

# LA, EPIGENÉTICA

CÓMO EL ENTORNO  
MODIFICA NUESTROS GENES

RAÚL DELGADO MORALES  
CARLOS ROMÁ-MATEO

**Lectulandia**

El conocimiento de la base genética de la existencia ha supuesto un gran cambio en nuestra concepción de la vida y la enfermedad. Pero en las últimas décadas, los estudios en torno a una serie de modificaciones reversibles en la estructura del genoma, y de las moléculas que lo acompañan, han permitido explicar cómo se modula la actividad de los genes para cambiar el destino de las células que forman nuestro organismo. Con este conocimiento, llamado epigenética, se inaugura una era que nos ofrece nuevas herramientas para comprender, predecir e incluso revertir enfermedades de una forma que no podíamos imaginar. La epigenética nos abre la puerta a la medicina de precisión y personalizada, una de las últimas fronteras biomédicas.

Raúl Delgado Morales & Carlos Romá-Mateo

# **La epigenética: Cómo el entorno modifica nuestros genes**

ePub r1.0

Titivillus 08.12.2024

Raúl Delgado Morales & Carlos Romá-Mateo, 2019  
Ilustraciones: Francisco Javier Guaraga Aragón  
Fotografías: Age Fotostock, iStock, Roberto Ruiz - Taller de Imagen UA  
Diseño de cubierta: Luz de la Mora

Editor digital: Titivillus  
ePub base r2.1

## Índice de contenido

Cubierta

La epigenética: Cómo el entorno modifica nuestros genes

Introducción

Más allá de la genética

La epigenética antes de nacer

El legado epigenético

El sueño de la medicina personalizada

Bibliografía

## Introducción

**L**os increíbles descubrimientos realizados en el campo de la biología desde que se conoció la estructura del ADN parecen dejar poco espacio para la sorpresa o la revelación. Cada vez somos más conscientes de nuestro lugar en la naturaleza, de nuestro origen y de cómo hemos llegado hasta donde estamos. La concepción molecular de la vida, de la evolución y del funcionamiento del cuerpo humano nos proporciona hoy en día una imagen tremendamente precisa y detallada de las piezas que forman un ser humano y de las leyes que rigen su funcionamiento.

En paralelo a este aumento del saber, se han producido avances notables en las técnicas que permiten aprovechar estos conocimientos para mejorar nuestras condiciones de vida: adelantos en la alimentación, prevención de dolencias, terapias farmacológicas... incluso se han llegado a erradicar enfermedades casi por completo, gracias a haber desentrañado los mecanismos que modulan nuestra respuesta inmunológica, permitiendo el desarrollo de las vacunas, por ejemplo. Pero sin duda, una de las llaves que más puertas ha abierto ha sido la concepción genética de la vida: descubrir el lenguaje que utilizan las células y la manera en la que viven, basada en información codificada y transmitida generación tras generación, hace posible entender cómo se consigue todo este ensamblaje preciso y eficiente entre información, estructura y funcionamiento. Cuando parecía que la genética podía responder todas las cuestiones y ayudarnos a ganar la batalla contra la enfermedad... nos dimos cuenta de que no era suficiente.

Entonces, llegó la epigenética. Una regulación a nivel genético que añade complejidad, pero a la vez permite entender mucho mejor cómo funciona el organismo. Una disciplina que ha venido acompañada, en muchos textos, por el epíteto de «revolucionaria». Si la genética nos hizo comprender que nuestro destino como seres vivos, lo que podemos llegar a ser, está escrito antes de nuestro nacimiento, la epigenética ha venido a demostrarnos que lo que está escrito se puede cambiar. Con esa información en nuestras manos podemos, ahora sí, enfrentar la lucha contra los estragos de la vejez, el estrés y las

amenazas contra nuestra salud. La epigenética nos enseña que es posible modular la actividad de nuestros genes heredados, cambiar la vida de nuestras células, y mejorar el futuro de nuestros descendientes. Entre las más esperanzadoras promesas que esta revolución trae bajo el brazo se encuentra el último objetivo para la biomedicina: atacar la enfermedad como algo específico y propio de cada persona.

Este tipo de aseveraciones hacen pensar que la epigenética no se parece a nada de lo conocido anteriormente. Nada más lejos de la realidad. La epigenética es una forma de organizar y modular el funcionamiento de algo que conocemos bien: los genes contenidos en el ADN de las células y las proteínas que se construyen a partir de ellos. El sistema de regulación epigenético se compone de una serie de marcas y modificaciones químicas a nivel molecular sobre el ADN presente en el núcleo celular. Estas modificaciones etiquetan los genes, los activan o los desactivan, y además retocan y alteran otras moléculas intermediarias de modo que el mensaje contenido en el ADN puede no llegar a su destino, es decir, a traducirse en proteínas. Todos estos marcajes son reversibles, pero también pueden fijarse de manera muy duradera. Tales son la ductilidad y la versatilidad de los procesos epigenéticos. Desde mucho antes de nacer, estas marcas y modificaciones en los reguladores que guardan el orden y la precisión en todos los procesos celulares comienzan a establecerse, asegurándose de que se cumpla una regla fundamental: que a partir de una célula única se generen millones y millones de células con identidades, apariencias y funciones totalmente diferenciadas y ordenadas, y todo a partir de un mismo libro de instrucciones: el ADN de la primera célula. Hay mucho que organizar para conseguirlo, y la epigenética desempeña un papel esencial. Comprenderla nos ayuda a entender mucho mejor el concepto de diferenciación celular que facilita el funcionamiento de nuestro organismo como un conjunto de sistemas coordinados. Y siguiendo este camino, hemos llegado a entender enfermedades que tienen su origen en el estado embrionario de un individuo y afectan a multitud de sistemas, puesto que alteran la precisa regulación de los modificadores epigenéticos.

Si el embrión progresa y llega a nacer, la epigenética sigue actuando. Constantemente y a lo largo de la vida, nuestros genes tienen la clave para convertirnos en lo que seremos, pero nuestras experiencias van a condicionar ese destino drásticamente, más de lo que se creía hasta hace poco. Siempre se ha sabido que factores como los hábitos de vida o la exposición a ciertas sustancias alteraban de manera significativa nuestra fisiología, pero hoy

sabemos por qué lo hacen. Lo que comemos, el ejercicio que hacemos, lo que respiramos..., disparan cambios mediados por las moléculas responsables de dirigir la epigenética, cambiando sutil pero perceptiblemente la lectura que las células hacen del ADN, lo que produce comportamientos distintos a partir de un mismo libro de instrucciones. Gracias a la epigenética comprendemos mucho mejor el envejecimiento, los estragos de una mala alimentación, o por qué personas que comparten gran parte de su genoma —es decir, la mayoría de sus genes son idénticos— tienen muy distinta predisposición a padecer ciertas enfermedades.

Si bien la información a nivel genético sigue siendo imprescindible hoy en día, la epigenética, desde una perspectiva superior, proporciona información mucho más precisa. Y si este campo de conocimiento se ha calificado de revolucionario no es solo por eso, sino por el hecho de que los cambios epigenéticos revisten una propiedad que los diferencia de cualquier otro mecanismo regulatorio: la posibilidad de ser transmitidos a la descendencia. Esta interacción entre ambiente y genética, no solo a nivel celular sino incluso con carácter transgeneracional, es la más controvertida y al mismo tiempo la más estimulante de las facetas que la epigenética nos ha mostrado en las últimas décadas. Promete ser algo realmente asombroso cuando seamos capaces de comprenderla en toda su complejidad. Los investigadores ya están utilizando el conocimiento de estas marcas y de cómo afectan a la actividad génica para fabricar nuevas y potentes herramientas de diagnóstico y de seguimiento de multitud de patologías, ya sean de origen genético, ambiental o multifactorial. Incluso se están empezando a utilizar fármacos capaces de alterar la actividad de los reguladores epigenéticos, con el fin de revertir las alteraciones que se observan en algunos estados patológicos y restablecer los patrones epigenéticos normales, o al menos lo más parecidos posible a los que se asentaron durante el desarrollo, y que sutilmente se han ido alterando por nuestras experiencias vitales.

Esta última aplicación es, realmente, la que va a suponer una revolución sin parangón en el campo de la ciencia biomédica. Poder revertir los efectos del ambiente, controlar el legado que pasemos a nuestros descendientes, modular la epigenética para rectificar lo que la genética nos hizo dar por irrevocable..., todo esto llevará a poder atacar la enfermedad desde el punto de vista más específico posible: lo que se conoce como medicina personalizada y de precisión.

Porque si bien es cierto que en los últimos años hemos dado auténticos saltos de gigante en cuanto al tratamiento de enfermedades mayoritarias como

la diabetes, el sarampión o cualquier otra que pueda prevenirse mediante la aplicación de vacunas o tratamientos sencillos, todavía somos incapaces de atajar las patologías de orígenes complejos. La implicación de diversos genes actuando conjuntamente, o de variantes genéticas específicas que hacen a los individuos presentar síntomas y reacciones que se alejan de la norma, dificulta en gran medida la generación de fármacos y terapias completamente efectivos. El hecho de saber que muchas de estas variaciones vienen condicionadas por la regulación epigenética supone un nuevo rayo de esperanza, que viene reforzado por el espectacular avance técnico. Cuando hablamos de avances técnicos no nos referimos solo al perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico y detección de variaciones en el genoma, sino también al de las herramientas bioquímicas que empiezan a permitir incluso la modificación directa de los genes con increíble precisión.

Puede que la epigenética no suponga una revolución radical, perceptible de la noche a la mañana, y que aún quede mucho por desvelar de sus mecanismos, pero, sin duda, nos está abriendo las puertas para traspasar una de las principales fronteras que todavía nos quedan por franquear.

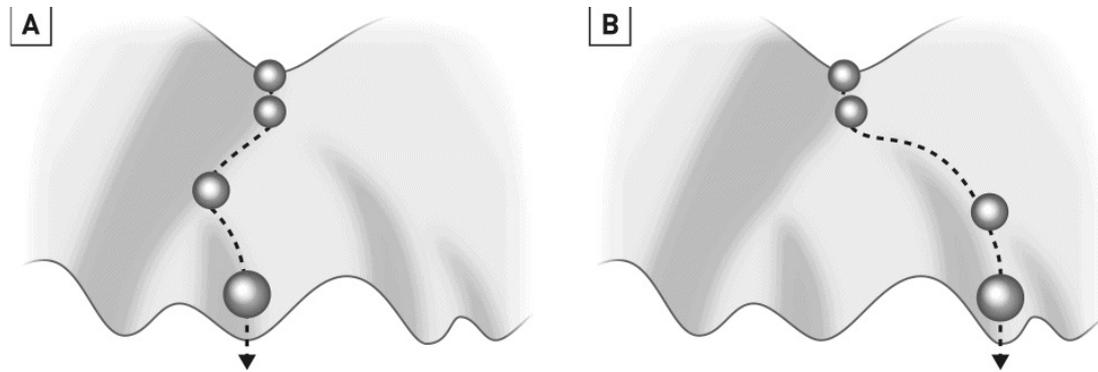
## Más allá de la genética

**C**on la finalización en 2013 del Proyecto Genoma Humano obtuvimos la mayor cantidad de información conseguida hasta entonces respecto a nuestra biología: la lista completa de genes que contienen todas y cada una de nuestras células. Muchos vaticinaron entonces el fin de la enfermedad, hasta que comenzaron a aparecer problemas: hechos que la genética no podía explicar por sí sola y errores que parecían contradecir algunos de sus cimientos. La visión clásica de la genética llevó a asumir durante muchos años que la dotación genética de un organismo en el momento de su nacimiento es inmutable y condiciona su destino inexorablemente. Se instauró así un determinismo genético que, no obstante, comienza a diluirse.

¿Cuál es realmente el papel del ambiente? ¿No influye en absoluto sobre la actividad de los genes y su efecto final sobre el organismo? Para responder a estas preguntas hubo quien se fijó más en las células que en los individuos, y en los momentos tempranos de la vida embrionaria antes que en los seres adultos, llegando a asentar la disciplina que hoy día conocemos como epigenética. El biólogo escocés Conrad Hal Waddington acuñó el término con el objetivo de intentar dar nombre a esos procesos que, pese a no ser capaz de desentrañar, entendía que actuaban como mediadores entre los estímulos que una célula recibe desde el exterior, fruto de su interacción con el medio y con las demás células que la rodean, y el efecto final sobre la actividad de sus genes. Los mecanismos epigenéticos «dosificarían» la información confiriendo a dicha célula propiedades nuevas, capacidad de responder a cambios externos... En definitiva, modulando pero al mismo tiempo afianzando su destino (fig. 1).

Trasladar estas conclusiones al individuo completo, ya desarrollado, nos permite entender un poco mejor cuán probable es que exista un nivel de regulación que actúe como mediador entre ambiente y genética. Este es el lugar que ocupa la epigenética, una disciplina que parte de la genética clásica para ir más allá, para mostrarnos que los genes no tienen la última palabra y que el destino celular no está sellado de manera irreversible. El debate

«adquirido versus innato» ya no es tal. Ahora sabemos que el ser humano no solo se define por la composición del conjunto de genes de sus células —el genoma—, sino que su epigenoma, influido por el ambiente, es vital en su existencia.



**Fig 1:** «Paisaje epigenético» basado en una ilustración de Conrad H. Waddington. Muestra que el proceso de desarrollo —la caída de la bola por el terreno— puede seguir diversos caminos en función de alteraciones del ambiente hasta llegar al final —la diferenciación completa de la célula—.

El epigenoma es un conjunto de «marcas químicas» sobre el genoma que dirigen acciones tales como la activación o desactivación del gen que se ha marcado y el control de la producción de proteínas a partir de ese gen concreto. Los mecanismos epigenéticos dotan, pues, a nuestras células de la capacidad de ser lo que son y, por lo tanto, son una parte esencial de las funciones que nos definen como individuos. Están detrás de procesos tan básicos como respirar, moverse o digerir el alimento, pero también de otros aún en la frontera de nuestro conocimiento, como sentir, pensar o amar. Solo entendiendo estos mecanismos podremos comprender la maravillosa complejidad del ser humano, y también mejorar en el diseño de terapias adecuadas para patologías como el cáncer. La epigenética y la genómica de alta resolución abrirán las puertas a la tan ansiada medicina personalizada, que permitirá diseñar tratamientos para un individuo según sus características genéticas y celulares específicas.

Para poder entender plenamente cómo la epigenética es capaz de modularnos —incluso podríamos decir de «programarnos»— para ser quienes somos, antes debemos comprender la base molecular de nuestra existencia.

## EL DESTINO ESCRITO EN LOS GENES

Las aproximaciones indican que un ser humano podría tener entre cincuenta y setenta billones de células en su organismo. Estas se agrupan y constituyen tejidos altamente especializados, que a su vez dará lugar a los órganos. Cada una de estas células constituye una entidad en sí misma, capaz de nutrirse, comunicarse con otras células, crecer e incluso reproducirse. Pero en el conjunto de un organismo pluricelular, cada célula tiene una función muy específica durante su vida, la cual viene determinada por el conjunto de proteínas del que dispone.

Las proteínas son los ladrillos que construyen tanto la mayoría de las estructuras de la célula como las máquinas moleculares que le proporcionan sustento, forma y multitud de propiedades. Para que una neurona, que es una célula del sistema nervioso, sea funcional, necesita exhibir en su superficie determinadas proteínas que permitan el intercambio de pequeñas partículas con carga eléctrica —iones de diferente naturaleza— a través de su barrera externa. Este intercambio de iones entre el exterior y el interior constituye la base de la comunicación eléctrica entre neuronas. Por otro lado, una célula del sistema inmunológico como un linfocito, cuya función principal es patrullar el torrente sanguíneo al acecho de invasores o cuerpos no deseados, deberá presentar en su superficie otro tipo de proteínas: receptores específicos de reconocimiento de moléculas. Al mismo tiempo, deberá generar proteínas que inicien una respuesta inflamatoria para luchar contra dicho invasor, o que controlen su capacidad para multiplicarse mediante la regulación de la división celular.

El conjunto de proteínas que una célula expresa es el responsable del aspecto final, de la forma, de las capacidades y, por tanto, de la función de dicha célula. Este conjunto de rasgos es lo que llamamos *fenotipo*, en contraposición al *genotipo*, que es el conjunto de genes que la misma célula porta en su interior. Porque, de manera simplificada, podemos afirmar —y esta es una de las claves para comprender la vida— que cada una de estas proteínas proviene de un gen, de un fragmento de información en forma de ADN, entre los miles que guarda el núcleo de nuestras células. El ADN o ácido desoxirribonucleico se encuentra en todos los seres vivos y pertenece a la familia de los ácidos nucleicos, que son moléculas de gran tamaño que tienen una naturaleza química similar a la de las proteínas pero una función muy distinta. Todo el ADN de una célula, el conjunto de sus genes, que conocemos como genoma, determina su identidad. Y todas las células de un mismo organismo comparten esa identidad porque todas, sin excepción, han derivado de una misma célula original por sucesivas divisiones.

## > LOS PRIMEROS PASOS HACIA LA EPIGENÉTICA

A lo largo de la dilatada historia de observaciones, elucubraciones e intentos más o menos acertados de explicar los mecanismos que regulan la herencia de los caracteres, se han sucedido algunos hitos clave que han sentado las bases de la genética, el sustrato esencial sobre el que, más tarde, ha surgido y se desarrolla la epigenética. Aparte de la célebre teoría de la evolución de las especies, basada en las observaciones de los naturalistas británicos Charles Darwin y Alfred Russel Wallace, que impregna todas y cada una de las ramas de la biología, otro avance destacado fue la enunciación en 1866 por parte del monje y naturalista austriaco Gregor Mendel de las leyes

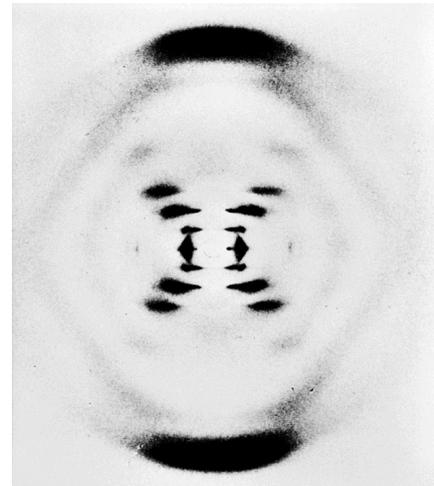


Imagen de cristalografía de rayos X de la molécula de ADN obtenida por Rosalind Franklin que permitió a Watson y Crick formular el modelo de la doble hélice.

que modelan la transmisión de caracteres de progenitores a descendientes. Para ello, Mendel llevó a cabo numerosos experimentos con guisantes, a cuyos resultados aplicó un tratamiento estadístico. Por otro lado, el descubrimiento, casi un siglo después, de la estructura molecular del ADN, la famosa doble hélice, permitió comprender los mecanismos básicos por los que la información contenida en el ADN termina convirtiéndose en proteínas, que son las que finalmente hacen que una célula tenga una u otra característica, una u otra función. Los biólogos Francis Crick y James Watson, británico y estadounidense respectivamente, dedujeron en 1953 la estructura de la molécula de ADN a partir de una imagen de rayos X obtenida por la química y cristalógrafa británica Rosalind Franklin.

---

Pues bien, ¿qué determina que una célula tenga un cierto conjunto de proteínas y la célula vecina tenga otro? Si tienen el mismo genoma, el mismo ADN, ¿por qué son tan distintas? ¿Qué hace que dos gemelos monocigóticos, que son genéticamente idénticos, puedan tener distintas enfermedades a lo largo de su vida? ¿Por qué unas personas padecen depresión, otras algún tipo de cáncer y otras alzhéimer si no se les encuentra ninguna alteración genética asociada? Todas y cada una de estas preguntas pueden responderse mediante la epigenética.

Los organismos que se reproducen de manera sexual confieren a sus descendientes la ventaja de poseer un genoma totalmente original, una mezcla equitativa de ADN procedente de cada uno de sus progenitores. Esta mezcla de genes hará que el embrión en desarrollo se parezca a ellos, pero ostente diferencias que lo hagan único, mejor en muchos aspectos, con las consecuencias evolutivas que eso conlleva. El nuevo e híbrido genoma que es la seña de identidad de este cigoto se mantendrá intacto división tras división, hasta dar lugar a un ser humano completo. En cada una de estas divisiones celulares embrionarias, las células hijas se van especializando poco a poco mediante un proceso llamado *diferenciación celular*, la clave de la diversidad estructural que encontramos en los organismos pluricelulares.

Todas las células de nuestro organismo comparten el mismo genoma y sin embargo son muy diferentes unas de otras, lo que significa necesariamente que existe algo que permite a las células interpretar de manera diferente dicho genoma. Pero antes de profundizar en esta idea de la lectura e interpretación del «libro de instrucciones», es preciso entender cómo está escrito dicho libro: comprender de qué está formado el genoma humano y descifrar el lenguaje codificado por el ADN.

## **EL ADN, EL LENGUAJE DE LA VIDA**

Cada célula viva, ya sea en sí misma un organismo —como podría ser una bacteria— o parte de un cuerpo multicelular, contiene una o varias moléculas de ADN. Son moléculas largas, formadas por la concatenación de unidades más pequeñas. En el caso de los seres humanos, el ADN es una cadena de aproximadamente dos metros de longitud que se encuentra altamente empaquetada, formando los cromosomas contenidos en el núcleo de todas y cada una de nuestras células. Cuando hablamos del genoma humano nos referimos al conjunto total de moléculas de ADN en forma de cromosomas que hay en una célula, y que es igual al que se encuentra en cada una de las células que constituyen el mismo organismo. El genoma humano contiene información suficiente para construir algo más de veinticinco mil proteínas, aunque en cada célula no se fabrican todas, sino solo algunos subconjuntos de ellas. Las proteínas son las encargadas de llevar a cabo las funciones celulares, ya sea organizando la supervivencia o la división celular, o dirigiéndose a puntos distantes del organismo en forma de hormonas para regular a otras células, entre otras muchas, muchísimas funciones. Por lo tanto, determinar el grupo de proteínas que cada célula va a tener en cada

momento es vital para poder definir la vida, para que una célula sea una neurona, para que sepa cuántas veces debe dividirse antes de morir o para que desarrolle una determinada función en un preciso instante. Esto requiere una regulación muy delicada. Si disponemos esencialmente del mismo número de genes que una rata, es lógico pensar que la gran diferencia entre las especies debe venir de cómo se regulan estos y de qué proteínas se sintetizan finalmente en cada célula.

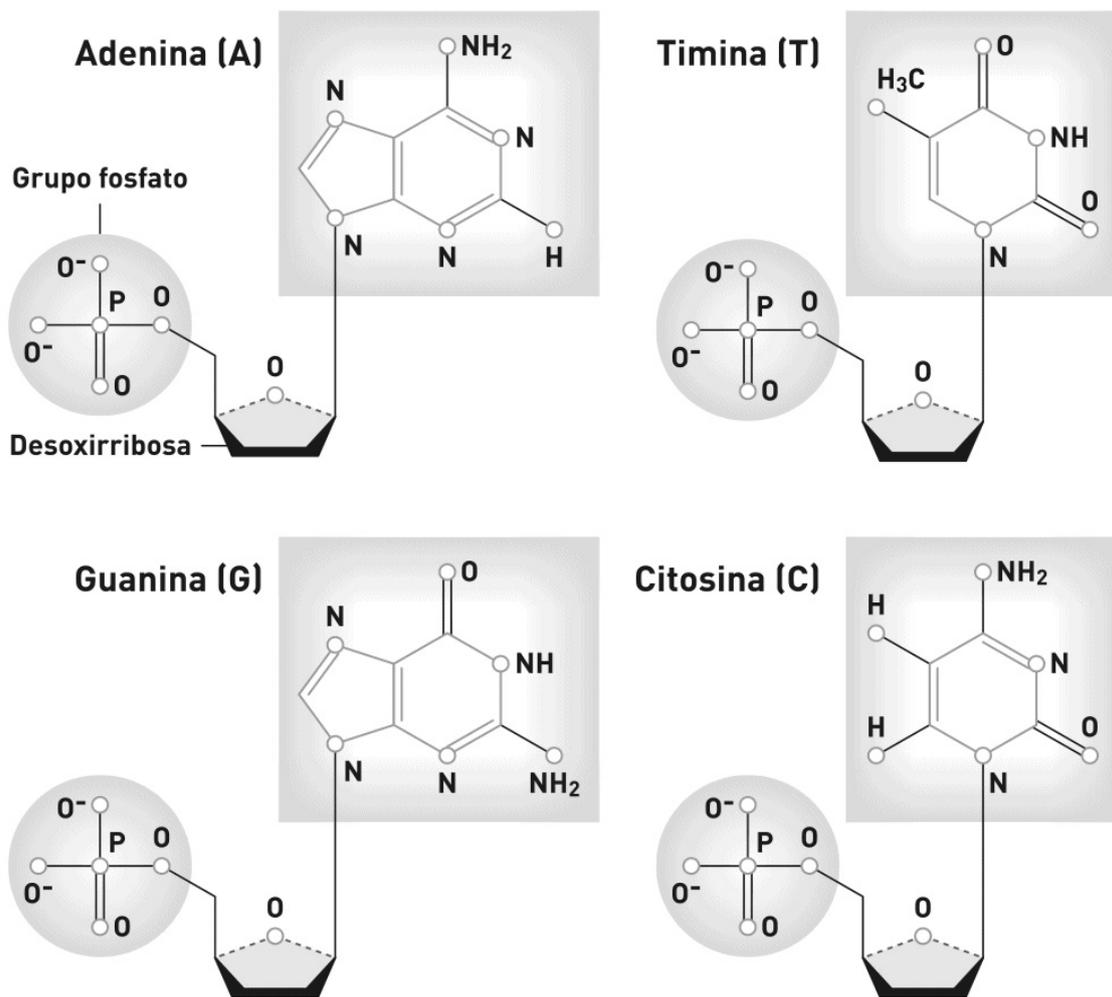
Hay una serie de genes que han de mantenerse silenciados siempre en determinadas células, otros que han de mantenerse siempre activos y un último grupo que se activa o se desactiva en función de las necesidades de esa célula como reacción al entorno. Y es que las células están en perpetua comunicación con el medio, recibiendo señales, interpretándolas y respondiendo de la forma adecuada. Dichas señales pueden venir de células vecinas o de lugares tremendamente alejados del organismo. Incluso, en algunos casos, vienen directamente del exterior. Y ahí es donde aparece la epigenética. Este nivel de regulación de la información es uno de los mecanismos más importantes a la hora de refinar la función génica y controla, en cada momento, qué genes se van a traducir a proteína y cuáles no en cada una de nuestras células. La epigenética regula, por tanto, la información genética. Podríamos definir el genoma como la gran enciclopedia de la vida, donde aparecen todas las palabras, las proteínas, pero que necesita una gramática y ortografía, la epigenética, para que cobren sentido. Pero antes de revisar la gramática, la pregunta obvia es: ¿qué idioma estamos hablando?

#### INTERPRETAR EL LIBRO DE INSTRUCCIONES

El ADN está compuesto por cuatro unidades diferentes llamadas *nucleótidos*, que se repiten a lo largo de la molécula en una secuencia. Los cuatro nucleótidos se diferencian entre sí por sutiles detalles químicos. Cada nucleótido está formado por un azúcar (la desoxirribosa), un grupo fosfato que actúa como enganche al siguiente nucleótido, y la parte diferenciadora: una base nitrogenada que puede ser adenina, timina, citosina o guanina (fig.

2), posibilidades que se representan con las letras A, T, C y G, respectivamente. La sucesión de nucleótidos da lugar a lo que se llama *secuencia del ADN*. Aquí reside su potencial como almacenamiento de información: a pesar de todas las similitudes en la estructura y naturaleza química de las moléculas de ADN en todos los organismos del planeta, las combinaciones de nucleótidos hacen que cada molécula sea única y diferenciable de las demás. A nivel estructural todas ellas son una hélice

formada por dos cadenas de ADN complementarias, lo que significa que las adeninas de una cadena quedan enfrentadas a las timinas de la otra, con las que tienen capacidad de formar enlaces, y lo mismo sucede con las citosinas y las guaninas. Las dos cadenas se disponen en sentidos contrarios —el ADN es como una carretera con dos carriles, uno de ida y otro de vuelta, en direcciones opuestas—. En el núcleo de nuestras células, el ADN, además de formar la doble hélice, se encuentra dispuesto en una estructura altamente compactada, la cromatina, gracias a su asociación con unas proteínas llamadas *histonas*. En determinados momentos del ciclo celular, la cromatina aún se puede empaquetar en un nivel mayor formando los cromosomas.



**Fig 2:** Estructura de las cuatro letras, nucleótidos, que componen el diccionario de la vida que es nuestro genoma.

Gracias a su específica secuencia de nucleótidos, que se agrupa en paquetes discretos de información correspondientes a los genes, la célula puede construir las proteínas necesarias para funcionar. Para ello, los genes (ADN) deben ser transcritos en la forma de otra molécula llamada *ARN*

*mensajero*. Este también posee una secuencia de nucleótidos, con algunas diferencias respecto al ADN desde el punto de vista químico pero similar a grandes rasgos. A partir de la secuencia de ARN mensajero copiada, se elegirán los bloques de moléculas que podrán ensamblarse unos con otros para dar lugar a las proteínas. La relación existente entre cada secuencia de tres nucleótidos del ADN y las piezas que forman las proteínas, llamadas *aminoácidos*, nos da la clave de la vida, literalmente: la concatenación de nucleótidos, esas palabras de tres letras todas seguidas en el ADN, codifican una serie de aminoácidos que, al ser ensamblados en ese orden y no en otro, formarán una proteína concreta. Por eso el conjunto de esta relación, tripletes de bases y aminoácidos, se llama *código genético*, y es el mismo para todos los seres vivos sobre la Tierra, demostrando de manera rotunda nuestro parentesco común. Hemos partido de una larga molécula con repeticiones de cuatro letras y obtenemos un conjunto de miles de moléculas de naturaleza distinta y capaces de hacer todo tipo de funciones. Hemos convertido información en materiales de construcción. Pero es obvio que el proceso es más complejo, y la secuencia de «letras» es algo más que eso.

Imaginemos la organización de la secuencia como un tren de pasajeros: la locomotora llevaría la voz cantante a la hora de decidir si el tren se mueve o no; los vagones van llenos de ingenieros que transportan los planos para la construcción de una máquina concreta. Solo si el tren se mueve los pasajeros llegarán a su destino, y podrán ponerse manos a la obra. Por lo tanto, la regulación del movimiento de la locomotora es clave, y si no hay maquinista, jamás se moverá. En esta analogía, la locomotora es la región promotora de un gen: requiere que un cierto tipo de proteínas se unan a esta región para activar la expresión génica, un maquinista que se ponga a los mandos. De ser así, se llevará a los pasajeros a su destino y se les permitirá trabajar. En realidad este «viaje» es un traspaso de información: un equipo de proteínas especiales, una vez dirigidas por el maquinista, se pondrán a copiar los genes del ADN en forma de ARN mensajero en un proceso conocido como *transcripción*. Harán copias de los planos que llevan los pasajeros para poder pasarlas a la siguiente cuadrilla de trabajadores, los que se ensuciarán las manos montando las piezas de las máquinas, en lo que conocemos como *traducción*: el paso de ARN a proteína, siguiendo escrupulosamente las reglas establecidas por el código genético.

