética y cáncer sin mencionar una de las relaciones más obvias entre ambos. Una de las razones por las que la lucha contra el cáncer está siendo tan difícil es la falta de una causa única, lo que en medicina se conoce como *etiología de la enfermedad*. Y no solo porque no exista algo como “cáncer”, en singular, sino distintos tipos de cáncer provocados por crecimientos de poblaciones celulares muy distintas, según el

órgano de origen; también porque las causas subyacentes son tremendamente complejas. En los principios de la medicina, se pensaba que el cáncer era producido por un agente infeccioso cuyo origen se desconocía; descubrir que la fuente del problema se hallaba en las células del propio paciente hizo que todo se complicase mucho. Y si bien mutaciones en algunos genes concretos han resultado ser críticas para el desarrollo de algunos tipos de cáncer, pudiendo entonces estudiarse como una enfermedad genética con una causa localizada y concreta, en la mayoría de los casos la relación causa-efecto entre mutaciones genéticas y desarrollo de un cáncer viene siendo una cuestión probabilística y acumulativa; ciertas mutaciones predisponen a sufrir cáncer, pero el acarrearlas en nuestro genoma no implica que vayamos a desarrollarlo con toda certeza. Para rematar el desconcierto, se dan casos de familias, con la consiguiente homogeneidad genética, en las que algunos miembros sí desarrollan cáncer y otros no; incluso en casos de gemelos monocigóticos, como comentamos en el capítulo anterior. Por lo tanto, estas observaciones dejaron clara la posibilidad de que el cáncer fuese una enfermedad multifactorial en la que los factores ambientales tuviesen un papel crucial para decantar la balanza bien hacia el mantenimiento de una población celular sana y regulada, bien hacia la pérdida de control que produce la carcinogénesis. Tras años de investigaciones sabemos que, efectivamente, factores ambientales externos —ya sean determinadas sustancias químicas nocivas o productos tan “naturales” como la luz del sol— tienen la capacidad de producir mutaciones en nuestro genoma que decanten esta precaria balanza. Entrados en este terreno, la epigenética se presenta como una pieza clave para entender cómo el ambiente juega el papel de desencadenante en el crecimiento tumoral. Lo cual nos lleva al ejemplo del capítulo anterior, donde la inhalación de los compuestos nocivos a raíz del hábito de fumar se relacionaba con patrones de

metilación aberrantes. Efectivamente, fumar también entra dentro del “ambiente”.

Finalmente, y por si queda alguna duda al lector de la interrelación entre alteraciones en las cuadrillas de reguladores epigenéticos y el desarrollo de cáncer, hablaremos de un trabajo reciente que resume y constata todo lo expuesto. Si bien se había venido observando en numerosos tumores un exceso de metilaciones (y, por tanto, un silenciamiento extremo) en genes responsables de “vigilar” que una célula no se convierta en cancerígena (los mencionados supresores tumorales), nunca ha estado claro si la hipermetilación (es decir, una metilación excesiva) de alguno de estos genes podía, *per se*, conferir a la célula en cuestión características de malignidad. Para responder a esta pregunta, un grupo de investigadores, mediante técnicas de ingeniería genética, se las ingeniaron para provocar una hipermetilación artificial de la región promotora del gen *p16*, con actividad supresora de tumores. Esto dio lugar a ratones perfectamente normales, pero que, según avanzaban en su desarrollo, sufrían un incremento enorme de metilaciones en dicho promotor, llegando a anular por completo la conversión de las instrucciones del gen *p16* en una proteína. Como resultado, estos ratones se volvieron especialmente sensibles al desarrollo de tumores, de un modo parecido a lo observado en ratones a los que se había eliminado el gen *p16* en su totalidad. Este resultado demuestra el potencial de la modificación epigenética: el gen sigue ahí, no se ha cambiado ni un solo nucleótido de toda su secuencia, pero la modificación de la región promotora, las primeras páginas que anteceden al manual de instrucciones para construir la versión proteica de *p16*, basta y sobra para producir un efecto equivalente a la ausencia total del gen.

Las consecuencias de este potencial van más allá del entendimiento de casos de pacientes en los que no se halla una errata en el manual de instrucciones, pese a lo cual

manifiestan una patología; también nos muestran el potencial que puede revestir dominar esta maquinaria desde una perspectiva terapéutica. En un animal de experimentación es fácil alterar “a la carta” cualquier gen, en sus células embrionarias, hasta engendrar un individuo adulto con correcciones en el genoma; obviamente, no podemos aplicar esto a seres humanos. Pero una corrección selectiva y regulada, dirigiendo regiones capaces de hipo o hipermetilarse hacia los promotores de genes mutados con el fin de corregirlos o silenciarlos, es algo en lo que ya se está trabajando. De hecho, la nota optimista en este capítulo la aportan las numerosas estrategias terapéuticas basadas en moduladores epigenéticos. Recordemos que estas marcas que se añaden sobre el genoma son responsabilidad de cuadrillas de trabajadores concretos, proteínas que, siguiendo señales externas, anotan y refinan las instrucciones genéticas. Son proteínas que añaden y quitan grupos metilo, pero no solo en las regiones que abren la puerta a los genes, sino también en las proteínas de tipo histona que, en función de estas adiciones de grupos metilo, acetilo y similares, pueden reconfigurar por completo la cromatina de la que forman parte, modificando así de una manera adicional la facilidad de lectura de genes concretos. Para muchos tumores se han ensayado medicamentos basados en histona metil-transferasas o histona acetilasas que consiguen reducir drásticamente el grado de hipermetilaciones presente en el tumor, frenando su crecimiento de forma sustancial. El reto actual será crear fármacos de gran especificidad, puesto que hasta el momento solo podemos inhibir actividad de un modo general, lo que puede afectar a otros tejidos sanos o incluso crear el efecto contrario, abriendo regiones génicas que deberían permanecer cerradas. En cualquier caso, se trata de un campo prometedor para cuyo desarrollo necesitamos aún comprender, de forma más precisa, cómo funcionan estos mecanismos de manipulación de la información

genética. Para ello, disponemos de otras muchas enfermedades en las que fijarnos.