Desde el inicio de la transcripción hasta la traducción, pasando por el transporte del ARN fuera del núcleo, todas las etapas están finamente reguladas. Cualquier mecanismo que impida la subida del maquinista a la

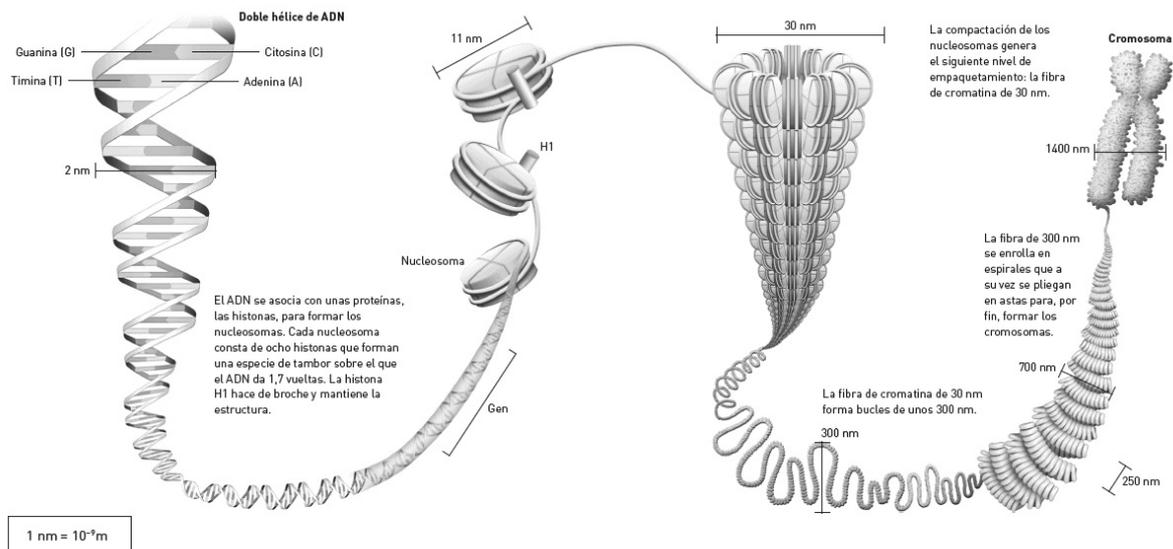
locomotora o entorpezca el avance del tren puede afectar al proceso y, por tanto, a lo que los pasajeros del tren puedan construir. La información que llevan nunca llegará a su destino, pero puede servir para otros propósitos, que explicaremos a su debido tiempo, relacionados con la epigenética. Porque los reguladores epigenéticos participan de todo este proceso: bloquean las locomotoras, impiden que los ingenieros se encuentren con los operarios o sencillamente enganchan los vagones de forma que no hay manera de que el tren avance.

La epigenética, siendo estrictos, es una rama de la genética que engloba todos aquellos mecanismos que matizan y puntualizan la mera sucesión de instrucciones —las moléculas de ADN— para construir proteínas. Hay otros mecanismos celulares que pueden afectar al funcionamiento de los genes, pero lo interesante de la epigenética es, por un lado, que el efecto puede ser duradero, tanto como para resistir división tras división celular, transmitiéndose de célula madre a célula hija, y, por otro, que ese efecto puede haber sido motivado por cambios en el exterior celular. Las implicaciones de estas dos sutiles diferencias son increíblemente importantes, como desgranaremos a lo largo de los siguientes capítulos, pero antes profundicemos un poco más en el funcionamiento de estos peculiares mecanismos.

---

## **> DEL ADN A LOS CROMOSOMAS: EMPAQUETAR LA MOLÉCULA DE LA VIDA**

La estructura del ADN se basa en la repetición de cuatro nucleótidos, cuyos elementos diferenciadores son unas moléculas llamadas bases nitrogenadas: adenina, guanina, timina y citosina. Esta secuencia forma una cadena que contiene la información esencial de la célula. Una segunda cadena se une por complementariedad, de manera que las adeninas se unen a las timinas, y las citosinas a las guaninas. Esta doble hélice de ADN mide más de dos metros y debe ser empaquetada para almacenarse en el núcleo de cada célula. Por ello, se asocia con las histonas formando la cromatina, que pasa por una serie de niveles de empaquetado que se inician con el nucleosoma y terminan con los cromosomas.



## LOS TRES NIVELES DE LA EPIGENÉTICA

En la actualidad se conocen tres tipos de mecanismos de regulación del ADN que cumplen los requisitos para considerarse epigenéticos, a saber, que modifiquen la actividad génica sin afectar a la secuencia del ADN, que se vean influidos por el ambiente y que, pese a suponer cambios reversibles, estos puedan perpetuarse incluso después de las divisiones celulares. Se trata de la metilación del ADN, los mecanismos de remodelación de la cromatina mediados por el código de las histonas, y la expresión de ARN no codificantes. Cada uno de ellos opera en un nivel distinto de regulación, es decir, afecta a diferentes etapas del proceso que va desde la mera información estática contenida en el ADN hasta que dicha información es utilizada para construir una o varias proteínas con una función específica dentro de la célula. Aunque el efecto final de los tres mecanismos sea parecido —facilitar o impedir que determinado gen sea interpretado en una instrucción para la célula—, las estrategias que emplean son totalmente diferentes.

### PONIENDO MARCAS EN EL GENOMA

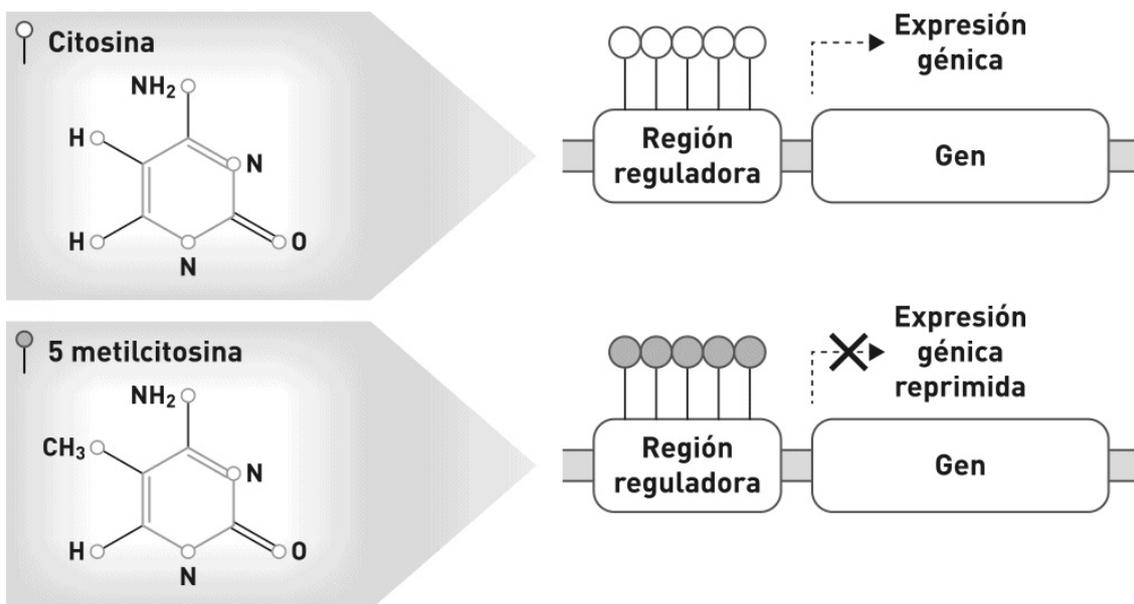
El primer nivel de regulación es la metilación del ADN, que consiste, básicamente, en marcar la zona de ADN que contiene un gen para impedir que este sea leído. Se trata de una ligera modificación química, la adición de un grupo metilo ( $-\text{CH}_3$ ) al quinto átomo de carbono del anillo de citosina, dando lugar a la 5-metilcitosina, también llamada simplemente metilcitosina (fig. 3). Para volver a la analogía de las letras y los alfabetos, donde antes

leíamos una C ahora leemos, una C\*, lo cual nos llama la atención y nos hace detenernos, dificultando la lectura de la palabra que sigue. Esta modificación se lleva a cabo por la acción de unas proteínas llamadas *ADN metiltransferasas*, que reconocen todas las citosinas seguidas de guaninas y las metilan. Estas secuencias de citosinas y guaninas aparecen con más frecuencia en las regiones reguladoras de los genes, lo que sería la locomotora en el símil anterior. El hecho de acumular metilcitosinas en la región reguladora del gen tiene un impacto enorme en su actividad, generalmente bloquea su expresión. Por lo tanto, la metilación del ADN es una marca represiva, evita que el tren se mueva. Esto es clave, por ejemplo, en el proceso del cáncer. Se ha descrito una pérdida de metilación en los genes llamados *genes prooncogénicos*, cuya sobreactivación da lugar a la aparición de cáncer. También se ha descrito una ganancia de metilación en genes supresores de tumores, lo que los inactiva e impide que hagan su función y que pongan freno a la división celular descontrolada que caracteriza este tipo de enfermedad.

La metilación del ADN, puesto que es un proceso reversible, puede verse modificada por el ambiente y por nuestras experiencias vitales, pero al mismo tiempo, puede ser algo estático, perdurable en la vida de la célula e incluso en la del organismo, y esta propiedad es la que permite determinar la identidad celular. Con la fecundación del óvulo por parte del espermatozoide se forma una única célula, que es capaz de transformarse más tarde en cualquier célula de nuestro organismo. Esta capacidad se debe en gran parte a que su número de marcas epigenéticas se reduce casi al mínimo tras la fecundación. En divisiones sucesivas y gracias a procesos de metilación de regiones promotoras de diversos conjuntos de genes, se inician procesos de programación celular que llevan al bloqueo selectivo de determinados programas genéticos. Por ejemplo, en células madre neurales, que darán lugar solo a astrocitos, oligodendrocitos o neuronas (todos ellos tipos celulares característicos del sistema nervioso central), se bloquean aquellos conjuntos de genes que son cruciales para la función del hígado, mientras que a la vez se activan los esenciales para la función cerebral. Estas marcas se mantendrán el resto de la vida de la célula, y serán heredadas por las células hijas tras la división celular. Además, algunos cambios epigenéticos, como los producidos por el estrés en óvulos o espermatozoides, pueden llegar a pasar a nuestros hijos y «programarlos» para sufrir algunas patologías como la depresión.

Por lo tanto, existen dos tipos de metilación: la que llamamos *de mantenimiento* y la que se produce *de novo*. Cuando la doble hélice de ADN

se prepara para la división celular, se separan las dos hebras y se sintetiza una hebra nueva complementaria a cada una de ellas, es decir, una nueva hebra idéntica a la hebra con la que estaba unida antes de separarse. De esta manera, cada una de las dos células hijas resultantes del proceso de división celular estará formada por una hebra de la célula madre y una hebra nueva, y llevarán las mismas instrucciones para la producción de proteínas. En ese preciso momento, las marcas de metilación de la doble cadena original, que se encontraban en las dos hebras de la célula madre, solo están presentes en una de las hebras de cada célula hija en la hebra original. Gracias al papel de las metiltransferasas, el estado de metilación de las dos hebras se restablece usando la hebra original. Este sería el proceso llamado de metilación de mantenimiento, y permite mantener genes inactivos o silenciados tras la división celular, haciendo posible, por ejemplo, que al dividirse una célula muscular, las dos células creadas sigan siendo células musculares.



**Fig 3:** El estado de metilación de un gen determina su actividad. Cuanta más metilación (bolitas oscuras) muestre su región reguladora, menos actividad tendrá.

La metilación del tipo *de novo* es la que se produce como respuesta a la influencia del ambiente, la que puede cambiar con nuestras experiencias vitales, la que se ve afectada por agentes nocivos como el tabaco o las drogas. Mediante mecanismos que no conocemos aún completamente, hay regiones de los genes que pueden ganar metilación durante el transcurso de nuestra vida, independientemente del estado de metilación de su célula madre. Este hecho es uno de los cambios de metilación que hemos explicado que son responsables de patologías como el cáncer, en el que, en un momento dado, una célula adquiere nuevas marcas en ciertos genes y pierde otras, lo que

determina que la célula escape del mecanismo de control de la división celular y se convierta en una célula tumoral.

¿Y cómo es capaz la metilación de citosinas de reprimir la expresión génica? Los grupos de proteínas que participan en la transcripción del ADN reconocen las metilaciones, se unen a esas secuencias metiladas y atraen otras proteínas que serán las encargadas de reprimir el gen. Por lo tanto, se puede decir que las metilaciones actúan generalmente como baliza de señalización, que indica a la célula la zona que ha de apagar mediante la atracción de agentes represores. Este sería solo uno de los mecanismos posibles; sabemos también que hay factores esenciales para el inicio de la transcripción que no pueden unirse a la región reguladora del gen si este se encuentra metilado.

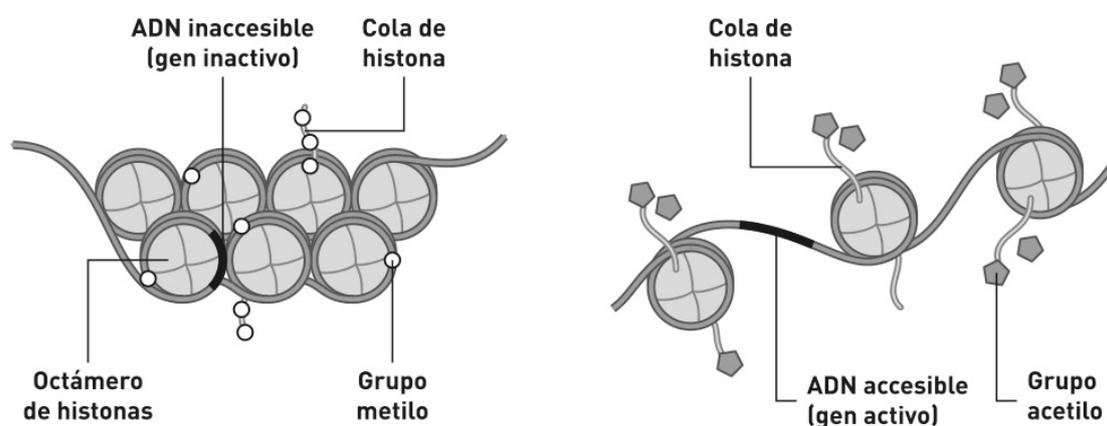
Aunque durante un tiempo se consideró que la metilación del ADN era un proceso estático irreversible, se ha comprobado que es dinámico y plástico: durante la vida de una célula se dan constantemente procesos de metilación y desmetilación. Además, hoy sabemos que aparte de la metilación existe la hidroximetilación del ADN, una reacción que reconoce citosinas metiladas y las oxida. Dicha modificación tiene un efecto contrario al de la metilación, puesto que activa la expresión génica. Actualmente, la hidroximetilación se considera una de las marcas epigenéticas más importantes en el desarrollo cerebral y en los procesos patológicos asociados a enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer, entre otras. No obstante, las limitaciones tecnológicas aún nos impiden entender su función específica y qué implicación tiene este tipo de regulación en las enfermedades neurológicas.

En conjunto, la metilación del ADN es un mecanismo extremadamente eficaz en cuanto a su capacidad de regulación de la expresión génica. Pese a que hoy podemos interrogar a todas las citosinas del genoma completo y saber su estado de metilación, aún no comprendemos en su totalidad cómo regula el genoma ni por qué aparecen cambios puntuales en el patrón de metilaciones en momentos determinados. Gracias a los avances en las técnicas de secuenciación y a la reducción de costes, estamos empezando a observar otras bases del ADN susceptibles de ser metiladas. Por ejemplo, se ha descrito la metilación de la adenina como un proceso determinante en la regulación de algunas especies como la mosca de la fruta, pero también en células humanas. Si tenemos en cuenta esto, y que además las citosinas pueden ser metiladas aunque no las siga una guanina, la complejidad y variedad del mecanismo da lugar a una regulación muy fina en cada tipo

celular, una regulación que permite a cada célula no solo definirse fenotípicamente, sino también adaptarse al medio en el que vive.

#### ENREDANDO EL ADN

Además de la metilación del ADN existen otras marcas epigenéticas que permiten a las células controlar qué proteínas se sintetizan y cuáles no, de manera reversible pero también muy duradera. Una de ellas es el llamado *código de histonas*. Antes hemos mencionado que el ADN es una doble hélice altamente empaquetada en el núcleo de nuestras células. Pues bien, el ADN no se encuentra «desnudo» en el interior del núcleo, sino que se protege y recubre de proteínas. Las histonas son proteínas que se encargan de empaquetar el ADN formando una especie de ovillo sobre el que se enrolla la doble cadena, dando lugar al *nucleosoma*. La formación del nucleosoma permite reducir la longitud de la cadena de cromatina a una sexta parte. Las histonas se agrupan para formar una especie de tambor de ocho piezas, el *octámero*, sobre el que se enrolla el ADN. La finalidad del octámero es múltiple: sirve de mecanismo de empaquetamiento al reducir el espacio que necesita la célula para guardar la doble cadena; sirve de mecanismo protector, ya que el resultado del superempaquetamiento es la generación final del cromosoma, que permite protegerlo de las proteínas que se encuentran a su alrededor; y sirve también de mecanismo regulador de la transcripción. Por todo ello, la modificación de las proteínas histonas es uno de los procesos epigenéticos más importantes y dinámicos que poseen las células de nuestro organismo.



**Fig 4:** La metilación de las histonas provoca que los nucleosomas se aprieten entre sí y que el gen quede inaccesible a las proteínas que llevan a cabo la transcripción. Su acetilación tiene el efecto contrario.

Cada una de las histonas que forman el octámero tiene la particularidad de disponer de unas colas que quedan expuestas hacia fuera de la estructura, quedando accesibles desde el exterior. Es en estas colas donde se realizan las modificaciones epigenéticas (fig. 4). Existen más de once tipos de modificaciones diferentes que se pueden dar sobre las histonas, como la metilación, la fosforilación o la acetilación, y cada cola de histonas puede presentar hasta veinte o treinta puntos diferentes de modificación. Teniendo en cuenta que algunos de estos puntos pueden estar modificados de manera única, doble o triple, y que las distintas modificaciones pueden combinarse entre sí, uno puede hacerse a la idea de lo complejo que resulta comprender los mecanismos de acción de cada nucleosoma. Más aún si pensamos que el resultado de la expresión del gen no se deberá solo a un nucleosoma concreto, sino probablemente a más de cien. De ahí que se defina el código de histonas como el conjunto de modificaciones de histonas que presenta una región concreta del ADN y que determina que se active o se reprima un determinado gen.

El efecto de estas modificaciones es fácil de entender si ampliamos un poco la escala y observamos el ADN formando complejo con las histonas y dando lugar a los cromosomas. Podemos imaginar el ADN como el cable de un teléfono de aquellos del siglo pasado, que siempre estaban enrollados. Las marcas de las histonas pueden mantener el cable muy enrollado y por ello no accesible a la maquinaria de transcripción, o relajarlo para desenrollarlo y permitir que dicha maquinaria se acerque, se una a las regiones reguladoras y facilite la creación de nuevas proteínas. Retomando el símil ferroviario, el código de histonas puede dar luz verde o detener del todo el avance de cada uno de los trenes de la información genética. Por otro lado, estas histonas sirven de puntos de reconocimiento a otras muchas proteínas, a modo de helipuertos, que permiten que estas modulen la estructura del ADN activándolo o reprimiéndolo.

Las modificaciones de las histonas son cambios muy rápidos y dinámicos que permiten determinar de manera prácticamente inmediata qué genes se han de activar en cada momento. Pero eso no significa que sean estados transitorios, ya que se ha descrito que también pueden permanecer alteradas por un tiempo bastante largo. Este mecanismo epigenético está muy estudiado en el campo de la adicción, ya que se sabe que algunas drogas como la cocaína o la anfetamina son capaces no solo de modificar las histonas de manera rápida, sino que además pueden producir también cambios duraderos que podrían estar muy relacionados con la recaída o con el mantenimiento de

la adicción. Además, el código de histonas podría estar también vinculado a la susceptibilidad a padecer dicha adicción, lo que vendría a explicar cómo es posible que entre las personas que prueban una droga como la marihuana o la cocaína, solo algunas desarrollen una conducta adictiva hacia esa sustancia. Por lo tanto, podría existir una predisposición a la adicción cuya base sería de origen epigenético.

Otro de los procesos en los que la modificación de histonas desempeña un papel clave es en el aprendizaje y en la memoria. Para poder llevar a cabo un aprendizaje concreto, es esencial que haya proteínas nuevas, y en este proceso el código de histonas es fundamental. La conducta es el resultado de la interacción de los genes con el ambiente, y la epigenética resulta determinante en estos procesos que unen el ambiente y el genoma; se cree que la epigenética es clave en el eterno debate científico de lo innato frente a lo adquirido, lo que los anglosajones llaman *nature versus nurture*. El proceso de aprendizaje y memoria es crítico a la hora de modular nuestra conducta. Mediante el aprendizaje obtenemos conocimiento y experiencias de nuestro entorno, y la memoria es el mecanismo para codificar, almacenar y posteriormente recordar lo aprendido. Por ejemplo, y como veremos más adelante con mayor detalle, los datos acumulados hasta la fecha en laboratorios de todo el mundo indican que los procesos de modificación de histonas y metilación de ADN son esenciales para establecer la memoria a corto y largo plazo. Además, distintos fármacos con capacidad de alterar el código de histonas han demostrado que son efectivos a la hora de eliminar selectivamente algunos aprendizajes adquiridos en ratones de experimentación. Por todo ello, es esencial comprender el papel de la epigenética en estos procesos cerebrales.

#### DEL GENOMA BASURA AL GENOMA HUMANO

Los mecanismos epigenéticos que hemos revisado hasta el momento regulan la transcripción, es decir, la copia de la secuencia de los genes desde el ADN hasta una versión en ARN imprescindible para que se pueda construir una proteína. Lo consiguen, por tanto, alterando la lectura del ADN, mediante la modificación de las histonas o alterando químicamente el propio código de ADN con la metilación. Pero hay un tercer mecanismo epigenético que afecta al siguiente paso: la traducción del ARN a proteína. Recordemos que para que un gen se convierta en proteína, primero el ADN se ha de transcribir en esta otra molécula esencial para la vida, el ARN mensajero (ARNm). Ese ARNm será posteriormente reconocido por los ribosomas, las fábricas moleculares

encargadas de sintetizar más proteínas. Este ARNm es el sujeto de otro nivel de regulación. Los mecanismos epigenéticos que regulan el paso de ARNm a proteína lo hacen mediante otras secuencias de ARN que no contienen información para construir ninguna proteína; se denominan, por tanto, *ARN no codificantes*.

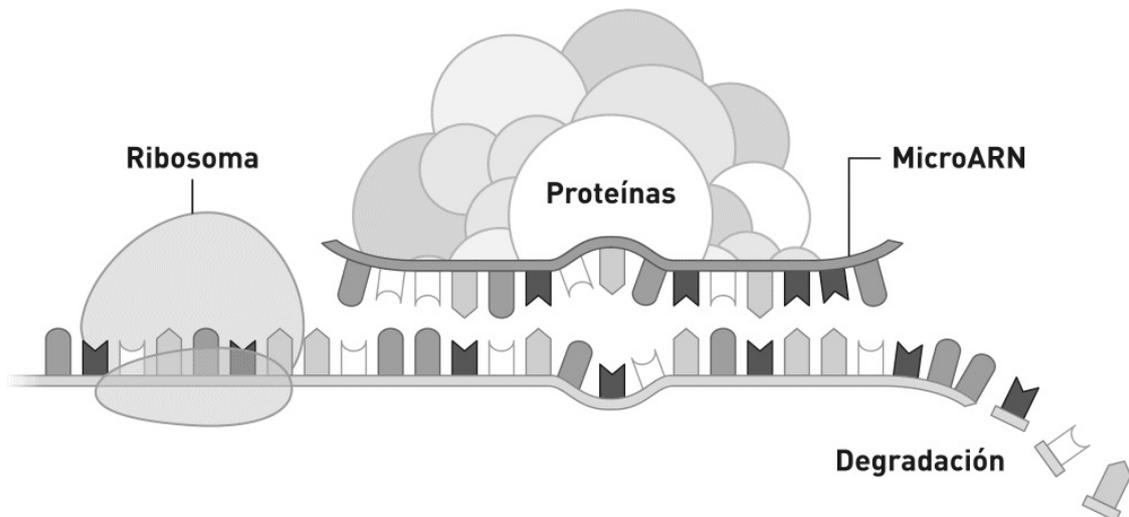
Resulta muy curioso que solo el 5% de nuestro ADN acabe siendo traducido a proteínas, y que el 95% restante, cuya función desconocemos en gran parte, se haya conocido tradicionalmente como *genoma oscuro* o *genoma no codificante*. Durante décadas los científicos pensaban que todo el ADN del genoma que no se traducía a proteínas tenía solo una función estructural, para cargar con todas las regiones que sí se traducían y poder así generar estructuras más grandes, como los cromosomas. Por ello, este ADN no codificante se denominó, durante mucho tiempo, «genoma basura». Existe hoy día controversia en cuanto a dicho nombre, puesto que también hay quien piensa que la existencia de grandes cantidades de ADN sin función alguna no es más que una muestra del proceso evolutivo, una especie de fósil molecular. Además, el ADN basura podría cumplir con la función indirecta de amortiguar los efectos de agentes capaces de alterar y mutar la molécula de ADN, puesto que en regiones tan extensas sin información vital una mutación no tendría mayor importancia. Hoy sabemos que gran parte de este genoma oscuro se encarga de producir los ARN no codificantes (ARNnc). Estos ARNnc son una familia de moléculas muy amplia, y muy difícil de estudiar aún por las limitaciones técnicas. La ciencia avanza en gran medida gracias a la tecnología, pero esta, a su vez, la limita. Aún desconocemos muchas de las propiedades y funciones de los ARNnc, pero poco a poco la comunidad científica va descifrando los misterios y maravillas que esconden.

Los ARNnc participan en funciones tan importantes como la inactivación del cromosoma X, uno de los procesos epigenéticos más trascendentales de nuestras células. De los veintitrés pares de cromosomas en los que se distribuye el ADN en nuestras células, uno corresponde a los llamados cromosomas sexuales. En este par, las mujeres disponen de dos cromosomas X, y los hombres de un cromosoma X y un cromosoma Y. Pues bien, en las mujeres solo se expresa un cromosoma X, el otro queda silenciado por completo. Cuál de los dos cromosomas X resultará silenciado y cuál no se decidirá de manera aleatoria en cada célula, debido a la acción de un ARNnc llamado Xist. Esto será muy relevante en algunas desregulaciones epigenéticas que provocan enfermedades que afectan solo a mujeres, por estar ligadas al cromosoma X. En total, existen aproximadamente hasta 50 000

ARNnc de cadena larga distintos en humanos, hecho que demuestra su importancia en la regulación del genoma.

Pero quizá, dentro de este conjunto de moléculas reguladoras codificadas por el genoma oscuro, las mejor estudiadas hasta la fecha sean los ARNnc de cadena corta. Mientras que la mayoría de los ARNnc de cadena larga interactúan con el ADN, los de cadena corta lo hacen con los ARN mensajeros. Existen muchísimos tipos de ARNnc de cadena corta, y conocemos muy poco de ellos. Un ejemplo prototípico de ARNnc de cadena corta son los microARN, que son aquellos con un tamaño aproximado de entre 19 y 24 nucleótidos —un contraste sobrecogedor si pensamos en los miles o incluso decenas de miles de bases de los ARNnc de cadena larga—. En la actualidad sabemos que existen más de 2 500 microARN diferentes. La mayoría de ellos parecen compartir un mismo mecanismo de acción para reprimir la actividad de un gen.

Hasta el momento en el que se generan los microARN, el funcionamiento es el mismo que el de un ARNm: la información del ADN ha sido transcrita en ARN. Pero los microARN nunca llegarán a ser proteínas. A medida que son producidos por la maquinaria de transcripción, son procesados y reconocidos por distintos conjuntos de proteínas, formando un complejo que será capaz de unirse a ARN mensajeros, pero solo a aquellos que sean complementarios al microARN —es decir, que las letras del microARN se emparejen con las del ARNm, del mismo modo que sucede con las dos cadenas del ADN—. La unión del microARN al ARNm diana (fig. 5) hace que su destino quede sellado: antes de que el microARN pueda servir como molde para construir una proteína en los ribosomas, el complejo microARN-ARNm será destruido.



**Fig 5:** Los ARN no codificantes son capaces de regular la síntesis de proteínas, por ejemplo, degradando el ARN mensajero.

El funcionamiento de los microARN es complejo, y su regulación aún entraña muchos misterios. Cada microARN puede unirse a centenares de ARN mensajeros distintos. Como hemos mencionado antes, el mecanismo de acción clásico del microARN se basa en su complementariedad con el ARNm diana; pero dado que la complementariedad no necesita ser del cien por cien, un mismo microARN se puede unir a diversos ARNm. Por este motivo, resulta todavía muy difícil poder diseccionar el papel de un microARN concreto y se cree que regulan múltiples procesos dependiendo en gran medida del tipo de célula en particular y del contexto o ambiente en el que se encuentra.

El carácter epigenético de este tipo de mecanismos es especialmente llamativo: por supuesto que no alteran la secuencia del ADN. No tienen ni que acercarse a él. Sin embargo, su potencial para cambiar el conjunto de genes que están produciendo proteínas en un determinado momento celular es devastador, y dado que cada célula a su vez puede producir un elevadísimo número de microARN diferentes y que esta producción puede regularse y cambiarse drásticamente en función de los estímulos recibidos por la célula, la versatilidad que se deriva del mecanismo es asombrosa. Finalmente, la célula, tras su división, puede transmitir a las células hijas moléculas de microARN ya producidas y listas para la acción, perpetuando sus efectos regulatorios en la generación siguiente. Todo ello hace de este mecanismo un proceso epigenético cuya relevancia está siendo cada vez más manifiesta y del que seguramente aún nos queden muchas sorpresas por descubrir.

Hasta ahora hemos podido observar tres niveles de regulación de la actividad de los genes. Existen muchos datos que indican que tanto la metilación del ADN como la modificación de histonas se hallan altamente coordinadas. Regiones con pocas metilaciones, y por lo tanto activas, concentran histonas con modificaciones activadoras. Como hemos dicho antes, uno de los papeles principales de las modificaciones de histonas es el de atraer otras proteínas, formando un «helipuerto» en el ADN. Parte de estas proteínas pueden metilar o desmetilar el ADN, con lo que al final, es la suma de esfuerzos lo que consigue activar o desactivar los genes. En cuanto a los ARN no codificantes, hoy en día sabemos que algunos tipos, especialmente los de cadena corta, también son capaces de interactuar con la maquinaria de metilación del ADN y generar cambios en la expresión génica.

---

## > EPIGENÉTICA Y SILENCIAMIENTO DE GENES

Uno de los ejemplos clásicos sobre la importancia de la epigenética en el silenciamiento de genes es el del gato calicó, un gato doméstico con una coloración característica: el pelaje blanco muestra manchas anaranjadas y manchas negras. Estos gatos son siempre hembras. Su color es peculiar por un motivo clave: existe un gen para determinar el color del pelaje o bien negro, o bien anaranjado, en el cromosoma X. El color blanco depende de otros factores no ligados al cromosoma X. Los machos solo tienen una copia del cromosoma X, así que o reciben la versión del gen para el pelaje naranja, o la versión para el pelo negro. Pero las hembras tienen dos cromosomas X, de modo que pueden tener las dos versiones del gen. ¿Y por qué presentan los dos colores a la vez? Las gatas silencian uno de los dos cromosomas X de manera aleatoria en cada célula de su cuerpo, incluidos los melanocitos, que son las células responsables del color del pelo. Pues bien, si la gata hereda los dos alelos distintos, es decir, la versión del gen naranja y la versión negra, acabará teniendo «melanocitos naranjas» y «melanocitos negros», fruto del silenciamiento aleatorio, dando lugar a este particular pelaje tricolor. Como cada melanocito se divide en dos manteniendo la regulación epigenética y con



El pelaje de esta gata calicó indica que tiene la versión del gen para el color naranja en uno de sus cromosomas X, y la del color negro en el otro.

ello la «elección» inicial y aleatoria de qué cromosoma ha sido inactivado, el efecto final es el de parches de pelo con diferente coloración.

---

Estamos comenzando a discernir nuevos mecanismos epigenéticos hasta el momento desconocidos, como la alteración del ARN sin modificar su secuencia, que permite modular si finalmente es traducido a proteína o no. Se están iniciando estudios que arrojan datos que demuestran que existen procesos de metilación del ARN y que este sería capaz de modificar su actividad en función de la zona en la que se encuentre la metilación en la secuencia del ARN. Aún no conocemos bien los detalles, pero esto añadiría un nivel más en la compleja regulación epigenética.

La particularidad de estos mecanismos epigenéticos, que los diferencian de otras formas de regulación génica, es que funcionan de una manera dinámica, reversible y a largo plazo, ya que incluso pueden pasar de una célula a la siguiente célula hija, tras una división. Las marcas epigenéticas no solo determinarán la identidad de nuestras células y la creación de órganos, sino que además pueden influir de forma significativa en la probabilidad de tener una vida sana o, por el contrario, sufrir enfermedades tales como el cáncer o el alzhéimer. Comprender cómo funcionan estos mecanismos, y cómo alterarlos de manera controlada, puede abrir muchas puertas a la hora de erradicar estas patologías. Para ello se está trabajando en diseccionar la respuesta molecular debida a la interacción del individuo con su entorno. ¿Cómo puede el ambiente afectarnos hasta el punto de hacernos padecer depresión o cáncer por hechos sufridos por nuestros padres? ¿Podría la manipulación artificial de nuestras marcas epigenéticas evitar semejantes destinos? De todo esto, y mucho más, hablaremos en el siguiente capítulo.

## La epigenética antes de nacer

**E**n el origen de la vida, los organismos compuestos por una única célula fueron los amos del planeta durante mucho tiempo. Eran capaces de sobrevivir en las condiciones más inhóspitas, nutriéndose y multiplicándose a su antojo en un entorno nada fácil. Las primeras células aparecieron en la Tierra hace aproximadamente cuatro mil millones de años, iniciando así la vida tal y como la conocemos. Estos organismos comenzaron un proceso evolutivo que les permitió ganar complejidad y adoptar rasgos heredables gracias al almacenamiento de información en moléculas de ARN que también llevaban a cabo funciones enzimáticas; en otras palabras: hacían a la vez las funciones de nuestro ADN y de nuestras proteínas.

Unos doscientos millones de años después de su aparición, el ARN dio paso al ADN, y con él surgieron las proteínas. Gracias a la fusión con otras células o por transferencia de genes por medio de virus, un grupo de células primitivas evolucionó hasta dar lugar a las *células eucariotas*, como las nuestras, que disponen de membranas internas y de un núcleo donde se almacena el material genético. Este hecho permitió un incremento sustancial en la complejidad celular que a su vez trajo el asociacionismo celular. Surgieron, así, los primeros organismos pluricelulares que, con el paso de millones de años y generaciones, evolucionarían hasta dar lugar a los animales, y entre ellos a los seres humanos.

La selección natural, la evolución y sus mecanismos han llevado a los organismos pluricelulares a crecer en tamaño, en complejidad y en número de funciones. Una de las grandes ventajas del asociacionismo celular fue la diferenciación, proceso por el cual grupos de células próximas se transformaban en tipos celulares especializados que permitían desarrollar funciones específicas en beneficio del organismo. Esto amplió las capacidades de los seres vivos, añadiendo movimiento, adaptación, percepción del entorno y un largo etcétera. No sabemos a ciencia cierta cómo ni cuándo se originó la epigenética, pero sí tenemos claro, aunque de manera incompleta, que esta es esencial para esta especificidad celular. Gracias a ella,

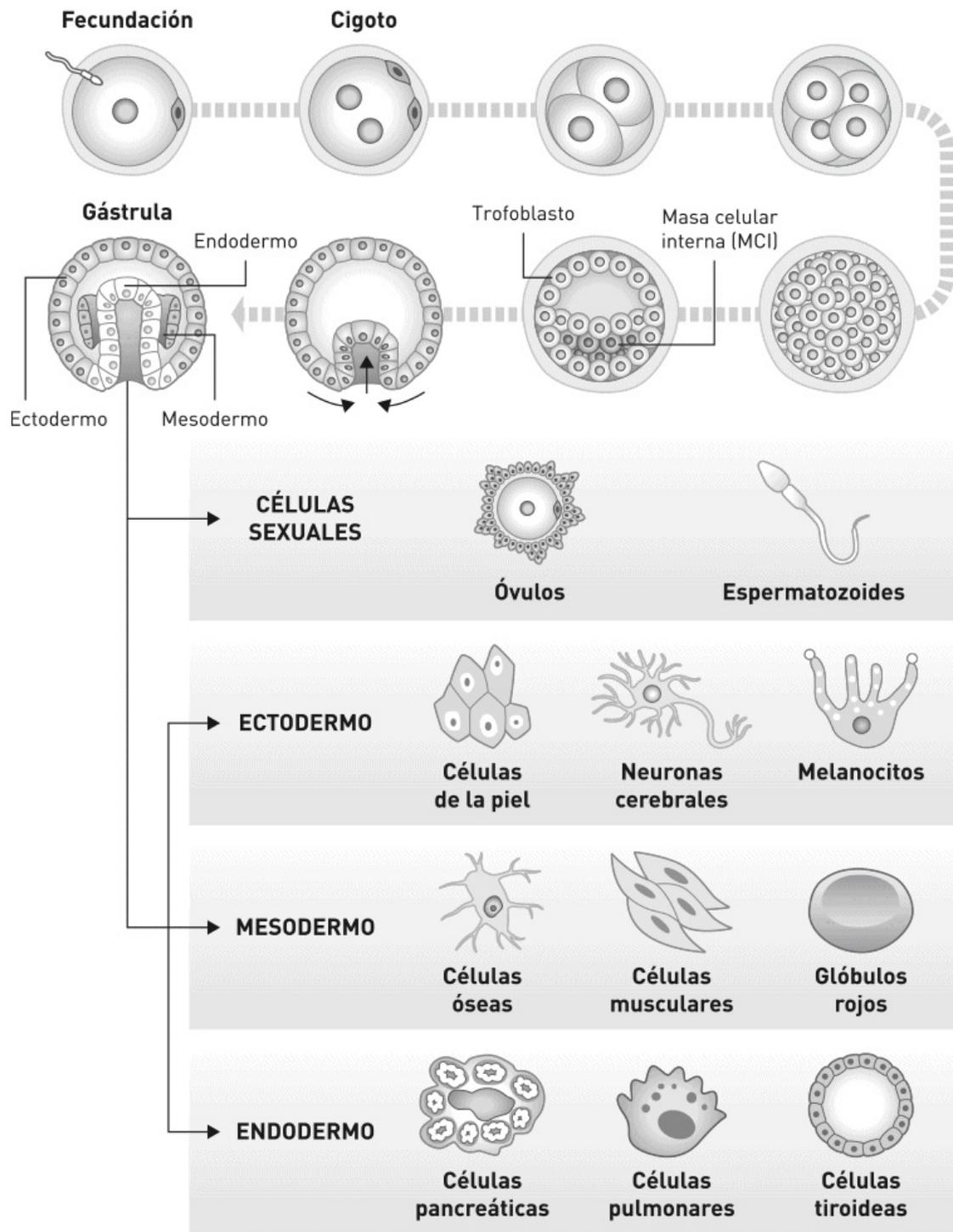
las células adoptaron formas, funciones y equilibrios nunca antes conseguidos.

Algo parecido sucede cuando se origina un ser humano: todas sus células se forman a partir de una única célula primordial, que es el resultado de la fecundación. Desde la unión del espermatozoide y el óvulo, el embrión experimenta un complejo y asombroso proceso en el que la diferenciación, y, por tanto, la epigenética, tiene un papel protagonista.

## CÓMO SE DESARROLLA UN SER HUMANO

Todo ser humano surge de una única célula original, el cigoto, que es el resultado de la fecundación de un óvulo por parte de un espermatozoide. Antes de eso, las células que dan lugar a óvulos y espermatozoides experimentan un proceso de división especial, llamado *meiosis*, que reduce su material genético a la mitad. Así, mientras que el resto de las células de nuestro cuerpo posee dos juegos de cromosomas, veintitrés parejas, óvulos y espermatozoides, las células sexuales, solo tienen un juego, veintitrés cromosomas. De este modo, al unirse en la fecundación, el cigoto volverá a tener los dos juegos de cromosomas, uno aportado por el espermatozoide y otro, por el óvulo.

El cigoto es una *célula madre totipotente*, lo que significa que tiene la capacidad de dar lugar a cualquier tipo celular de nuestro organismo, además de a otras células madre. Para ello se divide mediante el mecanismo «normal» de división de las células eucariotas, la *mitosis*, un proceso por el cual estas duplican su material genético y lo separan en dos células hijas, que son idénticas genéticamente. A medida que el cigoto va experimentando una serie de divisiones sucesivas, va pasando de tener una estructura compacta y homogénea a presentar diferentes estructuras, ya que las células hijas se van especializando. A partir del estadio de 32 células se distingue una capa externa de células denominada *trofoblasto*, que originará parte de la placenta —otra parte se forma a partir del endometrio, la capa que recubre el útero de la madre—, y un grupo de células en el interior llamada *masa celular interna* (MCI). Después de un tiempo en estado de totipotencia, las células de la MCI comenzarán a diferenciarse en tres capas celulares llamadas *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo*, que más tarde darán lugar a los diversos tejidos y órganos (fig. 1). La MCI, además, nutre al trofoblasto, mientras que este secreta un líquido hacia el interior del cigoto que genera una cavidad.



**Fig 1:** Evolución temprana del embrión humano. Las células sexuales se originan antes de la diferenciación del ectodermo, el endodermo y el mesodermo. La diferenciación celular dará lugar a cientos de tipos celulares en el adulto.

Este proceso, especialmente a partir de la fase conocida como *gástrula*, tiene lugar en un medio inundado por moléculas de señalización destinadas a indicar a cada célula dónde está y hacia dónde ha de ir. Comenzando con la formación del sistema nervioso, el cigoto inicia procesos de expansión,

plegamientos y diferenciación celular que llevarán a la formación de un embrión viable y, con el tiempo, de un ser humano plenamente funcional.

Por lo tanto, pasamos de una masa de dieciséis células totipotentes e idénticas a un sistema vivo con más de treinta y siete billones de células y centenares de tipos celulares diferentes. Si todas nuestras células provienen de una sola, ¿cómo pueden ser tan distintas entre sí una vez diferenciadas? ¿Cómo es el proceso por el cual estas células pueden seguir caminos tan distintos?

#### LOS SEMÁFOROS DEL EMBRIÓN

La diferenciación de células madre en tipos celulares especializados es el resultado de intrincados mecanismos moleculares, todos ellos basados en el principio de señalización celular. La señalización celular, los «semáforos» y señales que permiten a una célula saber por qué vía ha de ir, se clasifican fundamentalmente en dos tipos: procesos de señalización por contacto — según el tipo de células que tiene al lado— o por moléculas que llegan del entorno. Un ejemplo de la importancia de la señalización celular se refleja en la formación del embrión temprano. Las células del trofoblasto y las de la masa celular interna ya expresan distintos tipos de genes. Mientras que las de la MCI expresan genes que las mantienen en un estado totipotente, de células madre, las células del trofoblasto sintetizan una molécula que les permite implantarse en el útero y formar la placenta.

Aunque todavía no conocemos exactamente los mecanismos moleculares desencadenantes de estos cambios, durante los últimos años hemos podido comprobar que la epigenética es indispensable para estos procesos de activación de genes específicos en células concretas. Existen dos fenómenos epigenéticos bien estudiados en el desarrollo embrionario. El primero sucede durante las divisiones iniciales tras la fecundación y conlleva la pérdida casi total de la metilación del ADN. Este fenómeno se conoce como *hipometilación global*. A pesar de que esta metilación se recupera después de la implantación del embrión en el útero, se asume que el proceso de hipometilación es esencial para que las células dispongan de la capacidad máxima de convertirse en cualquier célula más adelante. Solo borrando todas las marcas represoras del genoma la célula es capaz de tener a su disposición todos los genes para elegir cuáles ha de poner en marcha y cuáles no.

Cerca de una semana más tarde, esta metilación se recupera, coincidiendo con el momento en el que se empiezan a formar las células precursoras de los gametos.

La importancia de la epigenética también se pone de manifiesto durante la generación de los tejidos y órganos del feto. Los mioblastos, por ejemplo, son células precursoras de otras llamadas miocitos, que son las que finalmente formarán la mayor parte de los músculos. Antes de diferenciarse a miocitos, los mioblastos presentan distintas modificaciones epigenéticas, como acetilación y metilación de histonas, que bloquean genes que son indispensables en las células musculares maduras y que, si se expresaran en ese momento, darían a esas células su identidad como miocitos. Esas marcas represoras se mantienen en su sitio gracias a ciertas proteínas. En un momento determinado del desarrollo, la cantidad de estas proteínas disminuye y, como consecuencia, comienzan a expresarse estos genes y a sintetizarse las proteínas específicas que permitirán al mioblasto convertirse en una célula muscular madura. Mecanismos similares ocurren en todos los órganos y tejidos.

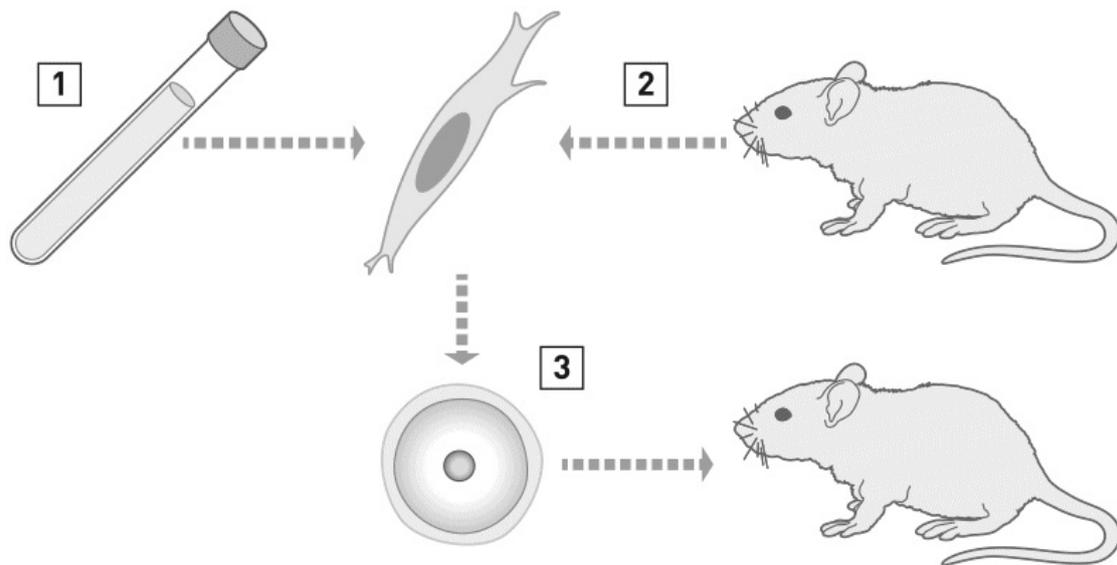
A medida que se suceden las divisiones tras la fecundación, las células reducen su capacidad y pasan de un estado totipotente, capaz de dar lugar a cualquier célula, a uno pluripotente, capaz de dar lugar a muchos tipos distintos —pero no todos—, y de ahí a un estado diferenciado e irreversible. Y en ese estado diferenciado permanecerán el resto de su vida en el organismo. Para ello, la célula debe silenciar determinadas regiones de su ADN y activar otras como mecanismo esencial para su transformación. Además, necesita que las marcas que emplea para hacerlo se mantengan división tras división. Como ya hemos mencionado, este efecto de permitir o no que un gen se active, junto con el hecho de que estos cambios puedan ser heredables para asegurar que las células hijas mantengan la identidad celular, es uno de los papeles fundamentales de la epigenética.

---

## > ¿ES REVERSIBLE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR?

La biología del desarrollo estableció el dogma de que una célula, una vez diferenciada, no es capaz de volver a un estado de pluripotencia. Es decir, la diferenciación es irreversible. No obstante, el médico japonés Shinya Yamanaka y su colaborador Kazutoshi Takahashi descubrieron en 2006 un mecanismo por el cual se podía forzar la vuelta atrás. Mediante la expresión obligada de cuatro genes, conocidos como factores de Yamanaka, una célula diferenciada no sexual, por ejemplo, una célula de la sangre, regresaba a un estado de pluripotencia que le permitía volver a dividirse y diferenciarse en multitud de linajes celulares. Estas nuevas células, conocidas como *células*

*madre pluripotentes inducidas*, están revolucionando la medicina moderna y permiten soñar de una manera fehaciente con terapias de regeneración de órganos, con la reparación de lesiones medulares o con su utilización como base para trasplantes de sangre y médula. Su interés radica en la posibilidad de obtener células del propio paciente, transformarlas en células madre pluripotentes y luego hacer que se diferencien hasta dar lugar a las células de interés, las que necesite el paciente para curar su enfermedad.

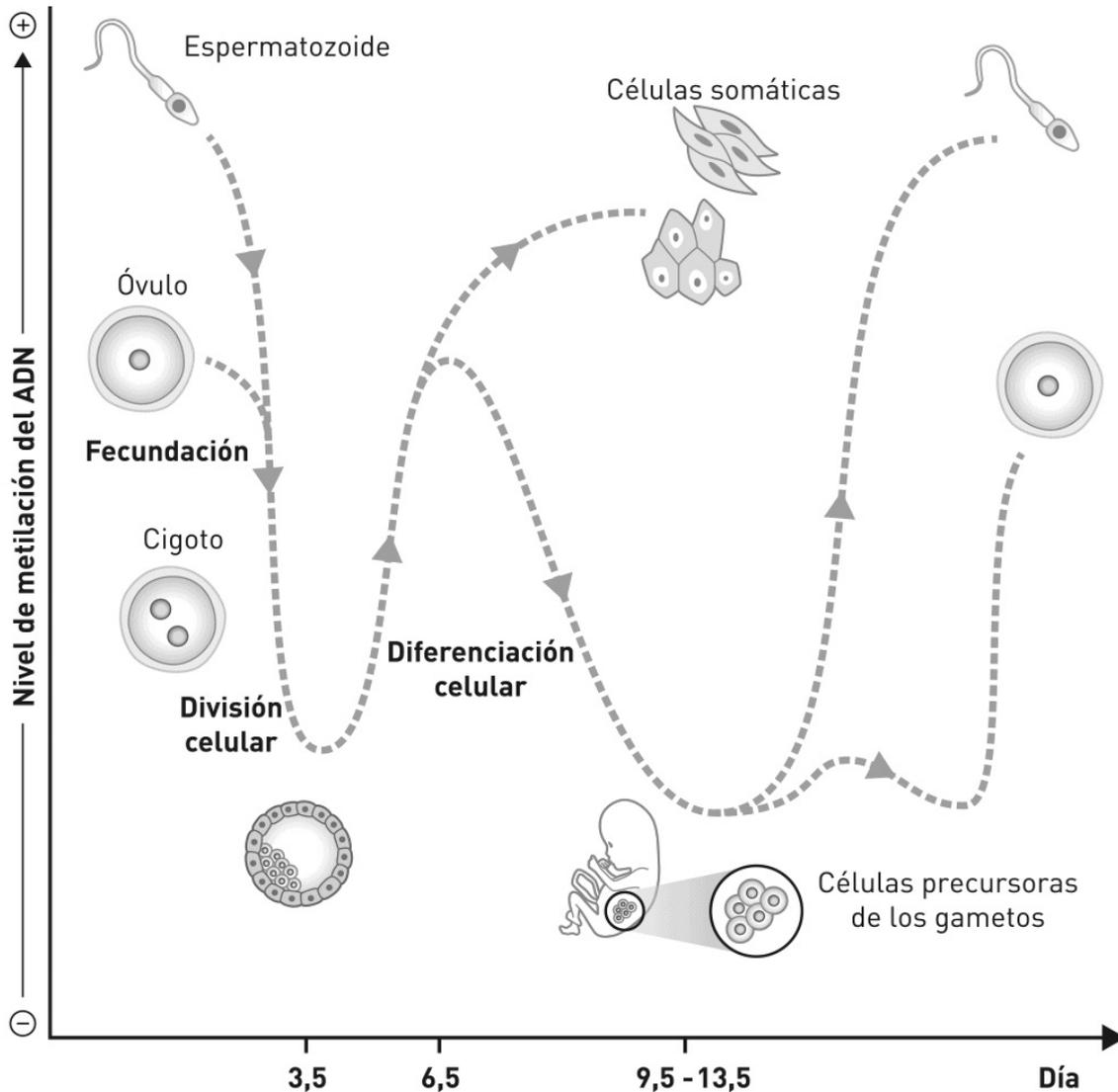


El equipo de Yamanaka transfirió cuatro genes (1) a células obtenidas de la piel de un ratón (2), generando así células madre inducidas (3). Estas fueron capaces de diferenciarse después en células de los distintos tejidos del ratón.

---

## LA MARCA DE NUESTROS PADRES

Como hemos explicado, durante las primeras divisiones celulares del cigoto se produce una profunda pérdida de metilación del ADN y otras marcas epigenéticas. Se cree que esta pérdida es necesaria para permitir a las células embrionarias disponer de plena capacidad de transformarse más adelante en cualquier célula del organismo. A medida que van adoptando cierta identidad, iniciando los linajes celulares que luego darán lugar a neuronas, células del hígado o de la piel..., estas células van recuperando marcas epigenéticas hasta llegar al momento de la diferenciación celular (fig. 2).



**Fig 2:** Los procesos epigenéticos del embrión y su evolución en el tiempo. La metilación del ADN se pierde tras la fecundación y se va recuperando posteriormente hasta llegar a célula diferenciada. Los gametos, por su parte, la recuperan más tarde.

Hemos insistido mucho en que la epigenética participa activamente en la generación de la identidad celular. Sin embargo, hay una serie de marcas epigenéticas que no determinan el carácter de la célula, pero que sirven para marcar profundamente rasgos singulares del individuo a nivel biológico.

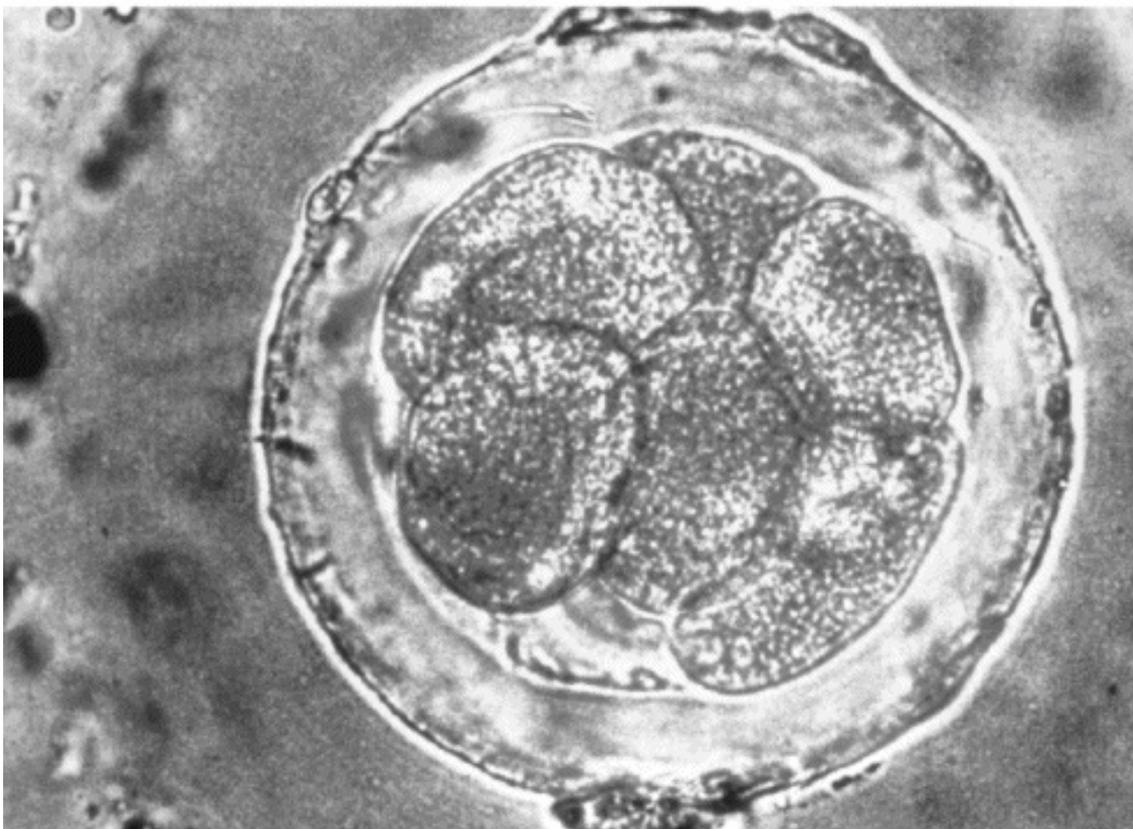
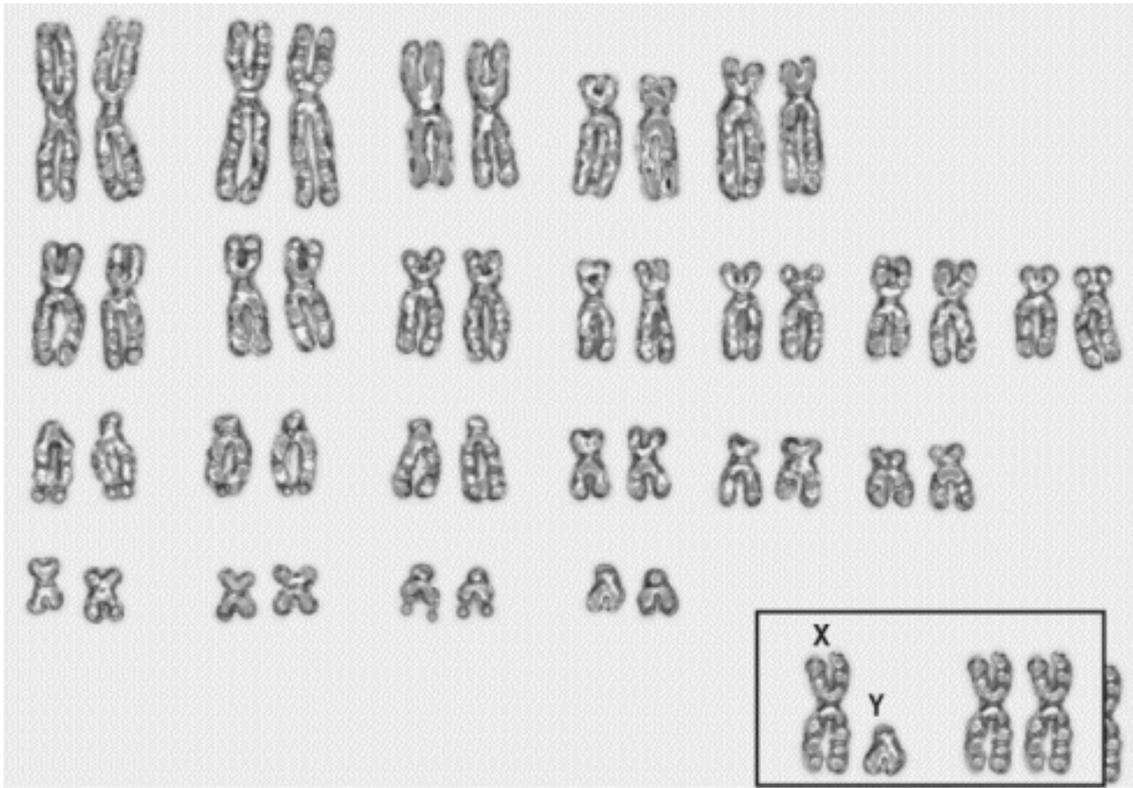
El cigoto dispone de dos juegos de cromosomas y, por tanto, de dos copias de cada gen, una materna y otra paterna: son los llamados *alelos*. En la mayoría de nuestros más de veinte mil genes, no importa de dónde proceda cada copia, ambos alelos ejercen su función. Existen dos grandes excepciones a esta regla. Recordemos que las mujeres disponen de dos copias del cromosoma X, pero solo una de ellas se encuentra activa porque existe un proceso de silenciamiento aleatorio de una de las dos copias. Al haber solo una copia útil de los genes de este cromosoma, mutaciones en él pueden

generar graves problemas de salud, como veremos más adelante. La otra excepción de la regla es la llamada *impronta genética*, un fenómeno por el que determinados genes se silencian o no dependiendo del progenitor del que procedan. Es decir, de las dos copias del gen, solo una se convierte en proteína según sea del padre o de la madre. Por ejemplo, en el caso del factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF2), que desempeña un papel relevante en el crecimiento del feto, solo una de las dos copias del gen es funcional: la que viene del cromosoma paterno; el alelo materno se encuentra apagado. Entonces, se dice que este gen tiene una impronta materna. Si la proteína se produce a partir del alelo materno solamente, se dice que el gen tiene impronta paterna. Desde que en 1991 se descubrió el mecanismo de la impronta genética, la lista de genes improntados en mamíferos, y en especial en humanos, no ha dejado de crecer. En la actualidad se han descrito más de ciento veinte, y la mayoría de ellos controlan el crecimiento embrionario y neonatal. No obstante, se estima que podría haber hasta mil genes improntados, al menos en la fase embrionaria, por lo que aún nos queda mucho por descubrir en referencia a este asombroso mecanismo.

La mayoría de los genes descritos que están sujetos a este tipo de regulación son improntados mediante metilación del ADN. Esta modificación, a la vez que permite a la célula adaptarse al ambiente, puede ser heredada por las células hijas, un factor que sería crítico a la hora de mantener el estado de impronta.