## **Neurodegeneración, envejecimiento y los estreses de la vida**

Los avances en medicina y biotecnología (a pesar de los pesares y de que, tristemente, no han llegado a todas las partes del planeta) han alargado nuestra esperanza de vida hasta límites que hace apenas unas décadas parecían imposibles. Pero la otra cara de la moneda nos ha traído un aumento en la frecuencia de una serie de patologías asociadas al proceso natural de envejecimiento (la posibilidad de padecer un cáncer, por mera cuestión probabilística, aumenta con la edad), entre las que destacan las patologías neurológicas (es decir, sufridas por el sistema nervioso) y, en especial, las llamadas enfermedades neurodegenerativas. La neurodegeneración, como su nombre indica, denota una pérdida de neuronas, que puede ir desde alteraciones en su funcionalidad hasta la muerte total de grandes poblaciones neuronales. De todos los tipos celulares que forman la masa encefálica de nuestra especie, las neuronas son especialmente frágiles: su capacidad regenerativa es limitada y circunscrita a regiones concretas y, en cualquier caso, una muerte acelerada de un número elevado de ellas produce daños irreversibles que no pueden solventarse ni con nuevas células ni con el establecimiento de nuevas conexiones entre las neuronas supervivientes a la catástrofe. Las causas de la muerte neuronal son todavía, en muchos casos, un auténtico misterio. Donde más se ha avanzado ha sido en definir las alteraciones que las células sufren antes de llegar a morir, aunque en muchos estudios se arroja la duda de si las observaciones en este tipo de células sujetas a neurodegeneración nos



muestran precisamente las condiciones de la célula antes de morir o las características de una célula superviviente. Esto reviste capital importancia cuando se trazan los estragos causados por enfermedades caracterizadas por la acumulación de material aberrante, como sucede con la producción de proteína tau hiperfosforilada en enfermedades tan famosas como las de Parkinson o Alzheimer. De manera parecida al problema de estudiar la etiología del cáncer, en algunos casos las mutaciones genéticas que provocan muerte en las neuronas son más claras, como es el caso de enfermedades como el Huntington o la enfermedad de Lafora, una forma minoritaria de epilepsia neurodegenerativa. En otros casos, por el contrario, se da la circunstancia de que una misma enfermedad caracterizada por síntomas concretos y específicos demuestra ser causada por defectos genéticos diversos: familiares cercanos que presentan distinta probabilidad a la hora de manifestar la patología, o incluso de padecerla, lo hacen en grados de severidad muy diferentes. Es obvio que la implicación de otros genes que pueden presentar variabilidad entre miembros de una misma familia puede contribuir de manera diferente a aumentar o disminuir el perjuicio que el gen mutado pueda producir, dando lugar a estas diferentes manifestaciones pese a compartir una mutación crítica clave. Pero no es menos importante prestar atención al ambiente, uno de los principales sospechosos de modular el manual de instrucciones de los afectados: pueden tener una misma errata oculta entre sus páginas, pero solo en aquellos casos en los que el ambiente la saque a la luz del día se producirá una cadena de desastrosas consecuencias para las células.

En la actualidad, descifrar la implicación de las marcas epigenéticas sobre la regulación de la expresión génica en el sistema nervioso central y periférico es de capital importancia, y existen líneas de investigación encaminadas a encontrar patrones alterados de metilación, recambio de histonas (como contamos en el capítulo 4) y, por supuesto, el

catálogo de ARN no codificantes en cada una de estas patologías. Realmente existen pocas enfermedades en las que los componentes epigenéticos no se vean alterados, aunque aún nos cueste discernir si esto es causa o consecuencia de los síntomas que caracterizan cada patología. El campo del envejecimiento celular y los mecanismos que regulan la senescencia celular (proceso por el que las células cambian su programa genético para dejar de dividirse y que se extiende a todos los tipos celulares según avanza la edad del organismo) es uno de los principales en biomedicina, y es precisamente en este donde se han encontrado numerosas alteraciones de los mecanismos epigenéticos. Al fin y al cabo, puede que, sencillamente, las células “se gasten” y sucumban a los estreses de la vida: estrés oxidativo producido por la respiración celular, estrés por acumulación de proteínas con errores, estrés por acortamiento de los telómeros que protegen los cromosomas en cada división... Todo ello, agravado por cualquier condición ambiental que pueda exacerbar alguno de estos procesos. No es descabellado imaginar que las cuadrillas de modificadores de cromatina, los silenciadores de expresión génica y los encargados de reorganizar las histonas se vean afectados por esta acumulación de estreses, contribuyendo notablemente al empeoramiento de la situación hasta conducir a la senescencia, primero, y a la muerte celular después. Por lo tanto, el envejecimiento y la neurodegeneración proporcionan un marco incomparable para el estudio de la epigenética y el desarrollo de fármacos que contribuyan a ralentizar estos procesos o suavizar sus efectos. ¿Es la epigenética la clave de la eterna juventud? ¿El estrés cotidiano es un factor ambiental que nos conduce a una irremediable pérdida de salud mediada por marcas epigenéticas que “fijan” el estrés en nuestro genoma? Por supuesto, ya hay quien se ha encargado de lanzar este mensaje; obviamente, esto es sacar las cosas de quicio, como comentaremos en el capítulo final.