Existe una complicación asociada a este mecanismo evolutivo. La mayoría de los genes de nuestro genoma tiene dos copias, lo que significa que, en la mayoría de los casos, si una de las copias es defectuosa, la otra puede suplir sus funciones. En los genes improntados, al ser funcional solamente una de las dos copias, la aparición de una mutación espontánea en el gen de la copia activa suele tener consecuencias devastadoras. El síndrome de Angelman y el síndrome de Prader-Willi son ejemplos prototípicos de esta situación. El cromosoma 15 posee una región que está sujeta a impronta genética. Esta región es vital para muchas funciones celulares y dispone de diversos genes improntados, algunos que expresan el alelo paterno y otros que expresan el alelo materno. Al expresarse solo un alelo, alteraciones en el alelo funcional generan dos patologías distintas. El síndrome de Angelman se produce cuando existe un problema con la expresión de los genes de la línea materna, mientras que si los genes alterados son los de origen paterno, se genera el síndrome de Prader-Willi. Estas patologías tienen síntomas distintos. La primera se caracteriza por un retraso mental severo, ataques

epilépticos y problemas de movimiento, mientras que la segunda presenta un retraso mental más leve, alteraciones reproductivas, obesidad y normalmente diabetes.



Arriba, los 46 cromosomas humanos ordenados por parejas. Debajo, embrión humano con ocho células, aún idénticas y totipotentes.

Los mecanismos epigenéticos muestran una vez más su importancia no solo a la hora de coordinar los grupos de genes que se deben activar o inhibir según el momento del desarrollo del embrión humano, sino también a la hora de determinar estrategias evolutivas indispensables para la supervivencia del individuo. En conjunto, la epigenética se comporta como el director de una orquesta, fundamental para que cada instrumento aparezca en el momento adecuado para interpretar la nota precisa. Solo mediante la exquisita coordinación y equilibrio se puede llegar a generar un ente tan complejo estructuralmente como un ser vivo.

## **PASANDO EL TESTIGO: EPIGENÉTICA TRANSGENERACIONAL**

Llega el momento de hacernos la pregunta más importante, la que hace que la epigenética suponga una auténtica revolución, la que la convierte en una disciplina que literalmente se sitúa «por encima» de la genética. ¿Pueden los cambios epigenéticos llegar tan lejos como para transmitirse a nuestra descendencia? ¿Puede la herencia epigenética manifestarse en la vida adulta, demostrando que experiencias y circunstancias vividas por nuestros progenitores nos afectaron de alguna manera mientras estábamos en el útero de nuestra madre? Todo apunta a que sí. Los datos de las últimas décadas son fascinantes y dibujan un panorama esperanzador y revolucionario para el que todos nuestros conocimientos de genética se quedan cortos.

La epigenética es hoy un campo muy activo de investigación en el que cada poco tiempo se descubren cosas nuevas. En él se han llevado a cabo estudios que han proporcionado datos muy reveladores. Algunos de estos datos se han generado en el laboratorio, pero otros han sido fruto de circunstancias históricas que nos han permitido observar cómo el ambiente y las experiencias vitales transforman la epigenética de forma tan profunda que son los descendientes quienes manifiestan las consecuencias. El ejemplo más clásico, que constituye el pistoletazo de salida para todos los intentos de desentrañar la influencia del ambiente en la expresión de los genes a través de las generaciones, es el de la hambruna invernal holandesa.

### **EL EJEMPLO DE LA HAMBRUNA HOLANDESA**

La Segunda Guerra Mundial fue uno de los episodios más negros de la historia de la humanidad. Cuando esta terrible guerra llegaba a su fin, en los Países Bajos se dio una circunstancia que tuvo grandes consecuencias biológicas. Desde noviembre de 1944 hasta su completa liberación el 7 de

mayo de 1945, los Países Bajos fueron sometidos a un período de dura privación de alimentos. Durante este largo invierno, la fuerza de defensa alemana impuso un embargo sobre todos los transportes de alimentos destinados a la población civil holandesa. Este embargo solo permitía un acceso restringido de comida que obligó a la población a sobrevivir con tan solo el treinta por ciento de las calorías ingeridas normalmente. Esta circunstancia se vio agravada por un invierno especialmente duro, que congeló los canales de navegación, dificultando la distribución de los pocos alimentos disponibles.

Durante esos meses, más de diez mil personas murieron a causa de la desnutrición. Esta terrible situación, no obstante, dio lugar a un importante estudio científico a nivel de población. Gracias a que los Países Bajos disponen de un excelente sistema de sanidad y de un registro clínico impresionante, los científicos han podido trazar el impacto que la hambruna invernal holandesa tuvo sobre las mujeres embarazadas y estudiar cómo afectó la desnutrición a sus hijos y nietos.

Uno de los primeros efectos que se observaron en los niños nacidos de madres que habían sufrido la hambruna era que su tamaño al nacer era menor. Sin embargo, esto solo ocurría en madres que habían padecido desnutrición en el último trimestre de gestación. Por contra, si las madres habían pasado hambre durante el primer trimestre y habían vuelto a una nutrición normal después —las que se quedaron embarazadas a principios de 1945—, sus bebés nacían con un peso más o menos normal. Esto puede parecer lógico, pues el crecimiento fetal se acelera al final del embarazo y, por lo tanto, es la época de mayor necesidad de nutrientes. Pero la comunidad médica y científica pudo observar que, a pesar de que todos los bebés volvieron a tener una nutrición normal más o menos pronto, los que habían nacido más pequeños tendían, ya en edad adulta, a seguir teniendo una estatura y un peso menor que los niños nacidos con pesos normales. Aún más sorprendente fue observar que los niños cuyas madres habían sufrido desnutrición en el primer trimestre del embarazo, a pesar de haber nacido con un peso normal, eran mucho más propensos a desarrollar obesidad de lo esperado. Una especie de «memoria» en sus genes quedó grabada por el hambre de sus madres, haciendo que, en su edad adulta, los mecanismos de utilización de nutrientes por las células se desajustasen, dando lugar a enfermedades como obesidad o diabetes.

Cuando se analizaron a nivel molecular las secuencias génicas implicadas en los efectos heredados de la desnutrición, se comprobó que, efectivamente,

el patrón de metilaciones del ADN de estos sujetos era aberrante. Pese a que los genes estaban intactos, sin mutaciones, y los niños no sufrieron ninguna precariedad en su infancia, su patrón de metilaciones era más parecido al de personas enfermas que al de individuos sanos. Al padecer las madres una severa desnutrición durante el embarazo, las células del feto tuvieron que variar la expresión de determinados genes, quedando a partir de ese momento (mal) programados, con un patrón de metilación no habitual.

Estos efectos transgeneracionales, presentes en los hijos e hijas nacidos de madres que sufrieron esta fuerte reducción de la disponibilidad de alimentos, acompañarán a esas personas el resto de su vida. Han quedado grabados a fuego en su ADN y, sorprendentemente, nuevos estudios llevados a cabo en sus propios hijos —nietos de las mujeres que sufrieron la hambruna— demuestran que algunos de los impactos del hambre siguen presentes dos generaciones después. Todavía necesitamos profundizar en los efectos y posibles implicaciones, pero parece evidente que arrastramos marcas epigenéticas en nuestro ADN fruto de las experiencias de nuestros padres y abuelos.

Efectos similares, aunque en sentido contrario, se pudieron observar en otro estudio poblacional relacionado con la alimentación. Överkalix es una región de Suecia bastante aislada que a finales del siglo XIX y principios del XX pasaba por períodos de una gran escasez de alimentos, seguidos por otros de considerable abundancia. Dado que existían pormenorizados registros de las cosechas y de la disponibilidad de alimentos de la región, los científicos pudieron estudiar cómo la ausencia o presencia de alimentos podría influir en las nuevas generaciones. En este caso, a diferencia de la investigación sobre la hambruna holandesa, pudieron observar cambios en la descendencia asociados a la calidad de la nutrición del padre y no de la madre. Los datos indican que si el padre había tenido falta de alimentos durante un determinado período de su infancia, sus hijos tenían menor riesgo de morir de enfermedad cardiovascular, mientras que si el hombre había comido en abundancia durante ese mismo período, su descendencia tenía un mayor riesgo de sufrir diabetes. Estos efectos seguían estando presentes en los nietos de esos hombres. Este ejemplo de nuevo pone de manifiesto la importancia de la epigenética para definir el destino del individuo, por su papel esencial no solo durante la gestación, sino también a lo largo de la vida de nuestros padres.

A partir de estas observaciones, los científicos comenzaron a preguntarse si era posible que las situaciones de estrés en los progenitores, además de su

nutrición, pudiesen provocar trastornos en la descendencia motivados por una regulación alterada de estos modificadores epigenéticos.

#### LA INFLUENCIA DE LOS PADRES

Siendo la depresión y la ansiedad dos de los grandes males de las sociedades desarrolladas de hoy en día, entender si las vivencias y los hábitos maternos y paternos pueden alterar a la descendencia en ese sentido es vital a la hora de desarrollar intervenciones terapéuticas. Ya sea mediante el uso de fármacos o a través de cambios en los hábitos de vida, poder restaurar un epigenoma alterado en nuestra descendencia abre las puertas a mejorar la salud de la próxima generación.

La mayoría de los datos de los que se dispone sobre cómo nuestras experiencias se heredan por nuestra descendencia, a excepción de casos como el de la hambruna holandesa o el de Överkalix, se han obtenido a partir de experimentos con animales de laboratorio. Diversos estudios han puesto de manifiesto que el estrés y la depresión en las madres alteran patrones epigenéticos en las crías. Uno de los estudios más famosos en este sentido es el llevado a cabo en 2004 por el investigador canadiense Michael Meaney, que demostró que la manera en la que se comportan las hembras de rata con sus crías determina el grado en que estas podrán lidiar con el estrés durante su etapa adulta.

Existen varias conductas esenciales para el desarrollo posnatal de las crías de los roedores: la formación de un nido donde las crías puedan estar tranquilas y mantener una temperatura óptima; el lamido de sus ojos y la zona anogenital; y, finalmente, el cuidado higiénico y el contacto continuo con las crías. Hay madres que desarrollan estas conductas de manera muy activa y otras, mucho menos.

Los científicos ya habían podido comprobar que madres «buenas» cuidadoras, tenían hijas buenas cuidadoras, y lo mismo ocurría con las «malas». Lo que hizo el equipo de Meaney fue analizar patrones de metilación de genes en el cerebro de las crías dependiendo de la conducta de la madre. Para evitar el efecto de la genética y poder analizar únicamente la epigenética, puso a crías de madres malas cuidadoras con madres buenas cuidadoras y viceversa. Los sorprendentes resultados demostraron que el cuidado materno, en ambos casos, generaba cambios epigenéticos en un gen fundamental para la correcta respuesta al estrés. En particular, las crías que habían recibido buenos cuidados de sus madres eran más resistentes al estrés de adultas debido a una mayor expresión del receptor de ciertas hormonas

relacionadas con el estrés. Además, las crías de madres poco cuidadoras pero criadas por madres buenas cuidadoras, al tener sus propias crías se comportaban como sus madres adoptivas, lo que demostraba la importancia del comportamiento materno a la hora de fijar unos esquemas mentales determinados en las crías.

Es sorprendente comprobar que la actitud y el comportamiento de la madre sean capaces por sí solos de alterar la expresión génica en el cerebro de las crías. Estos fueron unos de los primeros datos experimentales sobre alteración epigenética por la conducta e iniciaron una época en la que la epigenética ha ido ganando más y más peso a la hora de entender los procesos normales y patológicos humanos.

Además de la conducta de nuestra madre, sus experiencias también influyen en nuestro desarrollo. La placenta ha sido considerada clásicamente como un mero sistema de nutrición y filtrado de residuos del embrión, pero hoy se sabe que su función es mucho más compleja e importante en el desarrollo fetal. Al principio del capítulo comentábamos que parte de la placenta se desarrolla a partir de tejido de la madre y otra parte se forma a partir de células del embrión. Esto tiene una consecuencia particular: existen placentas femeninas, cuando el bebé es una niña, y placentas masculinas, cuando es un niño. En este caso, parte de la placenta es femenina —con células con dos cromosomas X— porque procede de la madre, pero la otra parte es masculina —con células con un cromosoma X y un cromosoma Y— porque la desarrolla el niño. Ahora sabemos que este hecho es importante de cara a «filtrar» el efecto del estrés materno. Gracias a estudios en roedores, la investigadora Tracy L. Bale, de la Universidad de Pensilvania, demostró que el estrés en hembras embarazadas alteraba un gen relacionado con la actividad epigenética. Este gen, que además era el único diferente entre placentas masculinas y femeninas de roedores, ha demostrado también ser diferente entre placentas masculinas y femeninas en humanos. El hecho de que el estrés materno altere los niveles de esta proteína epigenética implica una alteración enorme en los procesos genómicos durante el desarrollo fetal, transformando patrones epigenéticos completos en el cerebro de las crías. En el estudio, Bale y sus colegas encontraron que las ratas expuestas a estrés durante el embarazo dieron a luz a machos que tenían aumentadas las reacciones al estrés, y era debido a los cambios epigenéticos encontrados en las placentas masculinas.

Todos asumimos que el estrés o hábitos nocivos como el consumo de alcohol o el tabaquismo son extremadamente dañinos durante el embarazo por sus efectos sobre el feto. Al ser la madre la responsable de la gestación, la

mayoría de los estudios sobre efectos transgeneracionales de las experiencias negativas —incluyendo en ellas los malos hábitos o las enfermedades que pudiese padecer— se han realizado en madres gestantes; el papel de esos factores en los padres aún no ha sido bien estudiados. No obstante, en los últimos años se han obtenido resultados en el laboratorio que indican que la vida materna no es la única esencial para el feto, y que los niveles de estrés paterno también pueden predisponer a la siguiente generación a padecer determinadas enfermedades. El equipo de Isabelle Mansuy en Zúrich demostró en 2014 que el estrés paterno previo a la concepción altera patrones de microARN en el espermatozoides, y que esto puede perturbar el desarrollo fetal posterior generando cambios metabólicos y conductuales en la descendencia. Lo más interesante de estos estudios es que el estrés se aplicó a los machos —los futuros padres— justo después de nacer, dejando el patrón de microARN alterado de por vida. Efectos similares se han obtenido en otros experimentos en los que los machos eran estresados también durante su madurez.

Aunque todos estos estudios son aún preliminares y necesitan un amplio desarrollo para comprender profundamente los cambios que ocurren y cómo son heredados por la descendencia, sus resultados parecen indicar que la salud de los padres es primordial a la hora de determinar el «destino» de sus hijos. Y no solo durante el embarazo, como hemos presupuesto durante mucho tiempo, sino también antes de la concepción. Estas investigaciones, además de incrementar nuestros conocimientos sobre la importancia de la epigenética y sus efectos en nuestra vida, nos ayudan a diseñar cambios —quizá solo conductuales mediante técnicas de reducción del estrés— que permitan que nosotros mismos vivamos mejor y que, además, reduzcamos la probabilidad de que nuestros hijos puedan padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes o problemas neurológicos como la depresión o el Alzheimer.

Llegados a este punto, conviene hacer un inciso respecto a las enfermedades neurológicas. El sistema nervioso central humano, formado por el encéfalo y la médula espinal, es una de las más complejas y asombrosas maravillas de todo el reino animal. Su funcionamiento sigue fascinándonos y, aunque día a día desvelemos nuevas sorpresas acerca de sus mecanismos, sigue albergando numerosos misterios. Pero en lo tocante a la epigenética, el sistema nervioso no es diferente al resto de los sistemas fisiológicos humanos: los modificadores epigenéticos tienen mucho que ver en la regulación de los procesos mediados por las neuronas y demás células nerviosas. De hecho, la plasticidad neuronal, fenómeno que permite que las neuronas establezcan nuevas conexiones y modulen los procesos por los que se comunican, es

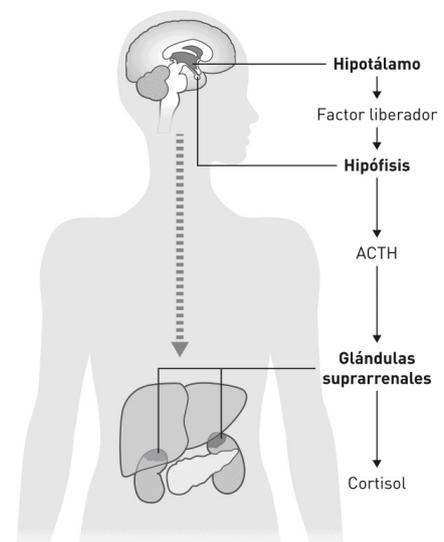
mucho más fácil de explicar si tenemos en cuenta el papel de la epigenética. Los estímulos externos, ya provengan de otras neuronas o del exterior, pueden poner en marcha la maquinaria epigenética, activando cadenas de eventos moleculares que marcarán el ADN de las neuronas, modificarán su patrón de ARN no codificante y tal vez produzcan cambios en las histonas que empaquetan el ADN.

Con la regulación epigenética, la actividad de estas neuronas puede cambiar drásticamente y de forma rápida y duradera, y permitirle responder de formas que antes no podían. Esta respuesta al ambiente tan compleja puede explicarse mediante regulación génica estándar, sí; pero la epigenética explica que las neuronas y sus células acompañantes, las únicas que aún poseen capacidad de dividirse y establecer nuevas conexiones, transmitan estos cambios génicos a sus células hijas, o incluso utilicen moduladores epigenéticos que pueden viajar largas distancias, como hacen ciertos ARN no codificantes, para ordenar que dichos cambios se propaguen a más largo alcance.

---

## > LAS HORMONAS DEL ESTRÉS

La respuesta al estrés es un mecanismo destinado a responder de manera rápida frente a una situación peligrosa, que puede ser real, prevista o imaginada. Se basa en la activación de un «eje hormonal» que se inicia en un área del cerebro denominada hipotálamo y termina con la producción de cortisol, la hormona del estrés, en las glándulas suprarrenales, como muestra la figura. Una concentración elevada de cortisol en sangre favorece los mecanismos adecuados para responder a un peligro: aumento de la atención, de la presión sanguínea y de los niveles de glucosa en sangre, y descenso de la función del sistema inmunológico y de la sensibilidad al dolor, entre otros. Sin embargo, si su concentración aumenta demasiado o se mantiene elevada por un tiempo excesivo, puede causar problemas de salud importantes, como síndrome de estrés postraumático, depresión, enfermedades cardiovasculares o Alzheimer.



Eje hormonal del estrés. El hipotálamo envía señales a la hipófisis y esta coordina una respuesta global por medio de la hormona ACTH, que estimula la producción de cortisol en las glándulas suprarrenales.

Alteraciones epigenéticas en este eje hormonal que limiten la posibilidad de devolver el cortisol a sus niveles normales son una de las causas de dichas patologías. Y, a su vez, modificaciones epigenéticas que permitan una mejor recuperación de los niveles de cortisol tras su activación podrían ayudar a prevenirlas.

---

Aunque es relativamente fácil entender cómo la epigenética modula los cambios en un individuo adulto, comprender cómo se transmiten esos cambios a la descendencia no es un tema fácil, puesto que requiere que salvemos un obstáculo importante: el fenómeno de «reseteo» que sufre el epigenoma en su etapa fetal. ¿Cómo puede transmitirse la señal registrada por las células nerviosas hasta las células germinales del individuo, de forma tan duradera como para resistir todos y cada uno de los procesos químicos que tienen lugar durante la fecundación, y mantenerse a lo largo de las múltiples divisiones celulares que darán lugar al nuevo organismo? Nos hallamos aquí ante uno de los mayores escollos a la hora de intentar comprender la epigenética transgeneracional: es evidente que existen ejemplos, pero todavía hay que rellenar algunos huecos.

#### ENFERMEDADES CON BASE EPIGENÉTICA

La epigenética es vital en el correcto desarrollo del embrión, y puede ser modulada, para bien o para mal, por las vivencias y el estado de salud de nuestros progenitores. Aún desconocemos multitud de estos mecanismos y cómo se heredan, pero hay algunos casos que nos han permitido profundizar en procesos complejos del desarrollo de nuestro cerebro. Un ejemplo es el síndrome de Rett, una enfermedad minoritaria que afecta casi exclusivamente a mujeres.

En 1999 el laboratorio de la médica Huda Zoghbi dio con la causa de dicha patología: una mutación espontánea en un gen cuya función principal es epigenética. El síndrome de Rett está causado, en la mayoría de los casos, por un cambio de una sola letra dentro de la enciclopedia que es nuestro ADN. Pero ese pequeño cambio se da en un gen responsable de producir uno de los «directores de orquesta» más importantes de nuestro genoma: la proteína MECP2. ¿Y qué hace MECP2 para que una mutación en su gen cause tantos estragos? Pues digamos que este gen es un interruptor de muchos otros genes. La proteína MECP2 es vital para la adecuada afinación de la orquesta que representa nuestro cerebro. Apenas empezamos a vislumbrar su importancia,

pero ya se relaciona con muchos procesos patológicos como la depresión, el alzhéimer o la adicción a drogas de abuso.

El gen MECP2 se localiza en el cromosoma X. Recordemos que las mujeres tienen dos copias, y que cada célula de una mujer silencia de forma aleatoria una de ellas, dejando la otra copia funcional. En la mayoría de los casos, una mutación en el gen MECP2 en un embrión masculino hace que este sea inviable, al tener solo una copia del gen. Pero en un embrión femenino se produce un caso de *mosaicismo*, es decir, algunas células tendrán el cromosoma X defectuoso, con el gen MECP2 mutado, y producirán una proteína alterada, pero otras tendrán activo el cromosoma X sano. Esto genera un efecto muy complejo en la enfermedad, ya que, aunque diferentes niñas tengan la misma mutación en el gen, su cuadro clínico puede ser tremendamente distinto.

En la actualidad no se dispone de terapias adecuadas para tratar el síndrome de Rett, pero el futuro es esperanzador. En 2007, el laboratorio del genetista Adrian Bird demostró que los rasgos de la enfermedad podían revertirse si se volvía a los niveles adecuados de MECP2 en las células de ratones mutantes. Este hecho, junto con el descubrimiento de que las neuronas con la mutación no mueren, sino que simplemente no funcionan bien, ha abierto una carrera contrarreloj en la que varios laboratorios intentan atacar la forma mutada de MECP2 de manera diferente, bien activando los cromosomas «sanos» silenciados en células mutantes, bien mediante fármacos epigenéticos que pueden mimetizar la función de MECP2, bien mediante terapia génica que reemplace el gen mutado.

Existen otras muchas enfermedades del desarrollo del sistema nervioso con base epigenética, como el síndrome de Sotos, el síndrome de Rubinstein-Taybi o diversos trastornos del espectro autista, además de otras muchas enfermedades en la edad adulta. Todas ellas ponen de manifiesto que la epigenética, y especialmente la epigenética del cerebro, es una herramienta indispensable para coordinar y gestionar toda la maquinaria de creación de redes celulares, de activación de genes y de interacción entre células.

Pero la plasticidad de la epigenética y su capacidad de ser moldeada no se da solo en la fase prenatal, sino que nos acompaña toda la vida en un proceso evolutivo que permitirá que envejecamos de manera sana o no, condicionando nuestro futuro y el de nuestra descendencia.

## El legado epigenético

**Y**a tenemos una idea de cómo las marcas epigenéticas pueden condicionar el desarrollo del embrión. Este marcaje, esta impronta aparentemente indeleble, forma parte esencial de la organización y del correcto funcionamiento de las labores de estructuración y continuo crecimiento en los organismos pluricelulares. Cualquier mínimo error puede producir una evolución anormal: desde la muerte del individuo en sus primeras fases de vida hasta las diferentes enfermedades que afectan al desarrollo en estos primeros estadios. Pero, al mismo tiempo, esta impronta va a dejar fijados algunos parámetros, incluso tal vez algunos rasgos que podemos distinguir externamente.

La epigenética constituye un nexo entre lo que podríamos denominar la tríada ambiente-genotipo-fenotipo, una relación incontestable apoyada en las numerosas evidencias recogidas durante las últimas décadas en multitud de organismos. Por desgracia, hay muchas lagunas todavía que impiden explicar las relaciones causa-efecto entre algunos de estos mecanismos epigenéticos y las influencias externas a las que se ve sometido el individuo. Pero esto no significa que no podamos empezar a entenderlos y, lo que es más importante, a predecirlos e incluso a controlarlos.

Las observaciones a este respecto nos ofrecen ejemplos asombrosos de cómo este legado epigenético puede ser cambiante. En el mundo animal tenemos algunos casos clásicos que representan muy bien cómo organismos adultos pueden sufrir cambios drásticos en su fenotipo que parecen contradecir lo determinado por sus genes, en respuesta a estímulos eminentemente ambientales. Se trata de casos en los que la biología tradicional se ha encontrado una y otra vez en un callejón sin salida. Es el caso de aquellos organismos que modifican no solo su conducta, sino patrones corporales o rasgos tan relevantes como su propio sexo, algo difícil de concebir si no es a costa de una reprogramación radical de sus células a nivel genético. Los desencadenantes de dichos cambios parecían estar claros, pero según lo que sabemos hoy de biología molecular, disciplina bien

asentada desde mediados del siglo xx, la secuencia genética no cambia una vez que el organismo se ha desarrollado. Con la excepción, por supuesto, de situaciones anómalas que produzcan daños en dicha secuencia a lo largo de la vida, como ocurre con la exposición a agentes nocivos como la radiación ultravioleta o el humo del tabaco, que inducen las mutaciones en la secuencia del ADN.

Afortunadamente, las técnicas de secuenciación y biología molecular actuales han permitido escrutar más de cerca las células de diversos organismos y han confirmado lo que muchos sospechaban: que la epigenética está detrás de estos cambios radicales en organismos ya totalmente formados. Esta confirmación ha tenido una relevancia capital a la hora de comprender mejor la genética humana en general y, en particular, los mecanismos subyacentes a muchas enfermedades. Porque si las marcas epigenéticas pueden tener la última palabra incluso en algo tan importante como la determinación del sexo de un animal, ¿qué cantidad de rasgos van a quedar a su vez definidos por condiciones ambientales específicas en el desarrollo y van a mantenerse en la edad adulta? ¿Nos acompañarán toda la vida estas marcas epigenéticas, haciendo imposible desandar el camino que han tomado algunas de nuestras células? ¿O podrán seguir acumulándose, incluso revertirse, en función de nuestro devenir y de la interacción con lo que nos rodea? ¿Van a influir estas modificaciones en las probabilidades que tendremos de sufrir algunas enfermedades? Estas son algunas de las preguntas más difíciles de responder. Intentaremos arrojar algo de luz sobre ellas, repasando la importancia de la epigenética para mantener nuestras características como individuos. Como mínimo, trataremos de interpretar el testimonio que dichas marcas nos ofrecen en individuos adultos.

Empecemos siguiendo el orden en el que se suelen realizar estos descubrimientos: fijándonos primero en la naturaleza que nos rodea. Para comprender el potencial de la epigenética sobre el desarrollo de los organismos pluricelulares, encontraremos ejemplos de lo más curioso estudiando el sexo de algunos animales.

## **LA EPIGENÉTICA DEL SEXO**

Uno de los más asombrosos ejemplos de cambio de rumbo genético en respuesta a factores externos es el que experimentan algunas especies de vertebrados en las que el sexo del individuo adulto está fuertemente influenciado por la temperatura del ambiente en el que se desarrolla el

embrión. En estos casos, el peso de los determinantes eminentemente genéticos quedará eclipsado por el del ambiente. Un grado de temperatura arriba o abajo determinará que un único gen, a partir del cual se creará una única proteína llamada *aromatasa*, desate una serie de cambios bioquímicos para, en última instancia, modificar el destino de las células que forman los órganos sexuales. La aromatasa, por lo tanto, funciona como un interruptor que desencadenará una sucesión de eventos moleculares que afectarán a todo el organismo, y la variación de la temperatura será quien oprima dicho interruptor, dejándolo encendido o apagado por medio de cambios en el estado de metilación de la región promotora del gen de la aromatasa.

Esta modulación del sexo influida por el ambiente es bastante habitual en ciertas especies de peces y de anfibios, y en algunos casos se ha podido identificar que el cambio de temperatura conlleva un cambio en el grado de metilación de genes relacionados con las hormonas sexuales, corroborando lo que pretendemos ilustrar aquí. Efectivamente, el gen de la proteína que provoca la producción de hormonas femeninas se encuentra más o menos metilado, y por tanto más o menos activado, en función de la temperatura. Cómo se produce esta inducción o represión de la metilación sigue siendo difícil de explicar, pero este conocimiento reviste aplicaciones biotecnológicas novedosas para las especies de cultivo —plantas o animales— que exhiben este comportamiento. Tal es el caso de muchas plantas o de animales como la lubina, como demostró en 2014 un trabajo de gran repercusión liderado por Francesc Piferrer en el Instituto de Ciencias del Mar del CSIC en Barcelona. Es obvio que las consecuencias de esta influencia ambiental van más allá de la posibilidad de mejorar su explotación: en un planeta que sufre un cambio climático como el actual, la subida de la temperatura de los mares en primer lugar y de los continentes en segundo puede alterar en gran medida las capacidades reproductivas de las especies —sobre todo si producen un desequilibrio hacia la preponderancia de machos— y afectar gravemente a los ecosistemas y, lo que también resulta bastante preocupante, a nosotros mismos.

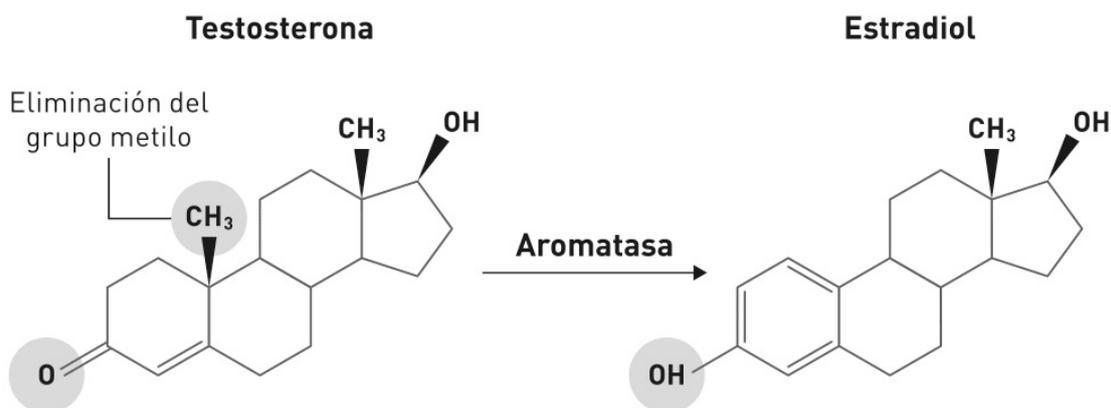
Podría pensarse que la epigenética supone una respuesta a condiciones ambientales que solo opera a nivel del desarrollo embrionario. Nada más lejos de la realidad: algunas especies de peces muestran lo que se conoce como *hermafroditismo secuencial*. Un caso muy conocido es el del pez payaso. En esta especie, que vive en grupos en los que hay una sola hembra, cuando una hembra muere, uno de los machos de la población inicia una serie de cambios hormonales que en última instancia lo convierten en una nueva hembra,

asegurando la supervivencia del linaje. Hasta hace poco, este era uno de los grandes misterios de la biología; y aunque hoy no es un proceso exento de incógnitas, desde que conocemos la importancia de las marcas epigenéticas, hemos podido descubrir que estos cambios bioquímicos se correlacionan con cambios en los patrones de marcas epigenéticas que ya conocemos bien: en respuesta a la necesidad de cambiar de sexo aparecen tanto el marcaje del ADN como alteraciones en el código de histonas y la expresión de ARN no codificante. Se ha comprobado que todas estas modificaciones existen en torno a los genes relevantes para el cambio de sexo, y no solo en el mencionado pez payaso, sino en el resto de las especies para las que se ha informado de dicha relación entre cambios ambientales y cambio de sexo.

---

### **> EL INTERRUPTOR CAPAZ DE CAMBIAR EL SEXO**

La síntesis de moléculas en el organismo consta de diferentes etapas encadenadas, en las que proteínas llamadas enzimas favorecen reacciones químicas que en su ausencia jamás tendrían lugar, o lo harían tan lentamente que serían inviables. Estas cadenas de reacciones, o rutas metabólicas, al estar controladas por distintas enzimas, pueden regularse de forma muy fina, y a menudo comparten pasos con otras rutas implicadas en la producción de moléculas diferentes. Las hormonas relacionadas con las funciones sexuales en la mayoría de los vertebrados derivan del colesterol. Distintas enzimas modifican químicamente algunas de sus estructuras hasta producir otras moléculas cuya actividad puede ser radicalmente diferente. Como puede apreciarse en la figura, las hormonas masculinas, como la testosterona, difieren muy poco de las femeninas, como el estradiol, y es la enzima aromatasa la que transforma una molécula en otra. En los vertebrados cuya determinación sexual se ve influida por la temperatura, como algunos peces, anfibios y reptiles, el gen que produce la aromatasa puede sufrir hipermetilación en función de rangos específicos de temperatura, es decir, se cierra con candado para eliminar por completo la presencia de estradiol y alterar el balance a favor de la acumulación de testosterona, con la consiguiente degeneración de los órganos sexuales y otros caracteres sexuales femeninos.



La enzima aromatasa transforma la testosterona en estradiol mediante la oxidación y la posterior eliminación de un grupo metilo y otros cambios en la molécula.

Estos efectos no se limitan a los vertebrados, puesto que se han descubierto casos similares en algunas especies de insectos y, fuera del reino animal, procesos muy parecidos participan en la determinación del sexo en plantas. ¿Cuál es el nexo entre los factores externos, como la proximidad o ausencia de hembras en los alrededores, o la variación de un par de grados en la temperatura del agua? Todavía se debate a este respecto, aunque no es ningún misterio que la activación de algunos genes se produce como respuesta a dichos cambios. Aquí debemos sacar a colación un dato muy importante: los modificadores epigenéticos, aquellas proteínas y máquinas moleculares que regulan y controlan los patrones de metilación, las modificaciones de histonas o la activación de ARN no codificantes, están a su vez codificados por genes. Algunos de estos genes funcionan, por tanto, como interruptores que, una vez activados, pueden desatar cadenas de acontecimientos que redundarán en alteraciones de los propios patrones epigenéticos. Si las células son capaces de detectar un aumento de temperatura, pueden activar la fabricación de proteínas que reviertan las marcas de metilación en el gen de la aromatasa: como resultado, se comenzará a fabricar esta proteína en cantidad suficiente para llegar a alterar no solo la célula en cuestión, sino todas las del organismo. El cambio se pone en marcha.

Dejando a un lado el tema del sexo, los ejemplos de modificaciones genéticas como resultado de la interacción con el ambiente no son tan evidentes en mamíferos. Pero algunos hay, y bastante llamativos. Gracias a las posibilidades que ofrece el trabajo con animales de experimentación más cercanos a nosotros (aunque todavía bastante diferentes) como son los roedores, los últimos años nos han traído ejemplos que se han convertido ya

en clásicos de la interacción entre genética y ambiente. Es el caso de los trabajos de los neuropsiquiatras estadounidenses Brian Dias y Kerry Ressler, de la Universidad Emory, en Atlanta, en los que adiestraron ratonas para que reaccionaran ante un estímulo olfativo concreto como si fuese una señal de peligro, de forma tan sencilla y poco agradable como aplicar descargas eléctricas al mismo tiempo que los animales detectaban el olor en cuestión. Sorprendentemente, las crías de estos roedores reaccionaban con temor hacia el mismo olor que sus madres, sin haber recibido jamás una descarga eléctrica.

Ante la posibilidad de que dicho temor se transmitiese de madres a hijos por medio de algún tipo de aprendizaje, se asignaron crías recién nacidas a madres adoptivas y se tomaron todo tipo de medidas experimentales para intentar eliminar cualquier tipo de transmisión «cultural» por parte de otros animales. Al analizar los cerebros de madres, crías y otros ratones no sometidos al tratamiento, se encontraron patrones de metilación diferentes en las zonas de procesamiento de la información sensorial. Estos experimentos demostraron que la estimulación olfativa de ratonas puede producir cambios en los patrones de metilación de genes relacionados con la actividad cerebral responsable de interpretar dichos estímulos y que estos patrones de metilación se transmiten a la descendencia. Este tipo de casos parecen reforzar la idea de epigenética transgeneracional, en la línea de lo que sugerían las observaciones en torno al caso de la hambruna holandesa. Retomamos este ejemplo para introducir un concepto muy relevante: la relación entre la alimentación y la alteración de patrones epigenéticos.

## **ALIMENTAR LA EPIGENÉTICA**

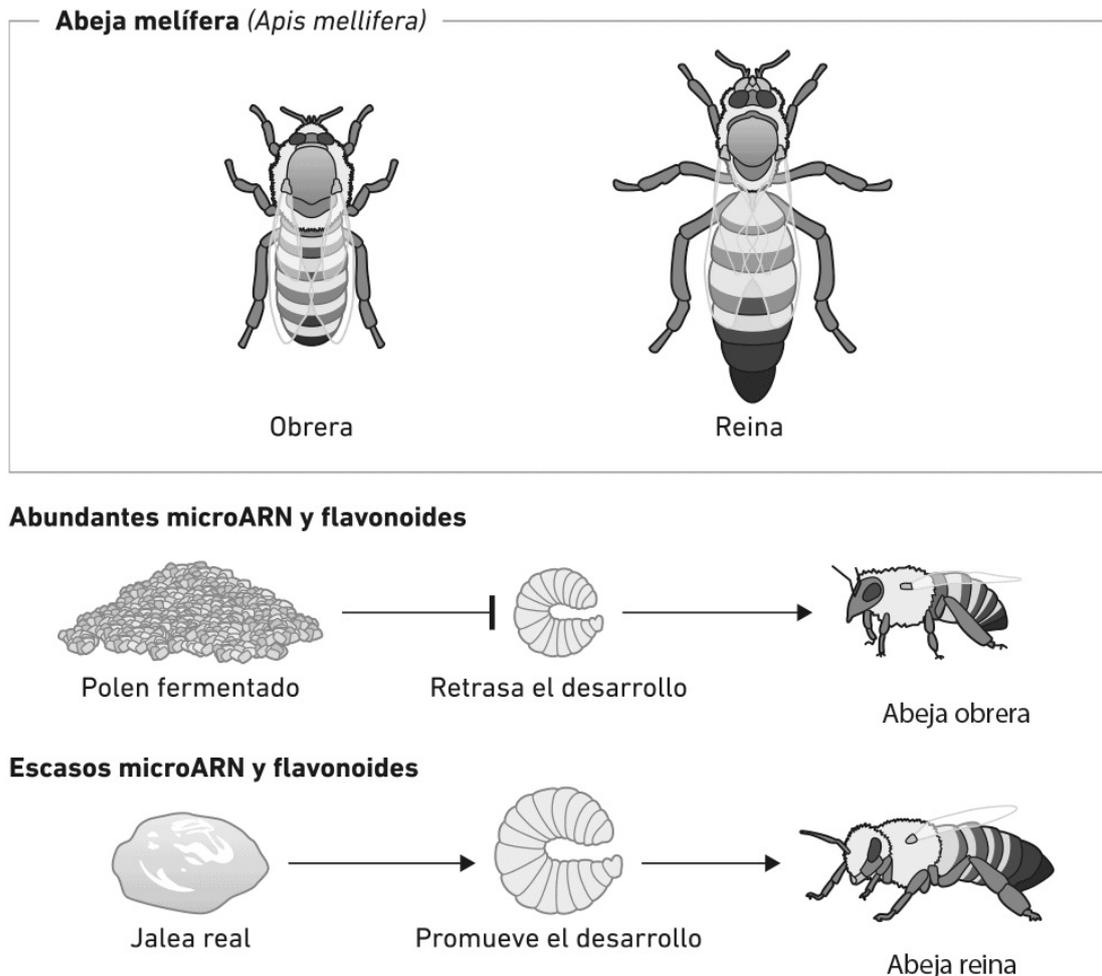
Antes de entrar de lleno en el ámbito de la especie humana, acudiremos de nuevo a otros ejemplos del reino animal. Hay un caso muy interesante que pone de manifiesto la relación directa entre modificaciones en la dieta y desarrollo de cambios de gran importancia, no solo moleculares, sino en última instancia también anatómicos y morfológicos, a veces muy llamativos. Estamos hablando de las abejas, esa especie fascinante de insectos que, pese a haber interactuado con el ser humano desde hace milenios, todavía nos guarda sorpresas.

En 2010 se publicó un trabajo pionero por parte del grupo de Ryszard Maleska, en Australia, donde se analizó el genoma de individuos pertenecientes a una misma especie de abejas, las abejas melíferas. Los

científicos compararon el estado de algunos genes del cerebro de reinas y obreras, castas que presentan evidentes diferencias morfológicas, anatómicas y de comportamiento. El resultado puso de manifiesto que existían cientos de diferencias en la metilación de dichos genes. En un bello ejemplo de cómo las observaciones predicen los descubrimientos, ya existía la hipótesis de que la alimentación diferente entre castas era la responsable de su desarrollo específico —a las larvas que se convertirán en reinas se las alimenta exclusivamente con jalea real, mientras que a las demás castas se les proporciona un polen fermentado o se las alimenta directamente con miel—. No ha sido hasta 2017 cuando el grupo del bioquímico chino Xi Chen, de la universidad de Nanjing, ha confirmado elegantemente esta sospecha al descubrir que, efectivamente, es la alimentación lo que desencadena los cambios epigenéticos en la metilación de los genes y, por tanto, lo que condiciona la evolución de las larvas hacia reinas u obreras. De hecho, un descubrimiento posterior matiza las observaciones previas: no es la jalea real lo que hace a una abeja reina, es el otro tipo de alimentación el que la convierte en obrera (fig. 1). La alimentación de las obreras es rica en moléculas conocidas como flavonoides, las cuales están completamente ausentes en la jalea real. La relación entre la presencia de flavonoides en la dieta y la activación de programas genéticos específicos es lo que convierte a las larvas en obreras, siendo la transformación en reinas un estado «por defecto». El broche de oro a esta historia de alimentación y epigenética lo pone el descubrimiento de que la miel y el polen son ricos en diversos microARN, esas moléculas silenciadoras de genes que presentamos en el primer capítulo y que se encuentran ausentes en la jalea real.

Estos hallazgos van más allá de la dicotomía obreras-reinas; también cuando se comparan subcastas más parecidas, pero con claras diferencias en sus comportamientos, como obreras recolectoras frente a obreras cuidadoras, por ejemplo, se observa que hay diferencias en otros conjuntos de genes, cuyos patrones de metilación son específicos. No es sorprendente que esos conjuntos de genes, a su vez, sean responsables de activar procesos como la reorganización de la cromatina y la expresión de ARN no codificante. Efectivamente, los factores ambientales específicos de recolectoras o cuidadoras desencadenan un proceso secuencial de remodelación epigenética que finalmente —y por mecanismos que todavía resultan desconocidos en su mayor parte— alteran la conducta de cada subcasta de abejas. Para poner la guinda a estos experimentos entre subcastas, realizados por los investigadores estadounidenses Gro Amdam y Andrew Feinberg, se comprobó que eliminar

de golpe a todas las cuidadoras de la colmena conlleva que una proporción significativa de recolectoras adapten su comportamiento para reemplazarlas, una adaptación que, de nuevo, se ve reflejada en los cambios epigenéticos mencionados. Sin duda, este caso constituye una prueba más de la plasticidad y capacidad de respuesta que la epigenética tiene en algunos organismos, incluso en su vida adulta.

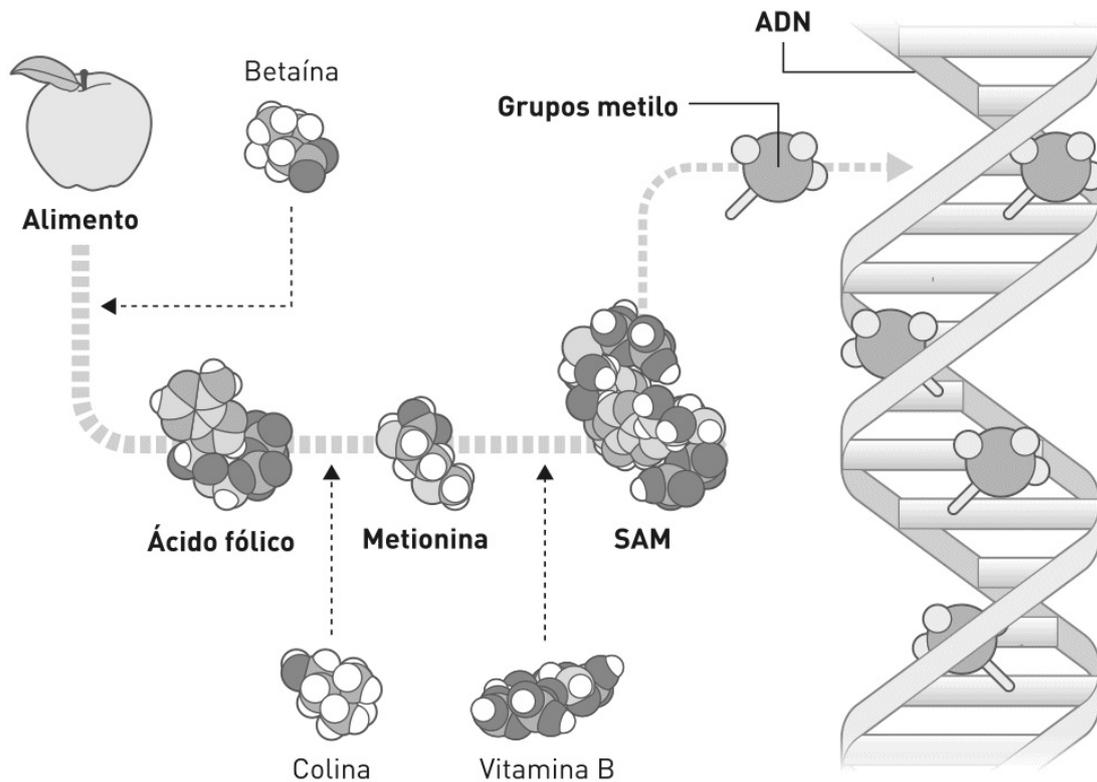


**Fig 1:** Las reinas son las únicas abejas fértiles y son mucho más grandes que el resto. Ambas características son consecuencia del alto contenido nutritivo de la jalea real. Los flavonoides y microARN específicos presentes en el polen y en la miel silencian genes relacionados con el crecimiento y con la fertilidad.

De este fascinante ejemplo de las abejas, quedémonos con la relación manifiesta entre la alimentación y los cambios epigenéticos que desencadena. Si la comida puede, de algún modo, llegar a reprogramar las células en insectos, ¿podría darse algo parecido en otros organismos? ¿Acaso lo que comemos es capaz de cambiar lo que somos? Viene de nuevo a la mente el caso de la hambruna holandesa. Efectivamente, la falta de alimento en las madres gestantes que sufrieron tan terribles condiciones activó una serie de

mecanismos moleculares que se transmitió a su descendencia; pero dado que el tema de la epigenética transgeneracional está siendo todavía objeto de arduo debate, fijémonos únicamente en las consecuencias. Los «hijos» de la hambruna holandesa eran proclives al desarrollo de trastornos metabólicos, diabetes y obesidad, que se correlacionaban con alteraciones en los patrones de metilación de los genes correspondientes. Entramos en el terreno de la *nutrigenómica*: el estudio de la relación entre la alimentación y sus efectos sobre la interpretación del genoma. Numerosos grupos de investigadores han estudiado el efecto de una dieta rica en grasas sobre la descendencia de roedores, y han observado que, efectivamente, la progenie desarrollará diabetes y obesidad con mayor probabilidad, independientemente de su propia dieta. Todas estas observaciones son interesantes, y a menudo arrojan más interrogantes de los que despejan: ¿qué alimentos afectan realmente al epigenoma, y hasta qué punto su efecto es a corto o largo plazo? Todavía es difícil decirlo, pero ya se han podido dar algunas explicaciones generales.

Algunos alimentos son ricos en nutrientes que están directamente relacionados con las moléculas que participan en la regulación epigenética. El ácido fólico, por ejemplo, es esencial para muchos procesos básicos durante la embriogénesis, y constituye un suplemento imprescindible para mujeres embarazadas. Pero entre sus múltiples efectos, el ácido fólico participa también en la ruta de fabricación de moléculas que darán lugar, en último término, a las moléculas SAM (S-adenosil metionina), necesarias para marcar el ADN con grupos metilo (fig. 2). Es decir, funciona como la materia prima, la madera del árbol que se tiene que serrar y transformar en tablones para, finalmente, poder construir una cabaña. En animales de experimentación se ha comprobado que deficiencias en este nutriente producen un descenso en los niveles de metilación del ADN, con todas las perturbaciones que esto puede conllevar, aunque también se ha visto que el efecto es reversible, como la gran mayoría de los cambios epigenéticos.



**Fig 2:** La ingesta de nutrientes como el ácido fólico o de vitaminas relacionadas con su síntesis proporciona los ingredientes básicos que en la célula se transformarán hasta producir diversos efectos, entre ellos, disponer de la molécula SAM, que marca el ADN con grupos metilo.

Estos resultados obtenidos en el laboratorio a menudo se extrapolan demasiado rápido para explicar lo que puede ocurrir en humanos como consecuencia de dietas inadecuadas. Puede que sea pronto para comprender todas las relaciones entre los alimentos que tomamos y el efecto que estos puedan tener en nuestro epigenoma, pero hay un gran interés en el campo, puesto que las repercusiones para la salud son obvias. En relación con la ingesta de alcohol, además de los efectos nocivos ya de sobra conocidos, se ha demostrado también que afecta específicamente a las enzimas que participan en este tipo de rutas, dando lugar a alteraciones en los procesos de metilación de ADN e histonas. Otra buena razón para pensarse muy bien qué hábitos queremos mantener si queremos pasar nuestro ADN en buen estado a una posible descendencia.

El tema de la nutrición y la epigenética nos ha servido para introducir una cuestión clave: ¿cómo podemos averiguar si el epigenoma se ve afectado por la alimentación? Por el momento, lo dejaremos aparcado para adentrarnos en otros asuntos mucho más generales pero no menos cruciales: ¿sabemos realmente cuánto difiere el epigenoma entre individuos? ¿Los epigenomas de las personas sanas son distintos de los de quienes padecen alguna

enfermedad? Son preguntas muy parecidas a las que se hicieron los pioneros de la genómica mientras se completaba el mapa del genoma humano, con una diferencia cualitativamente muy relevante: el genoma es inmutable, cargamos con él desde que fuimos concebidos. El epigenoma, sin embargo, puede cambiar. Cambia, de hecho, a lo largo de nuestra vida, y poco a poco vamos aprendiendo cómo modificarlo. Pero ¿sabemos realmente lo que es el epigenoma?

### **¿EXISTE UN «PROYECTO EPIGENOMA HUMANO»?**

El Proyecto Genoma Humano, desarrollado entre 1990 y 2003, puso en nuestras manos todas y cada una de las palabras que componen el gigantesco libro de instrucciones contenido en el ADN de un ser humano. En términos científicos, este hito consistió en identificar todas y cada una de las secuencias de nucleótidos, de entre los cuatro posibles, a lo largo de los veintitrés pares de cromosomas humanos. Pero, como vimos en el capítulo anterior, esta secuencia, este conjunto de palabras formadas empleando cuatro letras, se modifica y se controla a nivel epigenético durante el desarrollo embrionario hasta lograr que un individuo sea un conglomerado de células que poseen el mismo conjunto de genes, pero en las que se encuentran activos e inactivos conjuntos de elementos génicos completamente diferentes. Por lo tanto, la valiosa información contenida en el libro necesitaba ser complementada para entender del todo nuestra biología.

Desde el punto de vista médico, la revolución que supone conocer toda la secuencia del genoma se tradujo en la posibilidad de ir al detalle, de disponer de un punto de referencia para poder analizar los genes de una persona en busca de mutaciones, alteraciones en la secuencia, que al fin y al cabo supondrán diferencias respecto a la secuencia estándar que encontramos en individuos sanos. Pero cuanto más se utilizaba esta información y más se profundizaba en su estudio, saltaba a la vista la complejidad del genoma.

Imaginar el ADN de cualquier célula como una mera secuencia de genes, un listado de instrucciones para construir herramientas, es una simplificación tan poco útil como alejada de la realidad. Los genes interactúan entre ellos, se activan unos a otros, producen proteínas que a su vez modifican el efecto de dichos genes y de muchos más. Esta complejidad ha hecho muy difícil abordar las enfermedades desde una perspectiva eminentemente genética, es decir, buscando mutaciones perjudiciales como única base de las causas de la enfermedad. No es solo el gen defectuoso el que produce un fallo crítico,

también lo hace una activación del gen en un momento inadecuado, o más prolongada de lo normal, o una represión en el tipo de célula erróneo. La epigenética ha venido a cubrir esas posibilidades. En ocasiones, individuos que no portan ninguna mutación considerada patológica sufren alteraciones metabólicas o bioquímicas como resultado de una regulación aberrante de sus modificadores epigenéticos. En definitiva, en alguno de sus tipos celulares se están activando o inactivando grupos de genes que no deberían. Por lo tanto, para poder valorar esta posibilidad, no podemos basarnos únicamente en la secuencia del genoma, tenemos que recurrir al epigenoma.

El primer reto es fácil de deducir: el genoma es el mismo para todas las células del organismo, mientras que el epigenoma es diferente en cada tipo celular. Será distinto en una célula muscular y en una célula neuronal, y así con los aproximadamente doscientos tipos celulares distintos que se estima que existen en un cuerpo humano. El nuevo reto que se abrió desde principios del siglo XXI consistía en abordar esta nueva capa de complejidad y realizar un tipo de «lectura» distinto, consistente en identificar marcas epigenéticas de diferente índole para realizar un mapa detallado de cada tipo celular humano. A este nuevo proyecto, que ha implicado a decenas de grupos de investigación en todo el mundo, de modo muy parecido a lo que supuso el Proyecto Genoma Humano, se le ha llamado Proyecto del Mapa Epigenómico (*Roadmap Epigenomics Project*).

En 2015 se presentó en la revista *Nature* el mapa epigenómico de referencia de más de cien tipos celulares diferentes. Las implicaciones biomédicas son, de nuevo, apabullantes: ahora podemos utilizar estas referencias para comparar con las marcas epigenéticas encontradas en individuos enfermos y estimar a qué se deben los efectos encontrados. Esto no significa que durante las últimas décadas no se hubiera estudiado el componente epigenético de muchas enfermedades —todo lo contrario, como veremos enseguida—, pero el esfuerzo de recopilación, correlación y organización que suponen este tipo de «mapeos» puede tanto enriquecerse con estos estudios anteriores como impulsar el desarrollo de muchos nuevos, proporcionando una herramienta clave para ayudar en la lucha contra la enfermedad. ¿Qué tipo de información tenemos ya a este respecto? ¿Es el epigenoma estático a lo largo de la vida o, por el contrario, es tan cambiante como sugiere la fuerte influencia del ambiente en los ejemplos que hemos visto antes? La respuesta corta no es demasiado sorprendente: sí, el epigenoma cambia en muchas circunstancias.

Que el epigenoma puede dar cuenta de diferencias muy concretas entre individuos puede comprobarse, y así se ha venido haciendo, estudiando casos muy particulares: los gemelos monocigóticos. Como su nombre indica, este tipo de gemelos proceden de un único cigoto y, por tanto, tienen el mismo genoma. ¿Qué mejor forma de comprender la relación entre epigenoma y ambiente que utilizar dos individuos con un genoma idéntico pero que viven vidas diferentes? Gracias a este tipo de estudios que han examinado las células de individuos gemelos, se ha podido comprobar que existen diferencias en el patrón de marcas epigenéticas: el epigenoma es sutilmente diferente.

¿Son estas diferencias las responsables de que dichos gemelos no sean exactamente iguales? Eso ya es más difícil de deducir, puesto que la formación de dos individuos a partir de un mismo cigoto está sujeta a fenómenos que ya a nivel de los genes producen ciertas diferencias, por ejemplo, mutaciones espontáneas que tengan lugar durante las primeras divisiones celulares. Pero sin lugar a dudas, la epigenética tiene mucho que decir a este respecto. De hecho, es la rama de la genética a la que se acude cuando se observan casos sorprendentes.

Un ejemplo es el del riesgo de padecer esquizofrenia, un trastorno neurológico muy conocido. La probabilidad de padecer esta enfermedad en la población general es relativamente baja, y aunque no existen determinantes genéticos absolutos, los casos de familiares afectados apuntan a que la susceptibilidad genética es un componente importante. En el caso de gemelos monocigóticos, o gemelos idénticos, donde uno de los hermanos sufre la enfermedad, existe un cincuenta por ciento de probabilidades de que el otro también la manifieste. Que dicha probabilidad no sea del cien por cien demuestra el importante peso de otros factores no genéticos y nos insta a pensar en la influencia de la epigenética. Algunos estudios lo han corroborado: se han encontrado diferencias entre gemelos sanos y sus hermanos con esquizofrenia en el grado de metilación del ADN en genes relevantes para el funcionamiento del sistema nervioso central. Resultados muy similares se han observado también en parejas de gemelos en torno al desarrollo del trastorno bipolar, otra patología neurológica que comparte numerosos rasgos y síntomas con la esquizofrenia.

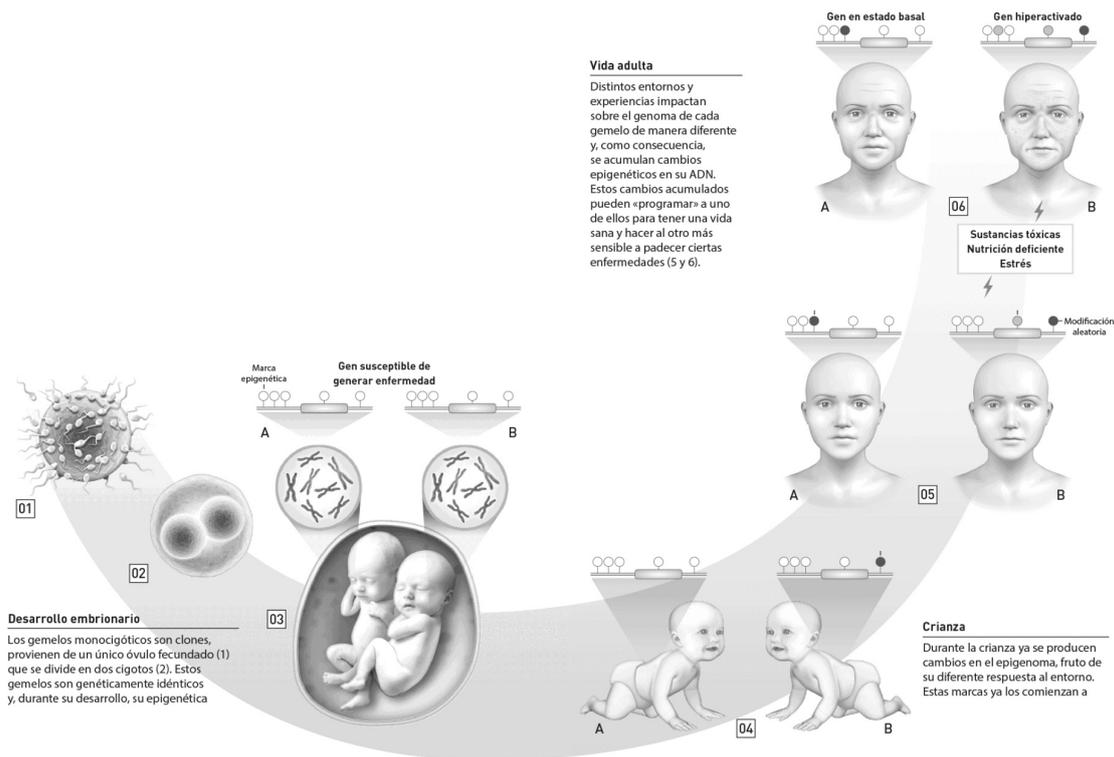
Este tipo de estudios han sido tremendamente útiles a la hora de determinar el componente epigenético de algunas enfermedades, como veremos enseguida. Pero antes, reflexionemos un poco sobre las razones por

las que el epigenoma puede cambiar. No hace mucho que se han englobado las metilaciones en el ADN, las modificaciones en las histonas y los ARN no codificantes bajo el título común de «marcas epigenéticas», pero los diferentes tipos de modificaciones epigenéticas se vienen estudiando desde hace décadas en el campo de la biología y de la genética molecular. Por lo tanto, disponemos de muchos datos acerca de cómo estos procesos cambian conforme se prolonga la vida de una célula o cómo se ven perjudicados cuando dicha célula sufre alteraciones de su equilibrio.