## Silenciando genes a distancia

Según lo visto hasta ahora en el presente capítulo, podría pensarse que el papel de los moduladores epigenéticos para definir la frontera entre salud y enfermedad recae principalmente sobre la metilación de genes y la remodelación cromatínica, mediada sobre todo por las histonas y sus modificaciones específicas. Sin embargo, el tercer grupo de modificadores de la expresión génica que hemos incluido en el cajón de la epigenética tiene mucho que decir sobre este aspecto. Se trata de los ARN no codificantes, entre los cuales existe un tipo especialmente determinante a la hora de modular el catálogo de herramientas estándar de una célula. En las últimas décadas, y gracias a los avances en técnicas de secuenciación introducidos al principio del capítulo, se ha ido recopilando una creciente lista de moléculas de tipo ARN no codificante, muy cortos, de entre 15 y 22 nucleótidos de longitud —una miseria si comparamos con los ciento y pico nucleótidos que constituyen un ARN mensajero que codifique para una proteína de las más pequeñas— y cuya expresión es crítica para silenciar la expresión de proteínas específicas. Ya hemos visto cómo funciona, a grandes rasgos, el mecanismo de silenciamiento mediado por estos ARN. Lejos de constituir una fuente de cambio puntual, activada para corregir una expresión incorrecta de proteínas o para producir un cambio rápido como respuesta a condiciones externas determinadas, la expresión masiva de microARN puede alterar de golpe toda una ruta metabólica, determinando un giro radical en el destino de la célula que los ha generado. Todavía se desconoce en gran medida el tipo de estímulos que activan la expresión de estos moduladores, pero, gracias al estudio de las enfermedades humanas, se ha comprobado cómo el patrón de expresión cambia drásticamente en condiciones que se alejan de las fisiológicas, confirmando la relación

entre expresión de microARN y respuesta a condiciones cambiantes. Una búsqueda bibliográfica sencilla que contenga las palabras clave “microARN” junto al nombre de una patología producirá con total seguridad una cantidad no desdeñable de trabajos en los que se han analizado las diferencias en el catálogo de estas moléculas, comparando individuos sanos y afectados. Esta información tiene un valor múltiple: por un lado, proporciona pistas sobre qué rutas moleculares —cadenas de proteínas que se modifican unas a otras hasta producir un efecto en la célula— están alteradas en una determinada patología de la cual se desconozca en profundidad las alteraciones genéticas o moleculares subyacentes a los síntomas; de un modo parecido, permite distinguir los detalles específicos entre patologías muy similares, pero que difieren en la respuesta a un mismo tratamiento (por ejemplo, tipos de epilepsia en los que el tratamiento con fármacos produce empeoramiento de los síntomas, mientras en otros tienen gran efectividad) y, por último, pero no menos importante, al tratarse de moléculas que responden dinámicamente a estímulos, pueden servir como “chivatos” que indiquen el grado de progresión de una enfermedad. Esto es lo que se conoce como *biomarcadores* y los microARN están empezando a considerarse unos muy buenos candidatos por otras características que veremos a continuación.

Una de las cosas más increíbles de esta casta de moduladores epigenéticos es su versatilidad, puesto que, además de aparecer en una célula concreta y ser capaces de modular la forma en que esta gestiona su información genética, la misma célula puede exportar estas moléculas, liberándolas al torrente sanguíneo y permitiendo que lleguen a entrar en contacto con otras células en regiones lejanas del organismo. Todavía desconocemos muchos detalles de este proceso, pero, de manera empírica, la presencia de microARN específicos en sangre puede correlacionarse con determinados

estados patológicos y, de nuevo, ofrecer información valiosa acerca del punto de avance de la enfermedad. Este papel de biomarcadores es también muy útil para evaluar la efectividad de fármacos y tratamientos, comparando cómo el catálogo de estos microARN circulantes varía hasta volver a parecerse al esperado en un individuo sano. Hoy día se están desarrollando protocolos diagnósticos basados en la evaluación de estos patrones de expresión de microARN, y gran parte de su utilidad radica en que solo se precisa una muestra de sangre (técnica poco invasiva para el paciente y muy reproducible para el laboratorio) seguida de unas técnicas de secuenciación y análisis que cada vez son más asequibles para unidades clínicas en los hospitales.

Para terminar con la asombrosa versatilidad y potencial de los microARN y moléculas de naturaleza similar que todavía se están empezando a conocer, debemos mencionar que hasta la fecha se ha llegado a estimar que más de la mitad de los genes contenidos en nuestro genoma es susceptible de ver su actividad modificada por un tipo de ARN no codificante. Además, un mismo microARN puede silenciar un número elevado de genes distintos, mientras que un único gen puede verse afectado por diferentes microARN. En algunos casos, el efecto del silenciamiento puede terminar redundando en un efecto positivo sobre la característica particular en la que se ve implicado un gen: recordemos que muchas proteínas tienen una función inhibitoria sobre una determinada ruta o función celular, por lo que un microARN que desconecte la aparición de dicha proteína tendrá un efecto positivo, activador, sobre la ruta en cuestión. Todo esto complica mucho el estudio de estas moléculas y su capacidad para definirnos qué está pasando en las células enfermas de un paciente, pero a la vez nos proporciona una prometedora vía para mejorar nuestra salud: con las técnicas de manipulación génica que ya dominamos, la posibilidad de utilizar a nuestro favor estos microARN para

desactivar o activar a voluntad rutas moleculares específicas, deshacernos de proteínas que sabemos que son defectuosas por una mutación acarreada en el genoma o construir microARN sintéticos con ligeras modificaciones (que puedan regular la expresión génica de forma potenciada o disminuida a como lo harían en su forma natural) será, sin duda, una de las claves de la futura biomedicina.

La terapia génica, entendida como una forma artificial de manipular y corregir nuestros genes, es un sueño largamente perseguido; sueño lastrado por la sensación de que lo contenido en nuestro genoma es definitivo e inmutable, imposible de ser corregido en todas y cada una de las células del organismo. Los avances en el campo de las técnicas de edición génica basadas en el sistema CRISPR/Cas nos acercan cada vez más a este sueño y los moduladores epigenéticos, con su potencial para recorrer el cuerpo y manipular el genoma en todas y cada una de las células a las que se dirijan, podrían acercar esta posibilidad a la realidad cotidiana. Existen técnicas para señalar y dirigir de manera harto precisa estructuras con función de vehículos, capaces de transportar fármacos hacia células concretas (se trabaja con esto en muchos tipos de cáncer, para evitar los efectos secundarios de los fármacos sobre las células sanas del organismo). La posibilidad de introducir microARN concretos en moléculas de estructura lipídica, lo que se conoce como *encapsulación*, abre la puerta a su direccionamiento controlado para que silencien la expresión génica deseada en los linajes celulares que no están respondiendo frente a una patología concreta. Regeneración neuromuscular, eliminación de células cancerígenas y restablecimiento de poblaciones neuronales son solo algunos de los objetivos en los que se trabaja actualmente, por citar algunos ejemplos tan llamativos como esperanzadores. Pero, hasta llegar a convertirlos en una realidad, no podemos hacer otra cosa que seguir interrogando los detalles moleculares de las patologías a las

que nos enfrentamos, recabando información e imaginando cómo convertir esos mecanismos defectuosos en una herramienta para corregirlos. Puede sonar como algo retorcido y utópico, pero justamente esto es lo que venimos haciendo desde que la medicina y la ciencia han formado el binomio indisoluble que constituye hoy día, dando origen a la mayoría de medicamentos que han llegado incluso a erradicar algunas enfermedades.

## Lo que no es epigenética

A lo largo de los capítulos precedentes hemos reiterado que la disciplina conocida como epigenética es a menudo objeto de interpretaciones erróneas, además de ser enarbolada en numerosas ocasiones como justificación de todo tipo de fantasías relacionadas con fenómenos biológicos y humanos de diversa índole. Tanto es así que no está fuera de lugar terminar este libro con un breve repaso a algunas de estas malas interpretaciones del potencial de la epigenética, una vez disponemos de todo este material como respaldo.

Desde los científicos más optimistas hasta los charlatanes más espabilados, cualquiera puede contribuir (en ocasiones incluso sin ser consciente de ello) a producir una transmisión errónea hacia la sociedad de lo que realmente los experimentos y datos objetivos ofrecen, en lo que no deja de ser una aproximación empírica a la descripción de una realidad natural extremadamente compleja.



## Por favor, basta de determinismo

Es posible que gran parte de la culpa de esta “publicidad engañosa” sea debida a la forma en que se ha venido definiendo la epigenética. Si bien el significado de “por encima de los genes” parece, pese al abismo de información y experiencia que separa el primer uso del término acuñado por Waddington de las definiciones más actuales, bastante acertado, al mismo tiempo transmite una especie de idea de “superioridad”. Personalmente, interpreto este “por encima” como una forma de separar la secuencia del ADN de los moduladores que la leen, replican y traducen; por supuesto, aquí podrían entrar otro tipo de reguladores de la expresión génica, pero, dado el fuerte impacto de las marcas epigenéticas, su capacidad de fijarse y transmitirse, creo que dotarlos de una etiqueta propia es más que merecido. Esto no significa que estos moduladores y estas marcas estén “por encima” en términos jerárquicos, que es lo que puede, tal vez, malinterpretarse. La información genética llevará siempre la voz cantante, puesto que, al fin y al cabo, las histonas, sus modificadores postraduccionales, los remodeladores de cromatina y los ARN no codificantes están todos construidos en función de la secuencia del ADN. Esto es algo que no debemos olvidar: puede que el ambiente modifique la forma en que actúan, pero en cualquier caso el potencial que muestran lo portan intrínsecamente a raíz del manual de instrucciones que los define, el cual no es otro que el propio genoma.

Precisamente por esta incapacidad de separar genética y epigenética, proteínas y genes, las definiciones de epigenética han ido variando y refinándose para poder incluir únicamente a un tipo de cambios concretos en la expresión génica. Y aquí nos topamos con la otra razón por la que la epigenética ha sido objeto de tantos malentendidos: se trata del rasgo de la heredabilidad. Las primeras definiciones de

epigenética incluían como condición que la modificación concreta de la expresión génica se transmitiese a la descendencia; sin embargo, estos efectos de transmisión de marcas epigenéticas rara vez se han visto más allá de la importancia de la impronta genómica, en la que participan principalmente la metilación del ADN y la reorganización de los nucleosomas en la cromatina. Además, no se ha demostrado aún que dichas marcas se transmitan de forma indeleble en un número de generaciones realmente elevado. Pero la cuestión es que la heredabilidad puede referirse no solo a lo que transmitimos a nuestros descendientes; si hablamos en términos celulares, podemos referirnos simplemente a que las marcas epigenéticas se mantengan incluso después de un proceso mitótico de división celular. Si también se mantienen tras la meiosis, entonces nos metemos en el tema de la progeñe; pero si simplificamos la definición para asumir que la epigenética debe incluir modificaciones del genoma que no alteren la secuencia pero se transmitan a células producidas a partir de la original, en las que el fenotipo será distinto debido a la interacción entre el genotipo y el ambiente, entonces podemos trabajar con una definición en la que caben metilaciones, modificaciones de histonas y ARN no codificantes. Esta es la definición que hemos manejado a lo largo del libro, pero no escapará al lector lo jugoso que puede ser para alguien que no haya leído semejante desarrollo el escuchar que los cambios en el genoma motivados por el ambiente “se pueden transmitir a la descendencia”. Este es el fruto de la tenencia determinista en cuanto a otorgar un rol exacerbado al ambiente sobre el resultado de nuestro genotipo, interpretación que no solo han abrazado los legos en la materia, sino numerosos científicos que se dejan llevar por los impresionantes —tampoco debemos negarlo— resultados que demuestran la capacidad del ambiente para alterar la expresión de los genes. Algunos de estos investigadores han reforzado los argumentos de otros tantos

charlatanes y personajes sin escrúpulos que agradecen sobremanera cualquier mínimo argumento biológico que pueda justificar sus teorías descabelladas. Al fin y al cabo, la ciencia rara vez ha sido amiga de los extremos: que una nueva serie de moléculas y procesos demuestren refinar y pulir los que conocíamos previamente no tiene por qué desbancar a unos frente a otros a la hora de explicar los fenómenos biológicos. La ciencia de la vida nos ha demostrado que todo es muy complejo y cada proceso que se descubre generalmente complementa o actúa, bien sinérgica bien antagónicamente, a los ya conocidos. No tiene sentido reforzar la actual tendencia a debatir las vertientes “genética versus ambiente” o la famosa frase en inglés “*nature versus nurture*” (que podría traducirse por algo así como “naturaleza frente a crianza”). Todo suma, todo configura el fenotipo. Sin duda, al igual que somos mucho más que la suma de las partes que forman nuestro organismo, somos lo que somos tanto por lo que heredamos de nuestros padres como por cómo y dónde vivimos.