---

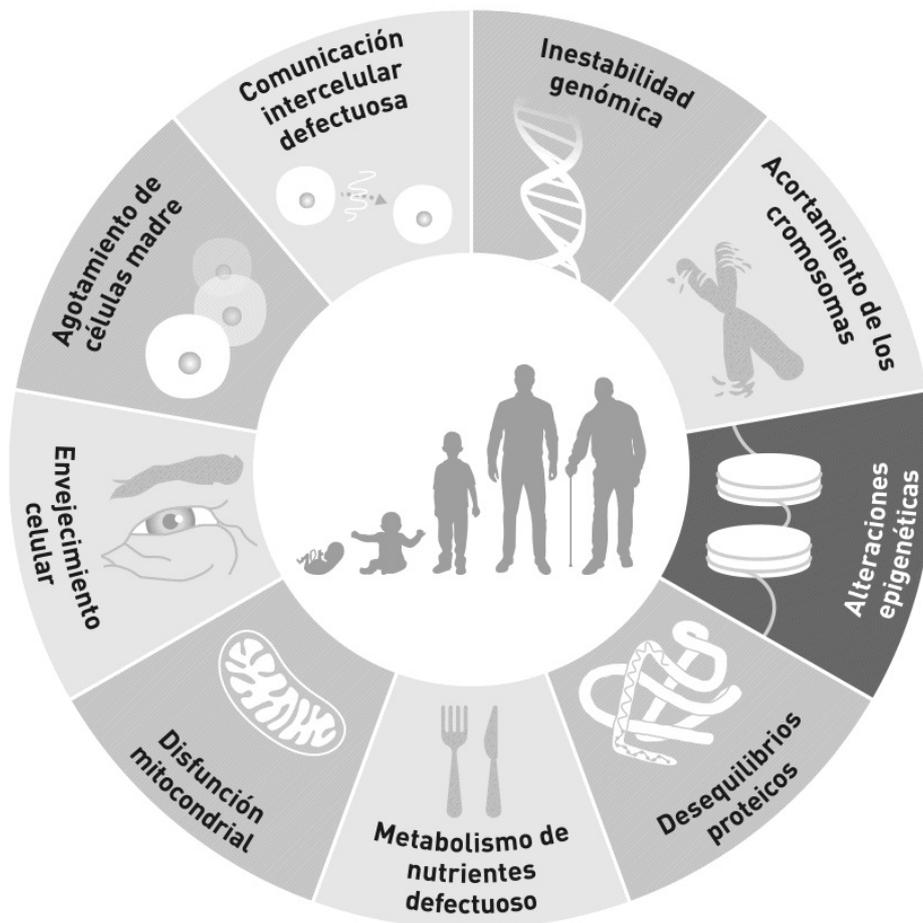
### **> IGUALES AL NACER, DIFERENTES EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD**

Las relaciones entre el ambiente intrauterino y las modificaciones epigenéticas que se fijarán sobre el embrión durante su desarrollo son muy específicas. En el caso de los gemelos monocigóticos es más fácil relacionar las diferencias en los patrones de metilación del ADN, por ejemplo, con determinados hábitos de vida, la exposición a diferentes agentes y los comportamientos propios de cada individuo. Los datos revelan cada vez más diferencias en estos patrones de metilación, debidas tanto a cambios inducidos por el ambiente como a modificaciones aleatorias. Como resultado, cada gemelo puede mostrar una susceptibilidad diferente a padecer diversas enfermedades, pese a poseer la misma dotación genética inicial.



## LA EPIGENÉTICA Y EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un problema que siempre ha interesado a los seres humanos, que no solo nos hemos esforzado por comprenderlo, sino por intentar revertirlo. Gracias al conocimiento de las bases moleculares de la vida y su aplicación al contexto celular, hoy día sabemos que el envejecimiento es un fenómeno fisiológico perfectamente normal, que afecta a toda la vida celular y que supone un desgaste de todas sus estructuras. A nivel epigenético, hay algunos datos muy interesantes con relación al envejecimiento; por ejemplo, se ha observado que a lo largo de la vida de una persona las remodelaciones de cromatina en células neuronales siguen un patrón específico. En un trabajo publicado en 2015 por el neurobiólogo estadounidense Ian Maze y sus colaboradores se descubrió que hay tipos concretos de histonas que pasan a formar parte de la cromatina en el ADN neuronal en sustitución de otras. Aunque no se comprenden del todo las implicaciones, parece que dicha remodelación tiene efecto sobre las capacidades cognitivas del individuo. La expresión y actividad de proteínas remodeladoras de la cromatina, así como de las responsables de marcar el ADN añadiendo o eliminando grupos metilo, también se ven afectadas por la longevidad celular (fig. 3).



**Fig 3:** Los efectos del envejecimiento a nivel celular. Cada fenómeno representado puede, a su vez, potenciar los efectos de los demás. Las alteraciones epigenéticas son consecuencia de los fallos en los demás sistemas y afectan a la actividad de muchos genes.

El envejecimiento es un proceso fisiológico, natural, que aporta pistas clave sobre el funcionamiento celular y sobre el papel que ejercen sobre él los moduladores epigenéticos. Al mismo tiempo, comprender estos procesos nos proporciona datos muy relevantes en el campo de la biomedicina. Existe un tipo de enfermedades muy poco comunes, denominadas progerias, en las que algunos mecanismos relacionados principalmente con la proliferación celular se encuentran alterados. Esto quiere decir, sencillamente, que las células no pueden completar adecuadamente los pasos necesarios para dividirse y dar lugar a más células. En estos casos, no será posible regenerar los tejidos que constituyen la piel o el hígado, por ejemplo, y no podrán producirse poblaciones celulares como las que forman la sangre. Como resultado, se originan alteraciones morfológicas muy llamativas, pues las células de todos los tejidos que necesiten un recambio constante se ven afectadas, dotando a los pacientes de un aspecto envejecido pese a ser muy jóvenes. Al examinar

este devastador grupo de enfermedades bajo la lupa molecular, se observa que muchas proteínas remodeladoras de la cromatina, modificadoras de histonas y reguladoras de ARN no codificantes están alteradas; el carácter anormal de estos parámetros nos desvela hasta qué punto es relevante su funcionamiento en condiciones normales. ¿Existe alguna forma de frenar estos procesos? ¿Puede revertirse el defecto epigenético con algún tratamiento? Dejaremos estas preguntas para el último capítulo, pero es obvio que en caso afirmativo sería muy interesante saber, ya puestos, si de paso se podría luchar contra el envejecimiento o, cuando menos, aprender a frenar sus perjuicios.

Fijémonos ahora en el caso contrario, en aquellas enfermedades que solo se manifiestan, o lo hacen de forma más drástica, en edades avanzadas. Las llamadas enfermedades neurodegenerativas se producen a causa de una pérdida de función de determinadas áreas del sistema nervioso, a menudo relacionadas con la muerte de un tipo específico de células. Durante muchos años se ha dado por supuesto que estas enfermedades aparecen como algo natural, inevitable, y más frecuente según prolongamos nuestra esperanza de vida. Los procesos de envejecimiento celular que hemos descrito conllevan la acumulación forzosa de productos de desecho, sustancias tóxicas para la célula que se producen, no obstante, a causa de fenómenos perfectamente naturales. Las células también generan residuos a partir de las reacciones químicas habituales. Sin ir más lejos, la acumulación de productos derivados del metabolismo asociado al oxígeno que nosotros respiramos y nuestras células consumen para obtener su energía puede generar lo que se conoce como *estrés oxidativo*: las proteínas e incluso el ADN pueden oxidarse y verse irremediabilmente dañados si esas reacciones no se controlan de forma adecuada.

En general, según avanza su vida, las células se ven perjudicadas por un desbarajuste asociado a todos estos procesos, como veíamos en la figura 3. La maquinaria epigenética no es inmune a este tipo de fallos, y las proteínas implicadas también sufren daños y mermas en su capacidad regulatoria. Para citar un ejemplo clásico y muy representativo, en enfermos de alzhéimer se ha observado que existe una desregulación general a nivel epigenético que da como resultado regiones del ADN hipermetiladas, además de modificaciones en proteínas que producen una cromatina demasiado condensada y, por ello, reprimida. Genes «cerrados» y, en consecuencia, una falta de plasticidad neuronal que coincide con los efectos devastadores de esta enfermedad: pérdida de memoria y deterioro cognitivo. Como vemos, nada nuevo, pero sí

una evidencia más de la importancia de la regulación epigenética y un nuevo frente a la hora de buscar otros blancos para atacar este tipo de enfermedades.

Pasemos ahora al párkinson, otra enfermedad que puede deberse a fallos genéticos, pero para la que existe un número muy elevado de casos esporádicos cuya causa no se conoce con certeza. Se trata de un trastorno neurodegenerativo en el que las neuronas que mueren se localizan en un área del cerebro denominada *substantia nigra*, relacionada con el control motor. La disminución del número de células se correlaciona con la pérdida progresiva de la capacidad locomotora de los afectados y se manifiesta en la mayoría de los casos a partir de los sesenta años. Como hemos dicho, existen condicionantes genéticos, mutaciones en genes cuya función ha demostrado ser crucial para la supervivencia de las neuronas implicadas. ¿Podría la epigenética estar detrás de los casos en los que la genética por sí misma no justifica la patología? Lo único que sabemos hasta el momento es que, efectivamente, y al igual que sucedía con el alzhéimer, tanto en modelos animales de párkinson como en pacientes humanos existen importantes alteraciones en los reguladores epigenéticos.

De nuevo, los patrones de metilación en genes críticos para la supervivencia y desarrollo neuronal aparecen marcadamente alterados. Además, se ha dado un paso más a este respecto: se ha estudiado el estado de metilación del ADN en las mitocondrias, estructuras celulares responsables de producir la energía química que precisan las células para sobrevivir. Las mitocondrias tienen su propio ADN, en una cantidad minúscula en comparación con las moléculas que forman los 46 cromosomas del núcleo celular humano, pero el puñado de genes que contiene son críticos para el funcionamiento mitocondrial. Alteraciones en sus niveles de metilación pueden comprometer seriamente su funcionamiento y, dado que las mitocondrias, además, son las mayores generadoras de estrés oxidativo celular, las consecuencias para la célula pueden ser terribles. De hecho, en la mayoría de las enfermedades neurológicas existe una relación muy estrecha entre la edad del individuo, la producción de estrés oxidativo y la alteración de los reguladores epigenéticos. El párkinson constituye en este sentido un ejemplo muy ilustrativo y nos hace preguntarnos hasta qué punto las alteraciones de las modificaciones epigenéticas son producto del envejecimiento y del simple paso del tiempo, o son en realidad la consecuencia de influencias ambientales nocivas, que en última instancia disparan, o empeoran, los procesos fisiológicos asociados al envejecimiento natural *per se*.

¿Son las metilaciones el único problema epigenético en esta enfermedad? En absoluto. También las modificaciones en histonas se ven alteradas, así como la expresión de ARN no codificantes. Para las neuronas, el patrón de expresión de microARN es un parámetro crítico, que regula todos los procesos hasta el punto de que mantener el equilibrio es básico para la supervivencia de las neuronas. Algunos de estos microARN funcionan como interruptores moleculares que activan vías enteras de respuesta, y se ha comprobado que sus niveles están alterados en enfermos de párkinson. Cuando consigamos entender y controlar la forma de aumentar o disminuir algunos de estos microARN, estaremos varios pasos más cerca de disminuir los estragos de la enfermedad. Mientras tanto, seguimos preguntándonos cómo han llegado a presentarse tales alteraciones.

Respecto a las causas subyacentes a la enfermedad, progerias y trastornos neurodegenerativos constituyen ejemplos muy diferentes de patologías humanas. En las primeras, el componente genético es el que destaca: si hay fallos en determinados genes, tal vez incluso en un único gen, se desarrollará la enfermedad desde los primeros momentos de desarrollo del embrión. Son enfermedades *congénitas* por definición, puesto que en el momento del nacimiento ya están presentes. En las segundas, sin embargo, la enfermedad puede aparecer como una consecuencia a largo plazo, en la vida adulta. En algunos casos también puede ser a causa de errores genéticos, aunque no tan drásticos. Además, las diferentes formas en que se desarrollan estas enfermedades nos hablan de condicionantes genéticos complejos, que pueden implicar a muchos genes y que hacen que haya muchas manifestaciones diferentes entre individuos, incluso niveles distintos de gravedad. Es en estos casos en los que el componente ambiental podría explicar el porqué de tan graves consecuencias, cuando se ha vivido toda una vida sin mayor problema. Las alteraciones encontradas en el epigenoma de los afectados reflejan una influencia clara del ambiente y, aunque todavía sea difícil concretar algo tan complejo como cuáles son el tipo de factores ambientales, las particularidades del entorno y el modo de vida de una persona que pueden desencadenar este tipo de procesos, cada vez estamos más cerca de obtener respuestas.

Gracias a que hemos averiguado cómo mapear el epigenoma, vamos rellenando huecos, aprendiendo a establecer correlaciones y a predecir —con suerte incluso a evitar— las peores consecuencias de los estragos del tiempo en nuestro sistema nervioso. El estudio de las progerias y de los trastornos neurodegenerativos ha proporcionado importantes avances en este sentido. Pero si hay una patología que puede aportar información capital para

desentrañar la relación entre genotipo y fenotipo a la hora de dilucidar el límite entre la salud y la enfermedad, es el cáncer.

#### LA EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

Tradicionalmente se han considerado dos posibilidades, en términos muy generales, para que un ser humano desarrollase una enfermedad: o bien la persona nace con un defecto congénito que arrastra toda su vida y se manifiesta tarde o temprano —los defectos genéticos entrarían en este supuesto, como acabamos de ver—, o bien la persona contrae la enfermedad en algún momento de su vida, ya sea por entrar en contacto con un agente infeccioso o por exponerse a sustancias tóxicas, por citar los ejemplos más usuales. En ambos casos los genes tienen algo que decir, por supuesto. Incluso la forma en que respondemos a las infecciones, con mayor o menor eficiencia, viene determinada por nuestros genes. Pero la balanza entre lo genético y lo ambiental parece decantarse hacia uno u otro aspecto de forma bastante clara en cada uno de los dos casos.

Según han ido aumentando nuestros conocimientos en genética, hemos comprobado que los genes desempeñan un papel notable en todas las situaciones patológicas humanas, pero pocas enfermedades representan tan bien como el cáncer la dicotomía genética-ambiente. Para empezar, hay muchos tipos de cáncer, tantos como tipos de células que puedan perder el control de su proceso de división. Y, por tanto, cada uno revestirá propiedades particulares y específicas, y tendrá un balance genética-ambiente diferente.

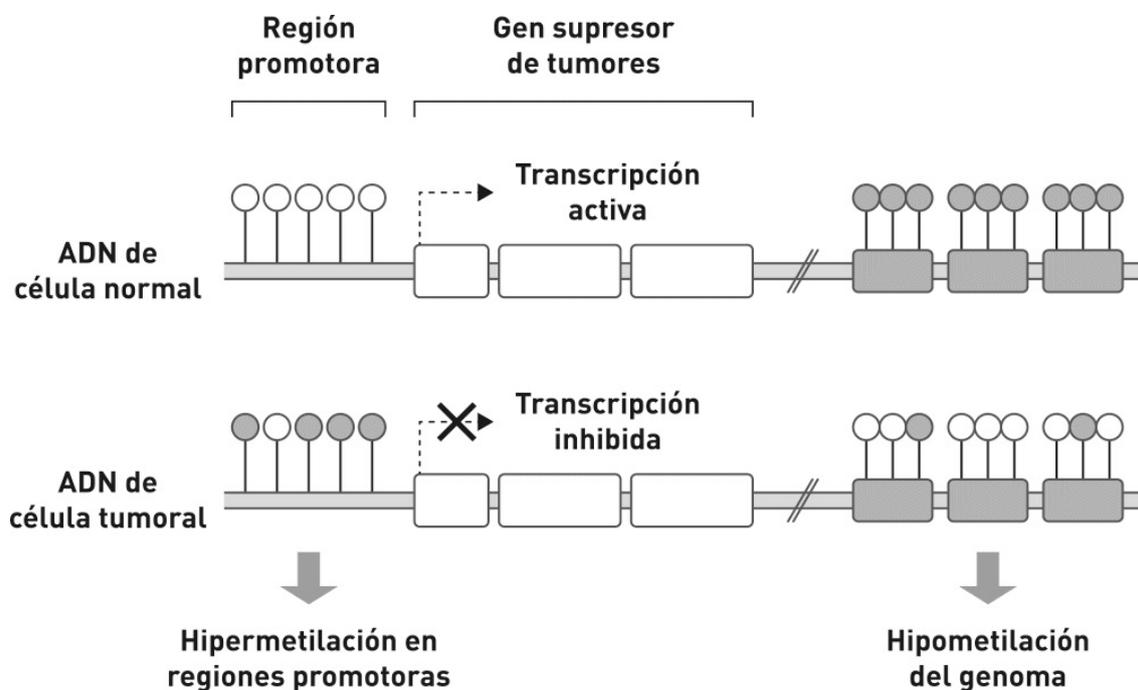
Ciertas mutaciones en genes muy directamente implicados en el control de la división celular conllevan que el individuo que las porta presente una elevada probabilidad de formar tumores. En otros casos, el cáncer solo aparece como un proceso acumulativo, en el que mutaciones más leves en genes menos implicados en estas funciones tan críticas se van sumando hasta que terminan por hacer que algún tejido concreto pierda el estricto control de las poblaciones celulares que lo forman. Aquí es donde decimos que el ambiente desempeña un rol primordial, puesto que las mutaciones en el ADN se deben a agentes nocivos que, en muchos casos, pueden provenir del exterior. Son lo que conocemos como *agentes mutágenos*, sustancias que al entrar en contacto directo con nuestras células consiguen abrirse paso hasta su núcleo, alterando de forma irreversible el ADN y los genes que contenga el fragmento afectado. Nuestro cuerpo está dotado de herramientas moleculares para impedir o incluso corregir estos daños, pero si la agresión es lo bastante fuerte o repetitiva, estos mecanismos de defensa no tienen nada que hacer.

Pero, de nuevo, estamos hablando de mutaciones en el ADN. ¿Qué ocurre en el caso de la epigenética? Bien, podemos estar hablando de lo mismo. Si el gen afectado es uno de los que codifica algún regulador crítico de la modificación epigenética —proteínas que añaden o quitan grupos metilo; secuencias génicas que codifican ARN no codificantes de vital importancia para regular otros genes relacionados con el cáncer, *etc.*—, las consecuencias pueden ser devastadoras. Y, efectivamente, así se ha ido comprobando desde que sabemos cómo mapear estas modificaciones epigenéticas. Las células cancerosas presentan un patrón aberrante, absolutamente descontrolado, de metilaciones en su ADN (*fig. 4*). Esto significa que tienen genes constantemente silenciados y otros siempre activos, sin ningún tipo de control. Llegados a este punto, las posibilidades de llegar a producir un tumor son elevadísimas.

Cuando hablamos de procesos implicados en el cáncer, sabemos que intervienen algunos tan naturales como el envejecimiento celular, que conlleva la acumulación de los defectos moleculares asociados al estrés oxidativo, además de otros problemas intrínsecos similares que pueden tener consecuencias desde un punto de vista epigenético. Además, los agentes externos mutágenos también tienen un papel que no podemos descartar. De hecho, se ha llegado a hablar incluso de *epimutágenos*: sustancias con un efecto tóxico que consiste en alterar directamente los patrones de metilación. Se ha podido demostrar que sustancias como el mercurio son capaces de desbaratar por completo las complejas y reguladas marcas epigenéticas de las células pluripotentes embrionarias, dando lugar a una cromatina extremadamente condensada y, por consiguiente, alterando la plasticidad que se presupone a las células que han de dar lugar a distintos linajes celulares. En concreto, estas agresiones afectan gravemente a la formación del embrión y a la diferenciación neuronal. Aunque estos efectos tan drásticos se hayan observado en el laboratorio, tanto el mercurio como otras sustancias analizadas pueden encontrarse en la sangre de mujeres embarazadas, llegando incluso al cordón umbilical. Los efectos tóxicos del mercurio son de sobra conocidos desde hace años, pero gracias a la comprensión de los mecanismos epigenéticos, ahora podemos estar todavía más alerta en cuanto a los estragos que puede causar su presencia en determinados niveles.

Cuando hablamos de sustancias nocivas pero habituales que pueden relacionarse directamente con patologías humanas, es imposible no pensar en el humo del tabaco. La relación existente entre este y el desarrollo de ciertos tipos de tumores es innegable y la evidencia, abrumadora; pero, de un tiempo

a esta parte, disponemos de datos que van más allá del efecto directo causante de mutaciones en el ADN. El análisis detallado de los lugares específicos del genoma que sufren metilaciones muestra cientos de diferencias entre personas del mismo grupo de edad y de constitución física y estilos de vida similares que se distinguen por el hecho de ser fumadores o no. Este tipo de estudios, denominados observacionales, deben tomarse con extrema cautela, ya que no se pueden controlar todas las variables en el día a día de un grupo de estudio tan complejo como son los seres humanos. No obstante, trabajos recientes como el realizado por el investigador estadounidense Roby Joehanes y sus colaboradores, dirigido por Stephanie J. London y publicado en 2016, han ido más allá de la comparación entre fumadores y no fumadores utilizando un truco muy ingenioso. Al incluir también a fumadores que habían conseguido dejar el hábito, se encontró que algunos de estos lugares del genoma volvían a un estado de metilación similar al de los no fumadores. Es decir, se comprobó una de las propiedades de la epigenética que hemos comentado a lo largo del libro: la reversibilidad de estos cambios. Si bien es cierto que algunas regiones permanecieron alteradas incluso más de veinte años después de haber dejado el tabaco, el hecho de encontrar una «marcha atrás» de las alteraciones epigenéticas producidas por sustancias externas al organismo ofrece un panorama mucho más optimista.



**Fig 4:** Ejemplos de alteraciones en patrones de metilación que pueden conducir a que una célula pierda el control de su proliferación, o de su capacidad para autodestruirse en caso de una acumulación excesiva de alteraciones genéticas.

Pero hay más noticias buenas: gracias a que se sabe cuál es el estado basal de las metilaciones en ciertos cromosomas y a que estos estados de metilación se pueden comparar con epigenomas de referencia, se están desarrollando tratamientos farmacológicos cuyo objetivo es reducir la actividad de las proteínas con capacidad de añadir o eliminar grupos metilo. Con estos tratamientos se intenta retornar el epigenoma a condiciones más parecidas a las fisiológicas. Estos tratamientos, pese a lo generales que puedan parecer sus efectos, están demostrando ser muy eficaces en algunos casos.

La lista de patologías en las que la epigenética desempeña un papel determinante podría extenderse indefinidamente; al fin y al cabo, al ser un mecanismo de regulación básico en la vida celular, cualquier perturbación del equilibrio lo dañará y, del mismo modo, toda alteración en alguno de los componentes epigenéticos perjudicará a la célula de forma inevitable. Estudiar las enfermedades desde estos dos puntos de vista contrapuestos nos proporciona una interesante ventaja estratégica a la hora de intentar curarlas; pero, además, la epigenética nos proporciona una pieza más, una característica intrínseca de la que carecen el resto de los procesos celulares relacionados con la actividad de los genes: las modificaciones epigenéticas perduran, son transmisibles, por lo que es probable que en un futuro no muy lejano nos permitan no solo mejorar los tratamientos y lograr la cura de muchas patologías, sino predecir y evitar las que vayan a sufrir nuestros descendientes.

¿Seremos capaces de cambiar el destino de nuestros hijos? Si pensamos en términos estrictamente biológicos, esta pregunta entraña mucho más que cuestiones relativas a la salud y la enfermedad. Si los mecanismos epigenéticos son capaces de cambiar el destino celular y de ser transmitidos generación tras generación, ¿acaso están participando activamente en los procesos evolutivos a los que están sometidas las especies?

## **EL ALCANCE DE LA EPIGENÉTICA**

Con el desarrollo tecnológico actual, la biología y la genética molecular han podido disponer de lo que se conocen como técnicas de secuenciación masiva, que ofrecen la posibilidad de realizar los mapas epigenómicos con una velocidad considerable.

La mejora continua de estas tecnologías, así como la rapidez con la que los ordenadores permiten procesar la ingente cantidad de datos que estas producen, ha permitido a los investigadores la posibilidad de comparar

genomas y epigenomas completos. En el ámbito biomédico, esto ha hecho posible no solo estudiar los cambios puntuales en el ADN que puedan ser responsables de la enfermedad o el tipo de predicciones que hemos venido comentando respecto a las probabilidades de padecer ciertas patologías. Los avances tecnológicos también han permitido estudiar el genoma de los microorganismos con los que convivimos, así como diseccionar y aprender a modificar de manera fina y controlada el genoma de determinadas especies vegetales para mejorar la producción agraria. Muchas, muchísimas aplicaciones biotecnológicas están siendo posibles gracias a la capacidad de leer secciones gigantescas de ADN en muy poco tiempo, y también de poder definir la presencia y el papel que desempeñan las modificaciones epigenéticas en cada una de ellas. Pero, a una escala más amplia, también han surgido estudios muy interesantes sobre el parentesco entre grupos de especies —incluida la nuestra, por supuesto—, uno de los temas que han traído de cabeza a los científicos. No es el tema de este libro, pero una obra sobre epigenética no puede dejar de mencionar el posible papel que esta pueda representar en la continua y rica historia de la vida sobre el planeta.

Para entender su relevancia, usaremos otro ejemplo del reino animal. Viajaremos a las islas Galápagos y nos fijaremos en las aves que hizo famosas la célebre obra de Charles Darwin *El origen de las especies* (1859): las diferentes especies de pinzones que poblaban esas islas. A Darwin le llamó la atención cómo habían divergido las formas y usos de los picos de estas especies estrechamente emparentadas, a consecuencia de la adaptación a distintos tipos de alimento para sobrevivir. La disponibilidad del alimento tiene un efecto sobre la selección natural, contribuyendo a la reproducción exitosa de los individuos cuyo pico se ajuste más al alimento disponible en el territorio que habita y generando, gradualmente, toda una especie de individuos descendientes de aquel que tuvo la suerte de poder usar su pico para alimentarse con las semillas que otros competidores no pudieron catar.

El fenómeno está más que explicado y entendido, pero resulta tentador preguntarse hasta qué punto la evolución de estos rasgos se ve acompañada de cambios no solo en el genoma —cada reproducción entre individuos implica cambios en el ADN de sus descendientes—, sino también en el epigenoma. Efectivamente, comparando los patrones de metilación en los genes del desarrollo óseo y anatómico de estos pájaros observamos que hay diferencias notables. ¿Significa esto que han podido adaptarse gracias a cambios en su utilización de los modificadores epigenéticos más que en su genoma? En absoluto, pero se constata que tanto el cambio genómico como el marcaje que

sufren los genes son cruciales para mantener, refinar y tal vez incluso acelerar esas adaptaciones. Es imposible, por el momento, determinar de forma retrospectiva el papel de la epigenética en la evolución de las especies, pero ejemplos como este nos hablan de una capacidad remodeladora que probablemente sea vital a la hora de mantener o depurar los cambios adaptativos que son el motor de la evolución.

¿Y qué sucede con los seres humanos? Para empezar, podemos entender estos cambios de la misma manera, si pensamos en ejemplos como los relacionados con el estado nutricional de los padres. El efecto de la hambruna holandesa sobre la remodelación que sufren los descendientes, en los que se observó tendencia a la diabetes y a la obesidad, puede ser una compensación drástica que prepara a los hijos para aprovechar mejor los escasos nutrientes «detectados» por los progenitores. Sería una especie de señal de alarma molecular que hace que la descendencia active mecanismos en sus células para generar tejido adiposo —lo que llamamos grasa corporal—, el cual es mucho más energético y constituye un mejor almacenaje de recursos.

Esto es relativamente fácil de entender en términos de padres e hijos, pero no significa que los cambios vayan a perpetuarse hasta condicionar la evolución de las especies, que requiere de miles de generaciones y de millones de años de reproducción selectiva. Además, por el momento no existen datos robustos que permitan definir a lo largo de cuántas generaciones puede transmitirse una marca epigenética. No olvidemos que se trata de marcas reversibles, sujetas a la influencia continuada del ambiente. Y, por si esto fuera poco, tenemos también algunas pruebas que refuerzan la idea de que las modificaciones epigenéticas no tienen mayor peso sobre la evolución de una especie que la genética en sentido amplio. El grupo de Oana Carja, de la Universidad de Stanford, en Estados Unidos, llevó a cabo un ambicioso estudio cuyos resultados se publicaron en 2017. En él, se analizaron los patrones de metilación de diferentes grupos humanos de una forma bastante exhaustiva, con el objetivo de comparar en paralelo la evolución de ciertos marcadores tanto genéticos como epigenéticos. Los resultados no suscitan grandes sorpresas: en general los patrones de metilación son tan diferentes como lo son las secuencias genéticas. Esto no es raro, pues los moduladores epigenéticos están controlados por los genes en todo momento. Hablamos de proteínas o de ARN no codificante, ambos construidos a partir de secuencias de ADN. La única diferencia se da a partir del paso siguiente, la traducción del ADN a proteína; pero el paso de ADN a ARN es el mismo para construir las proteínas y los ARN-nc.

La selección natural, el motor de la evolución, actúa sobre los genes, no sobre sus productos; la combinación genética que dote a los individuos de más capacidad reproductiva será la que se mantenga en las poblaciones con mayor frecuencia. Por el momento, el destino de nuestra especie sigue ligado a la forma en que repartamos genes entre nuestros descendientes, tras mezclarlos con los de otros individuos. Si nuestros hábitos implican que ciertas sustancias afecten a nuestras células, alterando de algún modo la forma en que nuestros descendientes se desarrollen, probablemente será algo temporal y, por suerte, reversible.

Algunos investigadores en el campo de la neuropsiquiatría alertan de que sucesos traumáticos en la infancia pueden marcar el ADN a nivel epigenético, decantando totalmente una balanza genética de predisposición a la enfermedad hacia un destino de trastornos psiquiátricos difíciles de predecir de otro modo. Llegamos así al que será el tema del último capítulo: la posibilidad de que el conocimiento de los procesos epigenéticos y su manipulación controlada permitan curar enfermedades que todavía sufrimos, a pesar de los avances de la biomedicina. Es una batalla que aún libramos, pero cada pequeña gota de conocimiento acumulada constituye una ventaja estratégica para alcanzar, por fin, un futuro en el que la hayamos ganado definitivamente.

## El sueño de la medicina personalizada

**E**n 1911, el neurólogo y psiquiatra español Gonzalo Rodríguez Lafora, discípulo de Santiago Ramón y Cajal, describió las características neurológicas de un tipo especialmente raro de epilepsia que, con el tiempo, pasaría a llamarse enfermedad de Lafora. Habrían de transcurrir más de ochenta años hasta que se detectó en pacientes de esta epilepsia degenerativa un fallo genético concreto relacionado con la aparición de la enfermedad. El gen en cuestión codifica una proteína que se bautizó como laforina.

En aquella «era pregenómica», conseguir detectar la región específica de ADN implicada en una patología constituía todo un hito; a partir de ahí, se pudo buscar dicha región en cualquier paciente afectado. Sin embargo, hubo una sorpresa: un gran número de pacientes, casi la mitad de los identificados en todo el mundo, poseían intacto el gen que se consideraba hasta entonces responsable de la enfermedad, pese a mostrar los mismos síntomas que los pacientes con el gen defectuoso. Finalmente, se llegó a aislar el defecto genético en este subgrupo de individuos que no tenían el gen de la laforina afectado: otro gen, responsable de la fabricación de una proteína totalmente diferente, la malina, cuya interacción con la laforina se demostró crítica para llevar a cabo tareas imprescindibles para la supervivencia celular. Por lo tanto, se concluyó que un individuo cuyas neuronas presentaban defectos bien en el gen de laforina, bien en el de malina, desarrollaría la enfermedad. La historia podría terminar aquí; sin embargo, resulta que hay un porcentaje muy pequeño de personas que manifiestan los síntomas de esta rara epilepsia, pero cuyos genes tanto de laforina como de malina no presentan alteraciones. Probablemente exista un tercer gen, aún no descubierto, para justificar esos casos misteriosos de enfermedad de Lafora.