## **Epigenética no es igual a lamarckismo**

Uno de los recursos más manidos a la hora de explicar el concepto de epigenética es compararlo con las teorías de Jean-Baptiste Lamarck. Lamarck fue un naturalista con una gran obra en su haber, plagada de aciertos, pero es principalmente famoso por protagonizar, en los libros de texto, el contrapunto a las teorías de la selección natural de Darwin. En esta comparación, Lamarck salía perdiendo por su artificiosa justificación de la evolución de las especies alegando que los animales transmitían a su descendencia los rasgos que habían adquirido durante su vida, mediante lo que llamó “transmisión de los caracteres adquiridos” y que se basaba en la fijación de modificaciones que aparecían a raíz

del “uso y desuso” motivado por las necesidades continuas de una especie según su ambiente concreto. Por lo tanto, desde que se descubrió que los rasgos genéticos podían ser modificados por el ambiente y, a su vez, transmitidos a la descendencia, numerosas voces clamaron: “¡Lamarck no estaba tan equivocado!”. Lo que obvian esas voces es que Lamarck no hablaba de cambios en la expresión génica, sino de cambios drásticos como modificar el patrón corporal en función de los hábitos (el famoso ejemplo de los cuellos de las jirafas que se alargaban por el uso y la costumbre de estirarlos continuamente) y que, además, estos cambios eran dirigidos en una parte significativa por la propia voluntad de los animales. Entre estas ideas y la epigenética, hay un trecho; máxime cuando, como hemos visto a lo largo del libro, la idea de la heredabilidad de los caracteres regulados epigenéticamente está aún en entredicho. Pocos rasgos hay que se puedan transmitir de este modo, y no está claro si dicha heredabilidad puede ir más allá de algunas divisiones celulares, no digamos ya varias generaciones hacia el futuro. Por lo tanto, la epigenética no viene a confirmar lo que decía Lamarck, que si bien fue un visionario a la hora de preocuparse por la evolución de las especies e intentar explicar sus mecanismos, no acertó como Darwin a la hora de encontrar un modelo satisfactorio que no implicase voluntades externas para producir el cambio.

Puede parecer que esta relación entre lamarckismo y epigenética no va más allá de la anécdota, pero el rigor científico no es algo trivial y debe mantenerse tanto en el trabajo de investigación más relevante como en el acto de divulgación más aparentemente inocuo. La teoría de la evolución tiene numerosos enemigos, especialmente desde los sectores religiosos más radicales. Y nada ayuda a la hora de luchar contra la superchería y la ignorancia transmitir ideas erróneas sobre las disciplinas y los nuevos descubrimientos. Los hallazgos en epigenética han llevado a

numerosos defensores de teorías creacionistas, que niegan la evolución y defienden que todos los organismos sobre la faz de la Tierra fueron creados tal cual los conocemos hoy, a encontrar una supuesta prueba para tales argumentos. Trabajos recientes, en los que se demuestra la relevancia de los factores epigenéticos para definir el fenotipo de las numerosas especies de pinzones usados por Darwin como parte de sus ejemplos para ilustrar su teoría de la selección natural, han dado alas (nunca mejor dicho) a estos sectores, que afirman sin ningún pudor que el potencial epigenético para variar el fenotipo en función del ambiente es suficiente a la hora de modificar los patrones corporales creados en el principio de los tiempos. Es decir, que Dios pudo crear un número finito de especies y que estas, a base de cambios epigenéticos inducidos por sus diferentes modos de vida y los cambios en el ambiente de la Tierra a lo largo de los siglos, fueron cambiando sutilmente hasta divergir lo bastante, explicando así la biodiversidad sobre nuestro planeta. Estas afirmaciones peregrinas demuestran el daño que puede hacer una mala divulgación. No hay razón para descartar de un plumazo (de nuevo, una buena metáfora) los hallazgos de Darwin ni la selección natural; si bien sus ideas evolutivas se ven reforzadas, complementadas y mejoradas con cada hallazgo a nivel molecular, y la epigenética no es una excepción. La capacidad epigenética de modificar la expresión génica está codificada en el genoma, las proteínas que la ejecutan se ven sujetas a la selección natural y, por más que afecte el ambiente a la expresión génica, el fenotipo seguirá siendo un producto de ambos componentes, para lo bueno y para lo malo. En la actualidad, existe un acalorado debate sobre si estos cambios en el marcaje de las páginas del genoma son realmente capaces de sobrevivir un número importante de generaciones (hay trabajos que apuntan a cientos de ellas!) y, en tal caso, si esto puede tener realmente repercusiones evolutivas a largo plazo. Lamentablemente,

los investigadores humanos solemos vivir un lapso de tiempo demasiado pequeño como para comprobar esto por nosotros mismos, así que los experimentos a gran escala temporal, heredados de un grupo de investigación al siguiente, no serían una idea descabellada para dar respuesta a este tipo de preguntas. Al menos nuestros biznietos verán satisfecha su curiosidad. Y si se quiere achacar a algún tipo de ser omnipotente la evolución de las especies, tendrá que hacerse respetando lo que los datos recopilados tras cientos de años de estudio y los testigos moleculares acumulados durante millones de años nos demuestran.

### **El poder de la mente, 'La guerra de las galaxias' y Nicolas Cage**

Enlazando directamente con lo anteriormente expuesto, del mismo modo que la extrapolación de los hallazgos en ciertas especies —y en rasgos fuertemente influidos por reguladores epigenéticos a su vez modulados por el ambiente— sirve para otorgar a la epigenética un imaginario poder motriz en la evolución de las especies, hay quien sin ningún pudor utiliza los asombrosos resultados presentados en los capítulos 4 y 5 para extraer fantásticas conclusiones. Si el estrés y las condiciones adversas modulan y condicionan la fisiología del individuo y pueden llegar a condicionar la de sus descendientes, estos iluminados razonan que, de modo parecido, una actitud positiva y una fuerte voluntad podrían marcar positivamente nuestros genes y regular su comportamiento para las generaciones venideras. De este silogismo sin rigor alguno, solo hay un paso hasta afirmar que procesos patológicos como el cáncer o la neurodegeneración, en los que los patrones epigenéticos están alterados, podrían evitarse con un ambiente saludable y una actitud adecuada. Por supuesto, estos ingredientes

para una salud sin parangón cambian según quién realice estas inferencias. En cuanto la epigenética empezó a difundirse como la ciencia capaz de explicar la influencia del ambiente sobre los genes, multitud de gurús y similares clamaron que por fin la tiranía del determinismo genético tocaba a su fin y se congratulaban de que el ser humano se viese de nuevo capacitado de un libre albedrío que, al parecer, la constitución genética donada por nuestros progenitores nos había negado. No es la primera vez que charlatanes y aprovechados utilizan un hallazgo científico para ofrecer servicios de medicina alternativa totalmente fraudulentos: en los últimos años, me he topado con charlas sobre “el poder de la mente”, tratamientos de belleza o incluso análisis de salud que se realizan en 15 minutos y para decenas de enfermedades y dolencias distintas, todo ello acompañado del adjetivo “epigenético”. Algunas de estas aplicaciones médicas también han jugado con el todavía misterioso efecto placebo, postulando que los mecanismos epigenéticos bien podrían servir de puente entre el convencimiento del que toma un placebo de que va a surtir efecto y una regulación de la fisiología del cuerpo motivada por estas “órdenes mentales” involuntarias. Ciertamente, existen muchas lagunas en torno a los procesos moleculares que median los conocidos efectos placebo y nocebo (es decir, sentir que uno mejora o empeora, respectivamente, al tomar un falso medicamento, si nos dicen que se trata de uno real); en cualquier caso, aunque se pudiesen explicar mediante mecanismos epigenéticos, no cambiaría el problema de todas esas terapias en las que el supuesto efecto sobre la salud del paciente no se puede siquiera medir. Seguirá siendo un paliativo, un engaño a nivel no solo intelectual sino fisiológico, que jamás acerca al sujeto a una curación como la facilitada por medicamentos basados en principios activos de eficacia probada experimentalmente. Por lo tanto, por increíbles que nos parezcan los fenómenos epigenéticos que improntan nuestro manual de

instrucciones, por asombroso que sea el poder transmitir miedos o estreses a nuestra descendencia, de ahí a desarrollar un poder mental como el visto en la saga de *La guerra de las galaxias* (*Star Wars*, George Lucas, 1977), capaz de modificar todo a nuestro alrededor y manifestando la Fuerza que une al universo, hay un abismo.

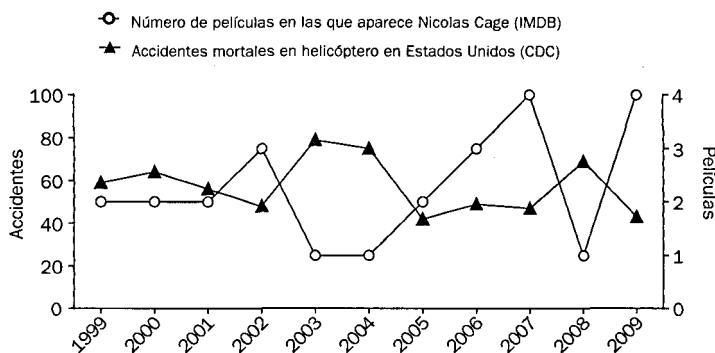
Lo más sensato es tener paciencia, esperar a que los resultados se reproduzcan un número significativo de veces y conseguir trascender uno de los grandes retos a la hora de hallar respuestas a preguntas mediante el método científico. Este reto en cuestión es discernir entre una correlación y una causalidad. Es tremendamente difícil diferenciar si los cambios observados en el genoma de algunos sujetos tienen una relación directa y causada por un componente ambiental concreto. Si bien en los experimentos con ratones se pueden forzar las condiciones y eliminar cualquier influencia ajena a los parámetros analizados, en los estudios en humanos, sobre todo en aquellos donde se analiza el genoma de personas y se pretende relacionar con condiciones ambientales de sus progenitores, atrás en el tiempo, son mucho más difíciles de probar. Hay una norma básica en ciencia que afirma que “correlación no implica causalidad” y que está perfectamente ilustrada con el ejemplo de la filmografía de Nicolas Cage en relación con el número de accidentes mortales de helicóptero. Sí, tal como suena: alguien se ha molestado en hacer un gráfico mostrando cómo, según aumenta el número de películas protagonizadas por Nicolas Cage, viajar en helicóptero se vuelve más seguro, y viceversa. Por lo tanto, estamos lejos de poder afirmar rotundamente qué marcas han sido fijadas por los procesos que “pensamos” que las han fijado. En las condiciones patológicas tenemos cierta ventaja al poder comparar a los pacientes con personas sanas en condiciones parecidas; no obstante, siempre queda la duda de si una alteración en patrones de metilación o en expresión de ARN no codificantes es causa o



consecuencia de un estado patológico; por lo tanto, aunque nos pueda servir de herramienta diagnóstica, el carácter terapéutico aún está por determinar en la mayoría de los casos.

FIGURA 6

El número de fallecidos en accidente de helicóptero (triángulos negros) se correlaciona de manera inversamente proporcional (con un factor del 83%) con la cantidad de películas en las que aparece Nicolas Cage (círculos blancos), lo cual podría llevar a razonar de manera errónea que existe una relación causal entre uno y otro hecho, induciendo a la gente a no subirse a un helicóptero en un año en que Nicolas Cage se hubiese dedicado a otra cosa que no fuese hacer películas; jardinería, por ejemplo.



FUENTE: [HTTP://NERDIST.COM/NIC-CAGE-PREVENTS-HELICOPTER-ACCIDENTS-OR-WHY-CORRELATION-DOES-NOT-MEAN-CAUSATION/](http://nerdist.com/nic-cage-prevents-helicopter-accidents-or-why-correlation-does-not-mean-causation/)

Terminaremos aquí este capítulo de reflexión, pero podríamos extendernos tanto como quisiéramos. La epigenética es un reflejo de la profundidad que están alcanzando nuestros conocimientos en biología molecular y, por tanto, no es de extrañar que su presencia sea cada vez más habitual en cualquier línea de investigación relacionada con las ciencias de la vida. Cuando algo termina por estar en el foco de tantas miradas, es casi inevitable que se desdibuje su auténtico papel y que se malinterpreten algunas de sus características. Es labor tanto de científicos como de divulgadores

poner las cosas en su sitio, tanto para recordarnos lo que aún queda por desentrañar, como para dejar cierta vía libre a la imaginación y la esperanza de sorprendernos todavía con mecanismos tan complejos como bellos. La fascinación no tiene por qué estar reñida con el rigor.