Hoy nos encontramos ya en una era posgenómica, lo que significa que somos capaces de secuenciar genes —es decir, de leer fragmentos de ADN— con gran rapidez y eficacia, sobre todo si sabemos qué estamos buscando. Pero el tamaño del genoma es muy grande, y pueden quedar resquicios que todavía no sabemos identificar, aunque los tengamos ante nuestras propias

narices. En la actualidad, tratar las enfermedades como cajones estancos, donde un gen o a lo sumo dos se consideran responsables de enfermedades concretas, ha perdido gran parte de su utilidad. A menudo nos encontramos con casos de predisposición genética, pero no con mutaciones concretas; con pacientes que muestran distinto cuadro sintomático, o fenotipo de enfermedad, aunque no haya diferencias en sus secuencias de ADN; e incluso con enfermedades a las que se ha tenido que denominar *idiopáticas*, lo que significa, literalmente, que su origen es desconocido. A principios del siglo XXI estamos en disposición de pensar en factores epigenéticos como responsables, si no totales, al menos parciales de estas aparentes incongruencias médicas.

Pensemos en patologías como el alzhéimer, que se estima que padecerán al menos ciento quince millones de personas en 2050. Tan solo entre un tres y un cinco por ciento de los casos estudiados son atribuibles a causas genéticas. ¿Puede la epigenética dar cuenta de esta abrumadora cantidad de casos? ¿Son las diferencias en el ambiente de los individuos las responsables del pequeño porcentaje de enfermos de Lafora cuyos genes no dan pista alguna de estar afectados? Nos vemos forzados a pasar de lo general a lo particular, a afinar el punto de mira y a abordar cada caso como algo único y sujeto a muchos componentes. Tenemos tecnología para detectar mutaciones genéticas y modificaciones epigenéticas, y ordenadores lo bastante potentes como para llevar a cabo correlaciones y algoritmos de cálculo que antaño eran pura ciencia ficción. Todavía estamos en los albores de una nueva era epigenómica; por el momento solo estamos en disposición de recabar información, comparar parámetros, obtener epigenomas de referencia, etcétera. Pero al mismo tiempo, gracias a la investigación básica, se va desentrañando el funcionamiento de todos estos mecanismos. Por lo tanto, se puede ir abordando la práctica de la biomedicina desde dos frentes distintos, pero en paralelo: utilizar las marcas epigenéticas como pistas, auténticos mapas que permitan trazar fina y certeramente los puntos débiles o las incógnitas de cada enfermedad, por un lado, y, por otro, desarrollar los primeros fármacos capaces de modular, aunque sea a grandes rasgos, la respuesta epigenética. Veamos cómo se puede aprovechar este potencial.

## **RECORRIENDO LOS MAPAS EPIGENÉTICOS**

Lo primero que nos viene a la cabeza cuando pensamos en la forma que la medicina tiene de abordar las enfermedades es que todo está guiado por una

estricta relación causa-efecto. Pero con poco que se indague en la historia y el desarrollo de terapias y aplicaciones que nos parecen perfectamente lógicos respecto a las dolencias que tratan, comprobaremos que esta relación no resulta en absoluto evidente. Las aplicaciones clínicas surgen del conocimiento básico y de su extrapolación a la práctica, pero muchas veces han sido las observaciones empíricas y un registro exhaustivo de datos obtenidos en la práctica diaria los que han conducido a una idea ganadora; a menudo el éxito viene de la mano de ambos enfoques, entremezclados.

Desde que se conocen los síntomas característicos de la diabetes y la tecnología permite detectar e incluso determinar los niveles de glucosa en sangre de forma rápida y precisa, es sorprendentemente sencillo para un paciente diabético hacer él mismo un seguimiento de los progresos de su enfermedad; saber si necesita pincharse insulina y en qué dosis, o si basta con tomarse un pequeño bocadillo y despreocuparse hasta el día siguiente. La cantidad de glucosa en sangre funciona en este caso como un *biomarcador*, un parámetro biológico medible, controlable y que refleja una condición biológica particular. Como vemos, se trata de un término muy amplio que en los últimos años, dado el increíble aumento de nuestro conocimiento de la fisiología humana a nivel molecular, puede usarse para designar parámetros cada vez más diversos y, en algunas ocasiones, tremendamente específicos. Usar la concentración de glucosa como biomarcador precisó de un conocimiento básico —la glucosa en sangre aumenta por la ausencia total de insulina o porque esta no tiene efecto sobre el organismo—, pero también de una tecnología que permitiese su medición rápida y cómoda.

El advenimiento de las tecnologías de análisis de información a gran escala —la ya mencionada genómica o la *proteómica*, que es el análisis del conjunto de proteínas celulares y de sus particularidades químicas— están facilitando el descubrimiento y la puesta en práctica de técnicas de detección basadas en moléculas, sustancias y propiedades orgánicas que reflejan la progresión de la enfermedad. Al mismo tiempo, el avance tecnológico está facilitando el refinamiento de las técnicas de medición, que alcanzan niveles de precisión y sensibilidad asombrosos, y también está generando nuevas formas de medir estos parámetros. Dado que hoy día es rápido y sencillo secuenciar genes que sabemos que están relacionados con ciertas patologías, se están creando herramientas de detección que suponen atajos para poder diagnosticar con alta precisión no solo enfermedades, sino también subtipos concretos de estas.

Pero además de servir para el diagnóstico, que no es poco, un biomarcador puede ser útil para el pronóstico, algo para lo que el análisis genético se queda corto, dada la gran cantidad de enfermedades con carácter multifactorial, como el alzhéimer, el párkinson y prácticamente todos los tipos de cáncer. Poder hacer un seguimiento de los cambios en biomarcadores no solo hace posible predecir si un paciente va a empeorar, sino también constatar la efectividad de un nuevo fármaco o tratamiento.

¿Puede la epigenética abrirnos la puerta a un catálogo de biomarcadores que sean tan específicos y sensibles como para ayudarnos a luchar contra las enfermedades que aún azotan el mundo actual? Por supuesto que sí. En primer lugar, porque las marcas epigenéticas aparecen en respuesta al ambiente, de manera que si una determinada enfermedad depende de factores ambientales, tendrá un reflejo epigenético que podrá monitorizarse. Al mismo tiempo, se podrán encontrar correlaciones más robustas entre ambiente, genotipo y fenotipo. Además, dado que dichas marcas son reversibles, su estado desequilibrado —aumentado o disminuido, según el tipo de marca epigenética— puede verse revertido, proporcionando pistas inequívocas de que o bien el tratamiento funciona, o bien la enfermedad remite por otras causas. La detección de las marcas epigenéticas no implica cambios sustanciales de las técnicas actuales de detección y seguimiento de cualquier otro parámetro de carácter genético o proteico, pero aporta información cualitativamente muy diferente.

Para ilustrar el potencial de las modificaciones epigenéticas como biomarcadores utilizando ejemplos actuales, revisaremos una por una las tres clases de modificaciones que hemos venido presentando a lo largo del libro.

#### PATRONES DE METILACIÓN: EN BUSCA DE LOS ORÍGENES

Una de las marcas epigenéticas en las que más nos hemos centrado, por ser la primera reconocida como tal —a finales de la década de 1970— y de las más sencillas de estudiar, es la metilación del ADN. Los sitios susceptibles de sufrir metilaciones fueron descritos y estudiados en gran profundidad por el grupo de Adrian Bird, quien, ya septuagenario, todavía sigue trabajando activamente en el tema.

Sabemos ya que dicha metilación se corresponde, en la inmensa mayoría de los casos, con una inactivación génica de las regiones adyacentes, y que muchas enfermedades presentan alteraciones notables en el patrón de marcas de metilación en grupos de genes concretos. Por lo tanto, si se pueden distinguir los genes más afectados en cada patología, incluso las regiones de

estos genes que están más perturbadas, en qué grado lo están y qué otras alteraciones en otros genes suelen darse a la vez, entonces podremos, en teoría, definir patrones de metilación propios para enfermedades concretas. Efectivamente, así es: observar patrones recurrentes ha permitido establecer una serie de «catálogos» de marcajes de metilación propios de distintos subtipos de cáncer, un campo donde los biomarcadores de carácter epigenético están resultando revolucionarios.

La tecnología puede utilizarse para hacer lecturas concretas y específicas de regiones del ADN, una vez que se conoce que estas secuencias son las afectadas por metilaciones aberrantes. Se desarrollan así kits de detección que pueden caracterizar un tumor como si se le pidiese el carné de identidad. La utilidad de este reconocimiento es mucho más amplia de lo que pueda parecer; muchos crecimientos tumorales representan en realidad un foco secundario, derivado de otro tumor no detectado que puede encontrarse en un órgano totalmente diferente a aquel en el que se encontró la pista. Debido al terrible efecto de la metástasis, las células cancerosas escapan por todo el cuerpo y pueden llegar a formar tumores secundarios que se confunden como propios del órgano en el que aparecen. Así, un crecimiento canceroso en el hígado puede terminar enviando algunas de sus células a los pulmones, y, aunque estas se pudiesen eliminar del pulmón, el germen de la enfermedad seguiría haciendo de las suyas. Pero las células no pueden ocultar su identidad como los espías de las películas; no hay careta que enmascare el genoma... ni el epigenoma. Herramientas de diagnóstico capaces de analizar el patrón de metilación de un tumor darán la pista infalible de su procedencia, así como otra multitud de datos tremendamente útiles, como su potencial de malignidad, y podrán ofrecer nuevas dianas farmacológicas. Las aplicaciones del análisis de metilación en cáncer darían para escribir un capítulo entero, lo que no deja de ser una buena noticia. Pero veamos algún otro ejemplo.

Las enfermedades neurodegenerativas, como ya anticipamos, suponen manifestaciones diversas de unos mismos defectos, que siempre afectan a la estabilidad, supervivencia o funcionalidad de determinadas poblaciones neuronales o células acompañantes del sistema nervioso. Si acudimos a lo que se sabe de la base genética de estos trastornos, encontramos muchos puntos en común para todas ellas. A menudo, en estas enfermedades, hay genes en los que una mutación o ciertas variantes específicas en su secuencia se relacionan con el desarrollo de la enfermedad, pero los síntomas y su progresión son muy diferentes en cada paciente. Es entonces cuando se acude al nivel epigenético, desde el que se puede observar que, efectivamente, también

existen metilaciones aberrantes en muestras de cerebro de individuos que sufren patologías como párkinson, alzhéimer u otro tipo de demencias. Es difícil todavía disponer de mapas epigenéticos que puedan servir como biomarcadores, pero en este caso, al examinar las células a nivel epigenético se obtienen pistas interesantísimas acerca de la causa de la enfermedad.

No debemos amedrentarnos por las similitudes que enmascaran propiedades diferenciales que podrían facilitar la aplicación de tratamientos personalizados para cada tipo de demencia. Se ha comprobado que existen casos de marcas epigenéticas en el ADN diferentes de las más habituales, como la hidroximetilcitosina, o incluso la metilación en adeninas, más rara. Una vez que fabriquemos herramientas capaces de detectar este tipo de modificaciones de forma rápida y certera, tendremos aún más parámetros que comparar, y muchas más opciones de poder desarrollar terapias y fármacos adecuados y efectivos. De lo que no cabe duda es de que, al mismo tiempo que dibujamos un panorama más detallado y preciso de los mapas epigenómicos en órganos y tejidos específicos, y gracias a los epigenomas de referencia, estamos más cerca de encontrar aplicaciones y herramientas de diagnóstico que reconozcan dichos mapas. Y para rizar el rizo, podremos combinarlos con los patrones hallados en torno a otros reguladores epigenéticos, puesto que tanto las histonas como los ARN no codificantes tienen mucho que decir a este respecto.

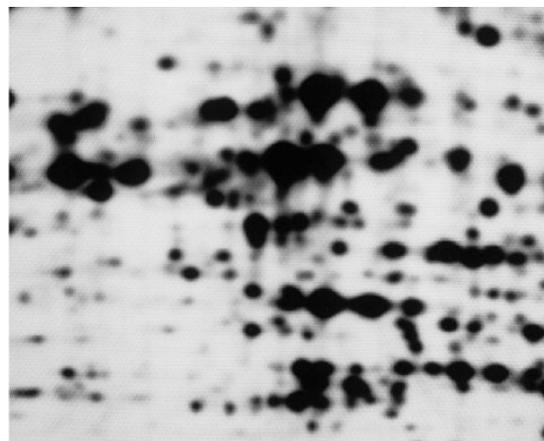
#### LAS HISTONAS COMO CHIVATOS CELULARES

Cuando hablamos de las histonas y de su papel en el empaquetamiento de las moléculas de ADN para formar la cromatina, ya explicamos que estas pequeñas proteínas pueden sufrir todo tipo de modificaciones en sus colas. Estas modificaciones facilitan o impiden el empaquetamiento; a grandes rasgos, condicionan la activación o inactivación de secuencias génicas por el mero hecho de abrir o cerrar el acceso a la maquinaria que las procesa para producir proteínas. Pero si esta fuese la única función, no se hablaría de un «código» de histonas. Los tipos de modificaciones en las histonas se cuentan por decenas; la función de muchas de ellas apenas se ha podido discernir, aunque generalmente afectan a esta capacidad de unirse al ADN con mayor o menor avidez. Otras veces facilitan la interacción de otras proteínas, que a su vez pueden remodelar el patrón de modificaciones en las histonas. Todo esto da pie a que existan patrones de modificaciones en histonas que responden a condiciones celulares concretas, puesto que reflejan, de algún modo, las necesidades de expresión génica en momentos críticos.

---

## > UN CATÁLOGO DE BIOMARCADORES EN EXPANSIÓN

Desde el momento en el que se descubre la relación entre la presencia de una molécula o un conjunto de ellas y una determinada condición fisiológica, se abre la puerta a la posibilidad de utilizar dichas moléculas como biomarcadores. La glucosa en sangre es uno de los más prácticos para dirigir el tratamiento de la diabetes, puesto que sus niveles son fácilmente cuantificables mediante una sencilla reacción química a partir de una simple gota de sangre. La automatización y la fabricación de aparatos que traducen el resultado de las reacciones químicas a una señal digital directamente expresada en las unidades apropiadas, es solo cuestión de tiempo. En el futuro se espera poder utilizar de forma parecida muchas otras moléculas presentes en sangre u otras muestras biológicas fáciles de obtener. En la actualidad, las técnicas de proteómica que se utilizan para analizar a gran escala la composición en proteínas de muestras biológicas complejas, requieren un trabajo especializado y un complejo aparataje. Aunque todavía está lejos de conseguirse la miniaturización y la sencillez con que se miden los niveles de glucosa en sangre, sin duda es una de las tecnologías que tenderán a imponerse.



Con los aparatos modernos de medición de glucosa en sangre (izquierda), el usuario puede analizarse y automedicarse de forma rápida. A la derecha, manchas de proteína sobre un gel, que pueden analizarse por espectrometría de masas para identificar la proteína específica a que corresponde cada mancha.

---

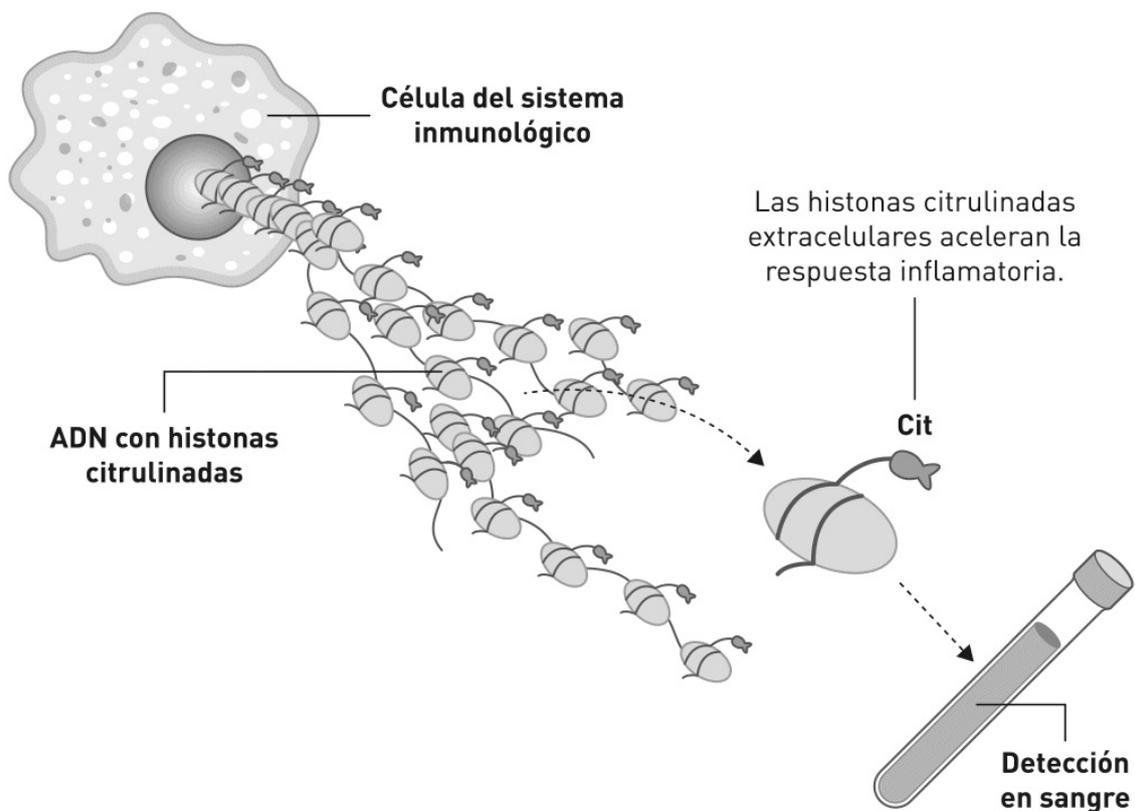
De entrada no parece que las histonas, por mucho código que presenten, sean fáciles de utilizar como biomarcadores. Para leer el código de las histonas hay que acceder al núcleo de las células, separar todas las proteínas que contiene, acceder a las gigantescas moléculas de ADN y, o bien separar el ADN de las

histonas, o bien estudiar el conjunto que forman, intentando no alterar de manera artificial en el proceso su estructura específica. Desde el punto de vista metodológico todo esto es posible, y relativamente rutinario en el contexto de un laboratorio de investigación. Si se dispone de material biológico suficiente, es bastante sencillo analizar el estado de la cromatina o de las histonas. Pero para utilizar las histonas como biomarcadores, estas deben poder detectarse en una rutina clínica, y el protocolo de detección y análisis debería ser rápido y con poca probabilidad de acumular errores: cuantos menos pasos y manipulaciones, mejor. Por lo tanto, aunque gracias al estudio de la cromatina y de los patrones de modificación de histonas podemos establecer interesantes y muy informativas correlaciones que son características de situaciones biológicas concretas, sigue siendo difícil utilizarlas como biomarcadores. Eso no significa que sea imposible.

Los avances técnicos permiten obtener hoy día una especie de foto a partir de células o de tejidos biológicos. En esa imagen, tomada de una biopsia o de una muestra de sangre, se puede observar qué tipo de proteínas hay y qué modificaciones químicas concretas presentan, en comparación con una muestra de un individuo sano. Cualquier tejido con células nucleadas tendrá histonas en su interior, pero hay un caso especial que convierte a las histonas en unos biomarcadores más versátiles de lo que cabría esperar. Se trata del hecho de que las histonas, en ciertas circunstancias, son liberadas al torrente sanguíneo. Esto puede suceder de forma accidental, cuando las células que forman los vasos sanguíneos, o cualquier otro tipo de célula de tejidos adyacentes, mueran y viertan su contenido a la sangre. Pero además, de forma regulada y «voluntaria», las células del sistema inmunológico explotan en respuesta a una infección, liberando a la sangre el contenido del núcleo en forma de gránulos de histonas y hebras de ADN. La función de esta explosión es atrapar las células invasoras, permitiendo que las demás células del sistema inmunológico puedan acabar con ellas. En cualquier caso, si las histonas circulan libremente por la sangre, detectarlas será más sencillo, y una simple muestra de sangre servirá para realizar análisis que sí pueden ser más rutinarios y que permitirán detectar qué tipo de histonas podemos encontrar en la sangre de un individuo y qué modificaciones presentan.

Aunque se desconocen muchos detalles sobre estos procesos, y en especial qué relación tienen algunos patrones de modificaciones y el grado de malignidad de dichas histonas modificadas, se han podido establecer ciertas correlaciones de gran utilidad en la práctica clínica. Por ejemplo, se ha observado que una modificación concreta, llamada *citrulinación*, es crucial

para la formación de las estructuras que atacan a los invasores infecciosos. Se ha descubierto que este tipo de histona modificada presenta unos niveles muy elevados en la sangre de pacientes de lupus y otras enfermedades autoinmunes, en las que la respuesta inmunológica se halla descontrolada (fig. 1). Por lo tanto, la medición de los niveles de histona citrulinada en sangre sirve como marcador para algunos subtipos de lupus. Lo mismo sucede con otros tipos de histonas que aparecen en respuesta a traumas y dan pistas del origen de patologías que normalmente manifiestan síntomas muy poco específicos. Es el caso de la sepsis, la respuesta prolongada y exacerbada a la infección, en la que las histonas se liberan de manera continua, generando a su vez daños cada vez mayores sobre las células circundantes.



**Fig 1:** Entre otras muchas acciones defensivas, algunas células inmunológicas se autodestruyen para verter al exterior una mezcla de ADN y proteínas que incluye histonas citrulinadas. Estas llegan al torrente sanguíneo, donde pueden detectarse químicamente.

¿Estamos estudiando la epigenética cuando medimos histonas en sangre? Lo cierto es que no, puesto que no estamos estudiando cambios en la expresión génica celular, pero el estudio de los modificadores epigenéticos nos ha proporcionado las herramientas para poder tener al alcance de la mano esta posibilidad de medirlas como un parámetro informativo más de la enfermedad. Muchos grupos de investigación intentan conocer la relación

entre marcas en histonas y respuesta inmune, y con ello establecer una relación causa-efecto entre el ambiente y la genética, reflejando la importancia de la epigenética en la lucha contra la enfermedad. Una vez establecidas estas relaciones, la posibilidad de convertir las histonas en biomarcadores útiles será cuestión de tiempo. Mientras tanto, podemos seguir usando muestras de sangre para analizar el último tipo de los modificadores epigenéticos que abordaremos. Porque por la sangre también viajan los ARN no codificantes.

#### LOS MICROARN, SUS FIRMAS Y SUS VIAJES

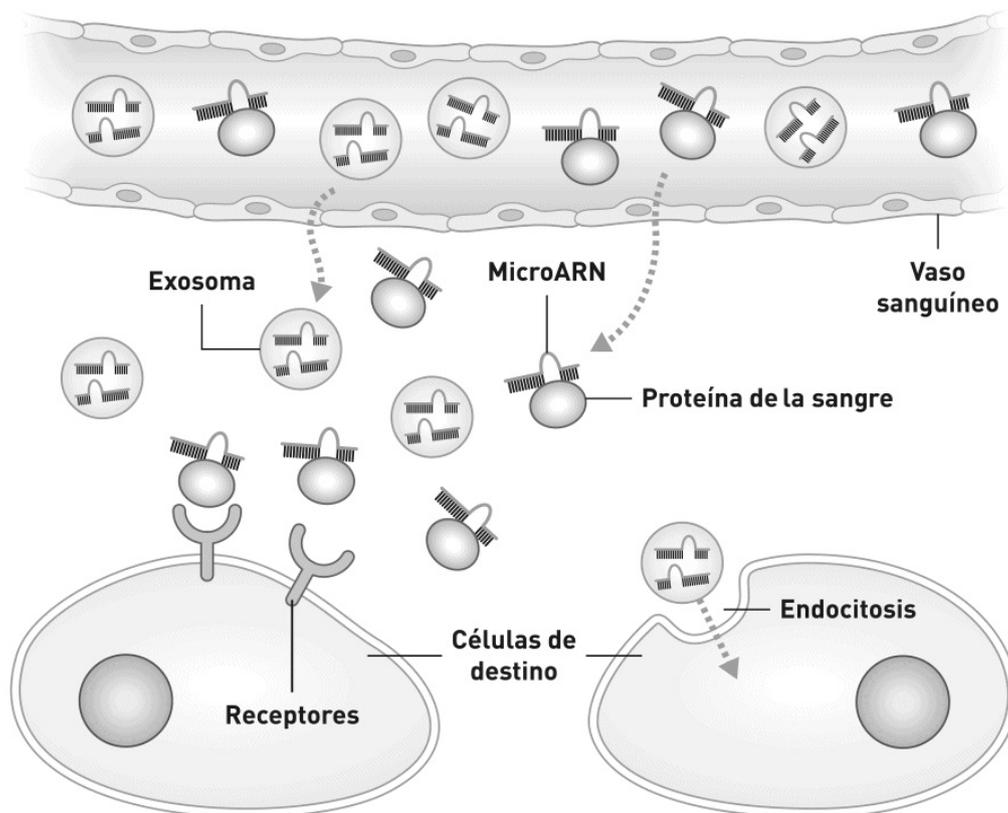
En una época en la que somos capaces de leer la secuencia de nucleótidos, es decir, las letras que conforman las palabras del manual de instrucciones celular contenido en el ADN, no debería extrañar a nadie que con la misma tecnología podamos leer la versión del ADN en forma de ARN. No es ninguna tontería: no proporciona la misma información saber qué tipo de proteínas se pueden construir en una célula —puesto que el conjunto del genoma, hablando estrictamente en términos de información, no contiene sino una larga lista de posibles proteínas— que conocer el tipo de proteínas que realmente se están produciendo en una célula en un momento y en una circunstancia determinados.

Si queremos saber qué tipo de ARN no codificantes se encuentran activos en una célula y en un momento concretos, podemos averiguarlo de forma relativamente sencilla. Y esa información nos indica qué tipo de genes están siendo inactivados en respuesta a un determinado estímulo o factor externo en un momento concreto.

Los ARN no codificantes participan en multitud de procesos celulares —prácticamente en todos—. Por eso, es lógico pensar que en condiciones celulares alteradas como las que se dan en situaciones patológicas, la producción de estas moléculas silenciadoras estará trastocada. Esta alteración probablemente conducirá a un empeoramiento de la situación, al descontrolarse el sofisticado y preciso control de la expresión génica que ellas mismas constituyen. Efectivamente, así se ha comprobado que ocurre en numerosas enfermedades; aunque no hemos profundizado mucho en ello, hay que resaltar la importancia de los ARN no codificantes, y en particular de los microARN, a la hora de detectar alteraciones de los procesos biológicos. Precisamente esa participación tan activa, y la relativa sencillez de su detección, ha producido una ingente cantidad de información respecto a los patrones de expresión, es decir, los catálogos de microARN que se activan o

desactivan en las poblaciones celulares concretas que se ven afectadas en patologías de todo tipo: cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos autoinmunes..., por citar solamente algunas de las más conocidas. ¿Se puede utilizar, por lo tanto, el patrón de microARN como un biomarcador? Por supuesto, y de hecho se utiliza cada vez más. Pero, además, existen algunas particularidades que convierten a estas moléculas en candidatos perfectos no solo para detectar y seguir el progreso de la enfermedad, sino para combatirla.

La característica de los ARN no codificantes que más ha facilitado su uso como biomarcadores de la enfermedad ha sido el hecho de que estas moléculas no siempre se encuentran dentro de las células. Al igual que en el caso de las histonas circulantes, las células envían sus microARN al exterior de una forma regulada, y estos viajan a través del torrente sanguíneo de dos maneras: o bien dentro de unas partículas denominadas exosomas, o bien asociados a proteínas de la sangre (fig. 2). El transporte de microARN es un mecanismo fascinante de propagación del silenciamiento génico, capaz de regular a distancia —distancias increíbles si pensamos en términos moleculares— células lejanas, que recibirán estas moléculas viajeras, las dejarán entrar, y verán así regulada su propia expresión génica. Los detalles de este proceso todavía son desconocidos en gran medida, pero si hay algo que caracteriza al progreso científico es que nunca se ha detenido por no poder ver el paisaje completo.



**Fig 2:** Una célula en un tejido puede secretar los microARN que contienen. Estos, al llegar a través de la sangre hasta un tejido distante, serán internalizados por la célula de destino, donde ejercerán su función de silenciamiento génico.

Dado que podemos secuenciar el ARN de una muestra de sangre de un paciente y contar cuántas moléculas de microARN contiene y de qué tipo son, es posible monitorizar esta comunicación celular a distancia. Por supuesto, si establecemos unos niveles basales de comunicación a través de microARN, vía sangre, en individuos sanos y analizamos el número suficiente de estos y de enfermos de una patología concreta, podremos establecer patrones, correlaciones y diferencias significativas. Este catálogo final de microARN en sangre se suele llamar *firma* cuando está totalmente caracterizado. Así, se han obtenido firmas de microARN circulantes en muchos tipos de cáncer, en enfermedades minoritarias como la escoliosis idiopática y en distintos tipos y etapas del infarto de miocardio.

Es asombrosa y ciertamente sobrecogedora la cantidad de información acumulada y, aunque no sabemos todavía a qué se debe esa expresión concreta de ARN en algunas circunstancias, se están abriendo muchos campos de investigación. Al mismo tiempo, invita al optimismo comprobar que, a falta de explicaciones, podemos utilizar esta información tanto para predecir la progresión de los pacientes como para enfocar y racionalizar el

uso de los fármacos. Y ya que hablamos de fármacos, llega el momento de recapacitar sobre todo lo comentado hasta el momento. Con todo este conocimiento de los moduladores epigenéticos y su funcionamiento, sabiendo qué tipo de parámetros están alterados en muchas patologías e incluso cómo estos estados alterados pueden ir cambiando en función de la gravedad de las situaciones..., ¿acaso no estamos en disposición de ser nosotros mismos quienes movamos los hilos? ¿Estamos listos para manipular de forma consciente y controlada los interruptores adecuados para poner a la epigenética a jugar a nuestro favor?

## **JUGANDO CON LOS INTERRUPTORES EPIGENÉTICOS**

La historia de la medicina está plagada de descubrimientos, a veces fortuitos y en otras ocasiones perseguidos partiendo de razonamientos concienzudos, que han puesto de manifiesto la existencia de sustancias que actúan como palancas maestras, interruptores que activan o desactivan moléculas cuya participación en procesos celulares concretos resulta ser crítica para el correcto funcionamiento del organismo. Algunas de estas sustancias se obtenían a partir de otros organismos: compuestos químicos o toxinas producidos por plantas o animales de diversa índole. Cuando se ha conseguido aislar la molécula responsable de los efectos causados por estas sustancias, se han podido dilucidar los intrincados mecanismos que tienen lugar en el interior celular y sus alrededores.