De ser así, no sería tan divertido dedicarse a esa maravillosa aventura que llamamos ciencia.

## La auténtica revolución epigenética

Quisiera terminar este libro con una llamada a la sensatez, pero también al optimismo. Los mecanismos epigenéticos están ahí, son una realidad y además encajan perfectamente en nuestra concepción previa de lo que suponen la información genética y el funcionamiento molecular de las células vivas. Tal vez podríamos decir que llevan este conocimiento un paso más allá. Y estos pasos parecen acercarnos a la explicación de fenómenos que intuimos relacionados con la genética y el funcionamiento de la vida, aunque sea difícil distinguir a veces si nos estaremos dejando llevar por la imaginación, exaltada por datos poco comprensibles todavía, pero muy sugerentes. Nos quedan por delante unos cuantos años de repetición de experimentos, de cuestionar los fundamentos de la epigenética, de contrastar y pulir las hipótesis que continuamente surgen en torno a ella. Pero todo esto no impide apreciar el auténtico potencial de este conocimiento y utilizar lo que ya sabemos en nuestro beneficio.

La biomedicina actual está aprovechando muy bien todos estos conocimientos en torno a la regulación epigenética de genes. La biología de los ARN no codificantes, unida a

toda la experiencia que tenemos desde hace décadas en trabajar con moléculas de ácidos nucleicos “a la carta”, puede dar la vuelta a la tan anticipada era de la terapia génica. La capacidad de regular la activación o inhibición de genes, de forma dirigida y específica, está cada vez más cerca, aunque queden años para poder aplicar estos conocimientos a una práctica habitual. Esta información del funcionamiento de las marcas que improntan nuestros gametos será crucial para optimizar más todavía los procesos de fertilización *in vitro*, para detectar y corregir errores congénitos en los recién nacidos (o incluso en embriones), pero no solo la biomedicina se aprovechará de las aplicaciones de todo este conocimiento; las técnicas de mejora vegetal, que están suponiendo una auténtica revolución, incorporarán los mecanismos epigenéticos como un dato más a la hora de diseñar modificaciones específicas y sutiles para crear alimentos resistentes, biofortificados, complementados con nutrientes esenciales, etc. En resumen, llevarán a la tecnología de los organismos transgénicos un paso más allá. Muchas voces se han alzado criticando la manipulación genética de organismos por falta de conocimiento de los mecanismos genéticos subyacentes a la mera información contenida en la secuencia de nucleótidos de los genomas modificados; bien, aunque esas críticas a menudo han sido poco fundadas y exageradas en gran medida, con toda esta información a nuestro alcance cada vez quedan menos cabos sueltos. La biotecnología de cultivos y animales supone un refinamiento de las burdas técnicas de mestizaje, cruce indiscriminado de variantes génicas realizadas durante siglos por el método de “prueba y error”; toda aquella información que suponga ahondar aún más en el funcionamiento de los genes que maneamos nos acerca a la auténtica revolución que, como suele suceder en todos los campos del conocimiento humano, seguramente aún no podemos siquiera imaginar. ¿Qué parte de responsabilidad en la evolución de las especies ha

tenido la regulación epigenética de genes? ¿Hasta qué punto el ambiente puede influir un linaje sin alterar la secuencia de nucleótidos de los individuos? ¿Es la epigenética la base del instinto, de la herencia de rasgos de personalidad, filias y fobias? Que no podamos responder aún a todo esto no hace sino empujarnos a seguir analizando todas estas cuestiones, no solo para responder estas preguntas, sino para llegar a formular otras nuevas, más impactantes, más sugerentes, más cruciales. Esa es la única y auténtica revolución.

## Bibliografía

- BAULCOMBE, D. C. y DEAN, C. (2014): "Epigenetic Regulation in Plant Responses to the Environment", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6 (9), a019471.
- BERNSTEIN, B. *et al.* (2010): "The NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium", *Nature biotechnology*, 28 (10), pp. 1045-1048.
- BHALALA, O. G. *et al.* (2013): "The emerging roles of microRNAs in CNS injuries", *Nature Reviews on Neurology*, 9, pp. 328-339.
- DEBAUN, M. R. *et al.* (2003): "Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19", *American Journal of Human Genetics*, 72, pp. 156-160.
- DIAS, B. G. y RESSLER, K. J. (2013): "Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations", *Nature Neuroscience*.
- GARCÍA-GIMÉNEZ, J. L.; LEDESMA, A. M.; ESMORIS, I.; ROMÁ-MATEO, C.; SANZ, P.; VIÑA, J. y PALLARDÓ, F. V. (2012): "Histone carbonylation occurs in proliferating

- cells”, *Free Radic Biol Med.*, 15, 52 (8), pp. 1453-1464, abril.
- GARCÍA-GIMÉNEZ, J. L.; OLASO, G.; HAKE, S. B.; BÖNISCH, C.; Wiedemann, S. M.; MARKOVIC, J.; DASÍ, F.; GIMENO, A.; PÉREZ-QUILIS, C.; PALACIOS, O.; CAPDEVILA, M.; VIÑA, J. y PALLARDÓ, F.V. (2013): “Histone h3 glutathionylation in proliferating mammalian cells destabilizes nucleosomal structure”, *Antioxid Redox Signal*, 20, 19 (12), pp. 1305-1320, octubre.
- GERDA, E. *et al.* (2004): “Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy”, *Nature*, 429, pp. 457-463.
- HEIJMANS, B. T. *et al.* (2008): “Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans”, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 105 (44), pp. 17046-17049.
- LALAND, K. *et al.* (2014): “Does evolutionary theory need a rethink?”, *Nature*, 514 (7521), pp. 161-164.
- LANDEIRA *et al.* (2015): *Jarid2 Coordinates Nanog Expression and PCP/Wnt Signaling Required for Efficient ESC Differentiation and Early Embryo Development*, Cell Reports.
- LAUFER, B. I. y SINGH, S. M (2015): “Strategies for precision modulation of gene expression by epigenome editing: an overview”, *Epigenetics Chromatin*, 8 (34).
- LÓPEZ-OTÍN, C. *et al.* (2013): “The hallmarks of aging”, *Cell*, 153 (6), pp. 1194-217.
- MATSUBA, C. *et al.* (2008): “Disentangling genetic vs. environmental causes of sex determination in the common frog, *Rana temporaria*”, *BMC Genetis*, 9 (3).
- MAZE, I. (2015): “Critical Role of Histone Turnover in Neuronal Transcription and Plasticity”, *Neuron*, 87 (1), pp. 77-94.
- MOHAMMAD, H. P. y BAYLIN, S. P. (2010): “Linking cell signaling and the epigenetic machinery”, *Nature Biotechnology*, 28, pp. 1033-1038.

- NAVARRO-MARTÍN, L. *et al.* (2011): “DNA Methylation of the Gonadal Aromatase (cyp19a) Promoter Is Involved in Temperature-Dependent Sex Ratio Shifts in the European Sea Bass”, *PLOS Genetics*, diciembre.
- PIFERRER, F. (2013): “Epigenetics of sex determination and gonadogenesis”, *Developmental Dynamics*, 242 (4), pp. 360-370.
- POULSEN, P. *et al.* (2007): “The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases”, *Pediatric Research*, 61 (5 Pt 2), 38R-42R.
- RODGERS, A. B. *et al.* (2013): “Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation”, *Journal of Neuroscience*, 33, pp. 9003-9012.
- ROMÁ-MATEO, C.; AGUADO, C.; GARCÍA-GIMÉNEZ, J. L. *et al.* (2015): “Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy”, *Free Radical Biology and Medicine*, S0891-5849(15) 00043-X.
- SHARMA, S. *et al.* (2010): “Epigenetics in cancer”, *Carcinogenesis*, 31 (1), pp. 27-36.
- SKINNER, M. K. *et al.* (2014): “Epigenetics and the Evolution of Darwin’s Finches”, *Genome Biology and Evolution*, 6 (8), pp. 1972-1989.
- TORRES-RUIZ, R. y RODRÍGUEZ-PERALES, S. (2015): “CRISPR-Cas9: A Revolutionary Tool for Cancer Modelling”, *International Journal of Molecular Science*, 16 (9), pp. 22151-68.
- VALPUESTA, J. M. (2008): *A la búsqueda del secreto de la vida*, Editorial Hélice, Madrid.
- VV AA (2015): *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*, Elsevier-Academic Press, edición a cargo de José Luis García-Giménez.
- WADDINGTON, C. H. (1957): *The strategy of genes: a discussion of some aspects of theoretical biology*, Allen & Unwin, Londres.



- WATSON, J. D. [1968] (2000): *La doble hélice: relato personal del descubrimiento de la estructura del ADN*, Alianza Editorial.
- WEAVER, I. *et al.* (2004): “Epigenetic programming by maternal behavior”, *Nature Neuroscience*, 7 (8), pp. 847-854.
- YEHUDA, R. *et al.* (2015): “Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation”, *Biological Psychiatry*, agosto.
- YU, D. H. *et al.* (2014): “Targeted p16(*Ink4a*) epimutation causes tumorigenesis and reduces survival in mice”, *Journal of Clinical Investigation*, 124 (9), pp. 3708-3712.

### Páginas web

- Nic Cage prevents helicopter accidents, or why correlation does not mean causation (<http://nerdist.com/nic-cage-prevents-helicopter-accidents-or-why-correlation-does-not-mean-causation/>).
- Epigenetics: the light and the way? (<https://whyevolutionis-true.wordpress.com/2010/10/24/epigenetics-the-light-and-the-way/>).
- Beware the pseudo gene genes, by Adam Rutherford ([http://www.theguardian.com/science/2015/jul/19/epigenetics-dna--darwin-adam-rutherford?CMP=share\\_btn\\_tw](http://www.theguardian.com/science/2015/jul/19/epigenetics-dna--darwin-adam-rutherford?CMP=share_btn_tw)).
- ENCODE Project (<https://encodeproject.org/>).
- <http://www.experientiadocet.com/2009/08/una-nota-de-suicidio-epigenetica.html>
- <http://edocet.naukas.com/2013/12/03/de-epigenetica-alimentacion-fobias-e-inteligencia/>
- <https://orientaquealogoqueda.wordpress.com/2012/09/06/educacion-y-crianza-versus-naturaleza/>
- <http://jralonso.es/2014/01/29/el-invierno-del-hambre/>

# La epigenética

Investigar los principios básicos por los que se rige la vida es el primer paso hacia la comprensión,

y posible cura, de las enfermedades que amenazan nuestra especie. Existe un código por encima de la secuencia del ADN, un conjunto de modificaciones químicas que deciden qué genes funcionan en cada momento y en cada lugar. Esta modificación del destino de las células se conoce como epigenética y ha cambiado nuestra manera de entender el desarrollo de la vida y de avanzar en la comprensión del genoma. Los mecanismos epigenéticos consiguen añadir una pieza al intrincado puzzle de las relaciones entre genes y condicionantes externos (lo que conocemos como *ambiente*) y logran explicar algunas características finales del individuo (el *fenotipo*) de resultados de su conjunto de genes particular (el *genotipo*). En este libro descendemos hasta las entrañas del ADN para poder comprobar la importancia de todo lo que hay por encima y alrededor de la más famosa e importante molécula para los seres vivos.



**Carlos Romá Mateo** es investigador postdoctoral en la Plataforma de Investigación en Epigenética del CIBERer y la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València, y desde 2015 es profesor de Bioquímica en la Universidad Europea de Valencia. Además, es cocreador y guionista del cómic de divulgación *The OOBik proteo-type*.

ISBN: 978-84-00-10073-5



9 788400 100735