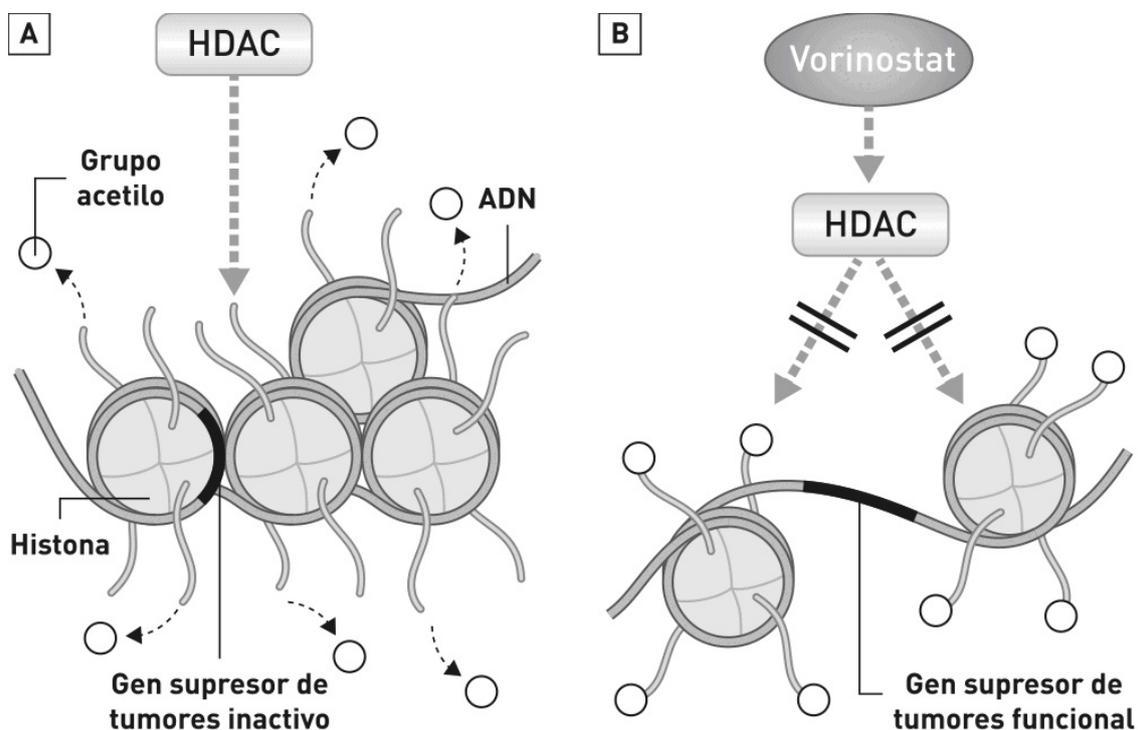
En algunos casos se han llegado a generar fármacos perfectamente establecidos en términos de dosis, seguridad y efectos secundarios, aun sin conocer con total exactitud qué moléculas mediaban en la consecución de los efectos observados. Este es el caso del ácido acetilsalicílico, cuyo uso se remonta al antiguo Egipto en forma de extracto de sauce blanco; tras su comercialización y popularización en forma de aspirina a principios del siglo xx, no han dejado de acumularse evidencias de sorprendentes efectos a nivel molecular y celular que derivan en nuevas y más específicas aplicaciones clínicas. Un ejemplo paradigmático de este continuo proceso de descubrimiento y aplicación podemos encontrarlo en el asombroso trabajo del investigador Salvador Moncada, cuyas investigaciones sobre los vasos sanguíneos dieron pie al desarrollo de fármacos como la famosa Viagra y al mismo tiempo sentaron las bases para entender la capacidad de la aspirina para reducir las probabilidades de formación de trombos, un tema en el que se está investigando activamente.

Sin embargo, hay un problema generalizado con el uso de los fármacos, y es que se pueden contar con los dedos de la mano los casos en los que su efecto se ciñe a activar o desactivar una única ruta molecular de sucesos, no digamos ya a modificar la acción de una única proteína. Y en caso de ser así, pocas son las proteínas que no interaccionan a su vez con muchas otras, y pocas también las rutas cuya detención no implica que se detengan a su vez otras rutas con las que se cruzan. En la mayoría de las ocasiones, el efecto de un fármaco es el resultado de un delicado balance entre sus acciones buscadas, para combatir el mal que pretende atajar, y los desequilibrios, no deseados y más o menos pronunciados, que causa en el resto de los procesos relacionados con el mantenimiento del organismo. Pensemos en el cáncer y la quimioterapia. Desde hace mucho tiempo se sabe qué tipo de sustancias pueden detener la división de las células. Y puesto que el principal problema del cáncer es la división descontrolada de células, parece obvio utilizar estas sustancias para intentar frenarla. Efectivamente, podemos detener así el crecimiento tumoral, pero no sin detener al mismo tiempo la división de todas las células del organismo que también necesiten proliferar y multiplicarse.

Hasta ahora, este tipo de aproximaciones farmacológicas basadas en gran parte en pruebas empíricas han sido la norma, pero hoy nos encontramos en los albores de una era más refinada, en la que disponemos de nuevas armas y herramientas. Estas nuevas armas se basan en la información, un recurso crucial para ganar cualquier batalla. Disponer de la secuencia del genoma ha supuesto un gran avance para poder conocer los genes defectuosos y anticipar las proteínas cuya actividad nos gustaría suplir o incluso impedir, pero contar con mapas epigenómicos y de datos sobre interacción génica y ambiental va un paso más lejos. Si los estudios muestran que un determinado tipo de cáncer presenta una hipermetilación en ciertas regiones, ¿podríamos activar proteínas que eliminen metilaciones para restaurar el equilibrio? ¿O utilizar sustancias que inhiban la actividad de las proteínas que añaden metilaciones para que los niveles de metilación vuelvan a condiciones basales? Efectivamente, podemos. Aunque parezca sorprendente, la adición y la eliminación de grupos metilo en el ADN dependen de un puñado de proteínas, las cuales han sido objeto de estudio hasta dar con sustancias químicas que las inhiben específicamente. Lo más chocante de esta estrategia es el hecho de que la metilación es necesaria, en general, para regular la expresión génica de las células. Las consecuencias de inactivar estos procesos pueden parecer catastróficas, pero en determinados contextos los beneficios parecen, de nuevo, superar a los perjuicios. Si se aplican estos fármacos inhibitorios a un

paciente con niveles de metilación que están exacerbados sin control, la reducción de la actividad es suficiente para garantizar el freno, o al menos evitar el empeoramiento o la expansión de la población cancerígena, sin afectar demasiado a las células vecinas.

Aquí entra en juego la nueva generación de fármacos encaminados a regular a los propios reguladores epigenéticos. No solo tenemos fármacos que actúan a nivel de la metilación del ADN. También puede regularse mediante fármacos la acción de las proteínas que añaden metilos a las histonas, alterando el código de modificaciones y produciendo la compactación o el desempaquetamiento de la cromatina fuera de los rangos esperados en células sanas (fig. 3). Hoy día existen diversos medicamentos con capacidad de modificar la epigenética celular, y algunos de ellos ya se emplean en el día a día de la práctica clínica. En muchos casos no se han desarrollado expresamente para alterar el epigenoma, sino que los avances científicos nos han permitido comprender que algunos efectos que ya se observaban sin conocer muy bien sus mecanismos eran debidos a efectos sobre la alteración del epigenoma. Es en el campo del tratamiento del cáncer donde más se está avanzando en este sentido.

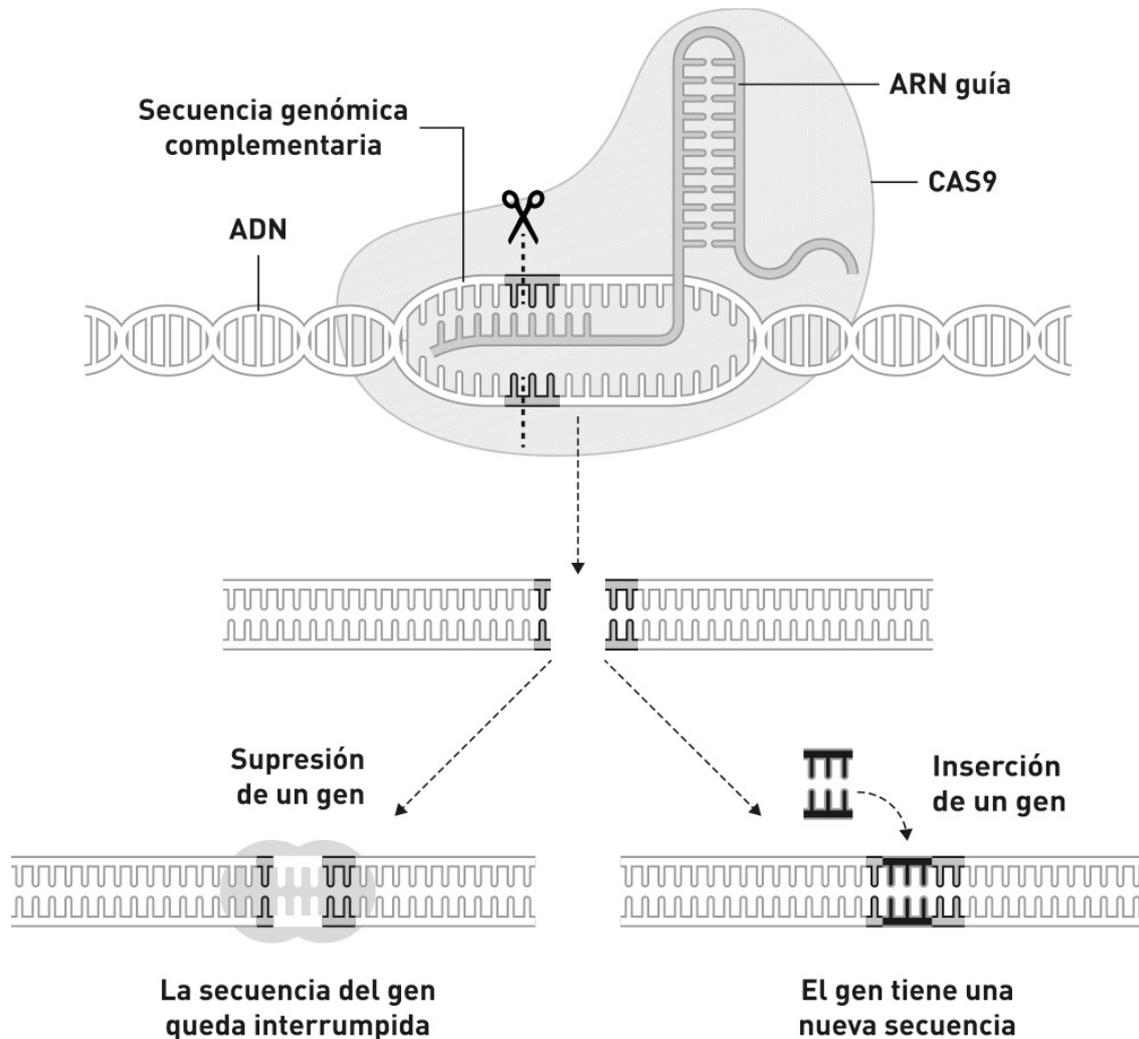


**Fig 3:** Mecanismo de acción del fármaco vorinostat. Las proteínas HDAC desacetilan las histonas, lo que provoca un fuerte enrollamiento del ADN que inhibe la transcripción de genes supresores de tumores (A). Al inhibir las HDAC, las histonas se mantienen acetiladas, el ADN se relaja y estos genes pueden ser transcritos (B).

Para finalizar, no podemos olvidarnos de los ARN no codificantes, cuyos patrones de expresión aberrante, como hemos comentado antes, se relacionan también con multitud de patologías. Los microARN, en sí mismos, son inhibidores de la expresión génica. ¿Podríamos inyectar en un sujeto un microARN cuya diana fuese un gen que se encontrase demasiado activo en un proceso de cáncer? ¿Podríamos, usando una tecnología muy similar a los mecanismos naturales que usan las células, inducir la producción de un ARN capaz de unirse a uno de estos silenciadores que se expresan sin control para eliminarlo por completo? En este tipo de estrategias se está trabajando hoy en día; algunas de ellas dependerán a su vez del avance en frentes muy relacionados, que pasan por poder manipular el mensaje genético —ahora que ya sabemos leerlo y descifrarlo— *in vivo*, en el propio organismo, para arrancar el mal de raíz. Editar genes y corregir el ARN son aspiraciones que pueden suponer la esperanza para erradicar las enfermedades de origen genético desde su misma base.

## **LA REVOLUCIÓN DE LA EDICIÓN... ¿EPIGENÉTICA?**

En general, el gran problema de los fármacos epigenéticos que se han aplicado hasta hoy es su inespecificidad. Alteran el epigenoma en todas las células a las que llegan y en todas las regiones del genoma. Esto complica y limita su uso, pues todos ellos presentan multitud de efectos secundarios. Si queremos llegar a la ansiada medicina personalizada debemos ser capaces de alterar el epigenoma de manera mucho más específica, y es aquí donde entra en escena la última revolución científica: la tecnología CRISPR/Cas9, o simplemente CRISPR (léase «crísper») (fig. 4).



**Fig 4:** Sistema de edición genética CRISPR. Un ARN guía indica a la proteína Cas9 por dónde ha de cortar la cadena de ADN, logrando una precisión extraordinaria.

Se trata de un nuevo sistema que permite editar el genoma, introduciendo o eliminando mutaciones. Está basado en un mecanismo natural que poseen bacterias y otros microorganismos, el cual funciona como una especie de sistema inmunológico que los protege frente a los virus.

La tecnología CRISPR utiliza una proteína llamada Cas9 que es capaz de cortar el ADN y abrirlo, siempre y cuando tenga una guía que le diga dónde hacerlo. Esta guía es una molécula de ARN, complementaria de la secuencia de la zona del ADN por donde se quiere cortar. Este sencillo sistema actualmente permite a los investigadores avanzar muchísimo en sus estudios sobre enfermedades asociadas a mutaciones, pero también está empujando a la ciencia hacia la siguiente fase, la que nos permitirá, quizá, corregir mutaciones en embriones para que no padezcan enfermedades devastadoras.

En lo referente a la epigenética, ya han surgido nuevos proyectos que han logrado adaptar la tecnología CRISPR para que permita editar el epigenoma.

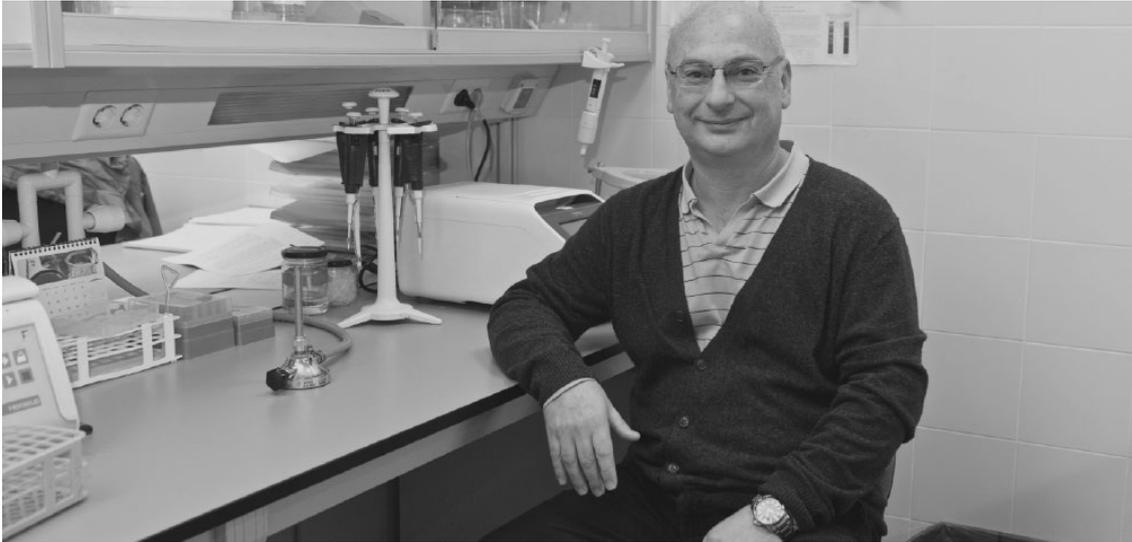
¿Cómo se ha conseguido? Como hemos visto, la proteína Cas9, la responsable de cortar el ADN, necesita una guía para unirse al ADN, y solo así es capaz de llevar a cabo su función en un lugar específico del genoma. Pues bien, los científicos han modificado Cas9 para que no corte el ADN, y a su vez han fusionado esta proteína con otra que puede metilar o desmetilar el ADN. Con esto han demostrado que, con una guía específica, se puede llevar esta nueva forma de Cas9 a un punto muy concreto del genoma y quitar o añadir marcas de metilación del ADN. Lo más sorprendente es que, efectivamente, de este modo se ha logrado reactivar genes silenciados o silenciar algunos que se expresan de manera aberrante. En diciembre de 2017, el biólogo español Juan Carlos Izpisúa publicó en la revista *Cell* un trabajo con ratones como modelos animales de enfermedades como la diabetes, la insuficiencia aguda de riñón y la distrofia muscular, utilizando una modificación de CRISPR que tiene la ventaja de que no requiere que las tijeras moleculares corten un trozo de ADN para reparar una mutación, evitando así el riesgo de provocar otras. La técnica permite actuar sobre los interruptores que controlan el genoma de los ratones, pero sin tocar el ADN de los genes mutados. En este trabajo se logró que la edición genómica actuase sobre los mecanismos epigenómicos, los interruptores que encienden y apagan nuestros genes. En todos los casos, los resultados de los ratones a los que se les aplicó dicha técnica mostraron una mejoría de los parámetros clínicos, es decir, mejoraron de sus patologías. Lo que el trabajo realmente pone de manifiesto es que la técnica altera el patrón epigenético devolviendo a las células a una etapa previa al momento de la aplicación de la terapia. Imaginemos lo que esto implicaría en el caso de que estos procesos pudiesen generalizarse. ¿Hay alguna duda de que esto ocurrirá?

---

## > **CRISPR: LOS ORÍGENES DE LA EDICIÓN GENÓMICA**

El mecanismo CRISPR, descubierto por el microbiólogo Francisco Martínez Mojica en la década de 1990, es sencillo en su esencia. Los CRISPR son secuencias cortas, de bases repetidas y separadas por fragmentos de ADN espaciador. Estos fragmentos de ADN proceden del ADN de un virus. Muy cerca de los CRISPR se localizan genes que codifican unas proteínas llamadas Cas, que tienen la capacidad de cortar el ADN. Para hacerlo se acoplan a moléculas de ARN guía, que se generan a partir de esas secuencias espaciadoras de ADN procedentes de los virus. Cuando un virus infecta a una célula que cuenta con este mecanismo defensivo, los ARN guía se unen a los

correspondientes puntos de su ADN, y las proteínas Cas que llevan asociadas cortan el ADN extraño. Después, la célula puede incorporar fragmentos de este a los ADN espaciadores de las secuencias CRISPR. De este modo, si en el futuro esa célula o sus descendientes son infectadas por el mismo virus, reconocerán su ADN gracias a esta especie de fotocopia insertada en su propio genoma y serán capaces de identificarlo y destruirlo con mayor eficacia.



El microbiólogo español Francisco J. Martínez Mojica fue el primero en describir las regiones génicas responsables del sistema CRISPR, un tipo de memoria inmunológica en bacterias, que más tarde se aplicaría a la edición génica.

---

La tecnología, de esta forma, también abre la puerta para tratar en el futuro, y en individuos adultos, enfermedades como el alzhéimer o el párkinson o para poder rejuvenecer órganos en cualquier momento.

No cabe duda de que estas técnicas suponen el futuro, con suerte no muy lejano, de la medicina de precisión: activar y desactivar proteínas maestras de forma específica y segura, eliminar ARN aberrante, quitar o añadir metilos de forma dirigida o incluso editar genomas «a la carta». No obstante, para alcanzar el sueño de esta biomedicina personalizada no basta con ceñirse a los componentes moleculares del organismo. Recordemos que estamos hablando de epigenética, un campo donde el ambiente externo al cuerpo tiene mucho, muchísimo que decir. Por lo tanto, una medicina personalizada y global debe abordar el problema desde muchos frentes, y el efecto del ambiente sobre el epigenoma, con todas las consecuencias que esa interacción puede tener, no debe dejarse de lado.

## CONTROLAR LOS GENES SIN TOCARLOS

Uno de los grandes descubrimientos en epigenética se logró a partir de los estudios del neurobiólogo Michael Meaney de 2004, ya mencionados, en los que se evaluaba el impacto de la conducta materna sobre la epigenética de las crías de rata. Los sorprendentes resultados demostraron que el cuidado materno, en ambos casos, generaba cambios epigenéticos en un gen fundamental para la correcta respuesta al estrés. En particular, las crías que habían recibido buenos cuidados de sus madres eran más resistentes al estrés en la edad adulta debido a una mayor expresión del receptor del cortisol, la denominada «hormona del estrés». Al aumentar el número de receptores presentes en las células, el cortisol es eliminado más rápidamente del torrente sanguíneo, minimizando la duración de sus efectos en el organismo. Además, las crías de madres poco cuidadoras pero criadas por madres buenas cuidadoras al tener sus propias crías se comportaban como sus madres adoptivas, lo que demostraba la importancia del comportamiento materno a la hora de fijar unos determinados esquemas mentales en las crías.

Es evidente que disponemos de muy pocos datos en humanos que nos permitan extrapolar estos resultados obtenidos con los animales de laboratorio a nuestra especie. Especialmente porque los cambios presupuestos se darían en el cerebro, un órgano que no puede ser analizado hasta el fallecimiento de la persona. Esto es vital para comprender por qué en neurociencia se han podido realizar relativamente menos avances que en otros campos, como el de la oncología. En neurociencia, al no poder acceder a los tejidos de interés durante la vida del individuo, es extremadamente difícil sacar conclusiones fehacientes sobre las causas o sobre las consecuencias de las patologías del cerebro.

El alzhéimer es uno de los grandes males de la sociedad moderna. En la actualidad hay más de 35 millones de personas en el mundo que padecen esta enfermedad y, dada la curva de crecimiento de la población mundial y la ausencia total de fármacos realmente eficaces que permitan prevenir o retrasar la patología, la Organización Mundial de la Salud calcula que en 2030 se habrá doblado el número de enfermos y que para 2050 se llegará a los 115 millones. Es esencial encontrar tratamientos que puedan prevenir el alzhéimer, dado que es una enfermedad devastadora, altamente limitante y con un gran impacto también sobre familias y cuidadores. En este sentido, se ha logrado una aproximación basada en la modificación del ambiente en roedores que mejora sustancialmente la capacidad cognitiva y ayuda a prevenir el alzhéimer. Los ratones que se utilizan en el laboratorio viven en

unas condiciones estándar de luz, agua y comida que proporcionan al animal una vida lo más parecida posible a la que tendría en un entorno natural. Pero, no nos engañemos, en general es una vida aburrida en cajas donde solo tienen la compañía de sus iguales y poco más. Incluso están separados por sexos, normalmente, para evitar la procreación descontrolada y las conductas agresivas. Diversos equipos de investigación en diferentes países han podido demostrar cómo el enriquecimiento ambiental, que en este contexto se traduce en montar algo parecido a un parque de atracciones dentro de las cajas donde viven los ratones, es altamente beneficioso para su capacidad cognitiva y los protege, en parte, de desarrollar Alzheimer. Estos parques de atracciones suelen estar compuestos por tubos donde jugar, varios niveles para subir y bajar, objetos que explorar y, con frecuencia, camadas de machos y hembras juntos.

Cuando se analizó la base molecular del beneficio que produce el enriquecimiento ambiental en estos animales de laboratorio, se descubrió que este ambiente generaba cambios epigenéticos en una molécula vital para nuestro cerebro llamada BDNF (sigla en inglés de factor neurotrófico derivado del cerebro). Se trata de una molécula perteneciente a la gran familia de los *factores de crecimiento*, sustancias producidas y segregadas por células que sirven para indicar a otras células que deben cambiar su comportamiento, activando para ello rutas moleculares y señales de cambio de sus programas genéticos. El factor de crecimiento BDNF es clave para que nuestras neuronas estén sanas y puedan comunicarse con sus vecinas adecuadamente. A partir de ese hallazgo, se han desarrollado terapias farmacológicas que imitan el papel del BDNF para prevenir o retrasar el Alzheimer, una vía muy prometedora para el tratamiento de la enfermedad.



Michael Meaney demostró en 2004 que en las ratas de laboratorio el lamido por parte de la madre, biológica o adoptiva (arriba), tiene efectos epigenéticos sobre las crías que las favorece a la hora de afrontar el estrés. Abajo, secuenciadores automáticos de ADN.

De nuevo estamos ante un ejemplo de cómo la conducta modifica el epigenoma en roedores. En humanos no hemos podido realizar hasta la fecha

experimentos similares, pero mediante estudios médicos de tipo poblacional se ha podido comprobar que en personas que han dedicado su vida a actividades altamente demandantes de la actividad cerebral (pensadores, académicos, artistas, etc.) la incidencia del alzhéimer es menor de la esperada. Esto lleva a pensar que tener una alta actividad cerebral, como por ejemplo leer mucho, podría tener cierto efecto protector a la hora de desarrollar o no alzhéimer. Es lo que se denomina *reserva cognitiva*, y puede generarse individualmente favoreciendo conductas neuroactivadoras.

Pese a la dificultad que supone obtener resultados moleculares en humanos, tenemos muchos indicios de que el comportamiento es capaz de modular de manera muy significativa la epigenética de nuestro cerebro. Este fenómeno, con un claro papel de adaptación a las situaciones de cada momento, tendría un gran impacto al cabo del tiempo y nos permitiría dar mejores respuestas a situaciones estresantes o incluso nos ayudaría a prevenir enfermedades.

Es esencial seguir investigando, porque solo entendiendo qué sucede en nuestro cerebro, cómo lo modifica la epigenética y qué fármacos podemos usar para revertir esas modificaciones podremos mejorar la calidad de vida de millones de personas que sufren enfermedades del sistema nervioso central. El incremento en nuestro conocimiento sobre la base epigenética de las enfermedades humanas, en paralelo al desarrollo de nuevas técnicas y terapias, harán posible en un futuro próximo atacar algunas enfermedades mediante la modificación epigenética aplicada única y exclusivamente en regiones determinadas de nuestro genoma. Esto, unido a la mejora y al abaratamiento de las técnicas de secuenciación y al desarrollo de terapias que tengan en cuenta aspectos relacionados con la conducta, será la llave que abra la puerta a la medicina personalizada, que permita tratar a cada paciente de manera específica en función de sus particularidades tanto genéticas como epigenéticas.

## **UNA SENDA LLENA DE POSIBILIDADES**

A lo largo de los diferentes capítulos hemos recorrido un camino que aborda cuestiones capitales para la comprensión de nuestra biología. Desde los condicionantes que nos programan para ser humanos hasta las experiencias que modelan nuestro cuerpo y nuestra mente, este camino nos ha llevado a descubrir, además, el importante legado que potencialmente podrán heredar nuestros descendientes. El estudio de la epigenética y la comprensión de los

mecanismos que la rigen recorre todas las etapas de la formación de un ser humano incluso desde antes de ser un embrión. Este es un conocimiento fascinante que, como tantos otros en biología y en la ciencia en general, nos proporciona nuevos puntos de vista a la hora de considerarnos a nosotros mismos dentro del contexto del universo. No es poco. Pero además, e inevitablemente, nos permite comprender mejor cómo funciona nuestro organismo y su respuesta ante lo que va encontrando en su entorno durante su vida, y nos proporciona una ventaja estratégica en una de las guerras más duraderas de la historia de la humanidad: la lucha contra la enfermedad. A lo largo de miles de años nuestra especie ha buscado la forma de cuidar y mejorar su salud y la de su progenie, echando mano de todo lo que tenía a su alrededor. Poco a poco, a base de rituales primero, prácticas empíricas después y, finalmente, mediante la aplicación del método científico, se ha ido conformando un robusto trasfondo de conocimiento y experiencia que ha permitido logros inauditos.

Hitos como el descubrimiento de la importancia de la asepsia, el desarrollo de las vacunas o la sofisticada aplicación de remedios biotecnológicos de última generación han conseguido reducir drásticamente las cifras de muertes debidas a infecciones e insalubridad, erradicar algunas enfermedades y convertir en crónicas otras que eran mortales como la diabetes o el sida. Diríase que hemos ganado ya muchas batallas, pero los éxitos más rotundos, lamentablemente, se han producido en aquellos casos en los que los efectos de la enfermedad se han podido reducir a un único, o muy pocos, frentes de lucha. A medida que nuestro conocimiento aumentaba, averiguábamos por qué tantos remedios eran aún ineficientes: siempre ha habido piezas por encajar, misterios que resolver. Gran parte del problema reside en nuestra propia complejidad como organismos sujetos a las leyes de la reproducción sexual. La recombinación y «barajado» de genes que se da cuando dos individuos de distinto sexo se juntan para reproducirse con éxito facilita la aparición de una ingente variabilidad génica. Esto supone una ventaja evolutiva, pues aumenta las probabilidades de que alguna de las variantes pueda prosperar en un entorno cambiante. Pero, por otro lado, esa variabilidad también da lugar a que las fronteras entre estar enfermo y estar sano no sean, en la mayoría de los casos, claras y definidas. Existe una gradación increíblemente fina en cuanto a genotipos —y, por tanto, fenotipos— y, como hemos visto, esta es la razón de que existan enfermedades multifactoriales, otras que hemos de clasificar como conjuntos de síntomas o síndromes, y otras que solo podemos etiquetar como «de causa desconocida».

Enfermedades raras, casos de cáncer difíciles de encasillar dentro de los tipos más conocidos, enfermedades con sintomatología clara pero resistentes a los tratamientos habituales..., todo ello es un reflejo de esta variabilidad génica, de esta complejidad que, además, se ve acentuada, extremada y confundida por la acción del ambiente al que se somete el individuo.

Hace décadas que se persigue lo que se conoce como medicina de precisión o medicina personalizada; aunque ambos términos no sean exactamente sinónimos, comparten su objetivo: adaptar los tratamientos al paciente y no al revés, como sucede en la mayoría de los casos. Tradicionalmente, los médicos no han podido sino diseñar tratamientos y terapias utilizando datos promedio de pacientes, por lo que no siempre la misma dosis o la misma combinación de medicamentos van a ser útiles para dos individuos que padecen lo que consideramos una misma enfermedad. Del mismo modo que parámetros como la masa corporal, posibles alergias o antecedentes familiares deben ser cuidadosamente tenidos en cuenta a la hora de recetar fármacos o de aplicar estrategias clínicas, hoy día sabemos que las capas de información extra, como las variantes genéticas específicas o el estado del epigenoma, pueden provocar una reacción ineficiente, o incluso inadecuada, del paciente al tratamiento. Estamos descubriendo cómo la combinación de variantes genéticas y la presencia de factores ambientales pueden afectar a la manifestación de los síntomas. En el caso de las enfermedades psiquiátricas es de sobra conocido el efecto que puede tener el consumo de drogas; hoy sabemos la relevancia que tiene la epigenética para gestionar los cambios neuronales que fijan y estimulan las rutas moleculares que conducen a la adicción.

El nuevo conocimiento que supone la epigenética nos sitúa cada vez más cerca de poder realizar una integración total de parámetros, desde los físicos hasta los moleculares, en combinación con los hábitos de vida y con el ambiente de cada paciente, para encontrar la mejor forma de recuperar el equilibrio que conduce a lo que se considera un buen estado de salud. Hemos visto cómo la biomedicina actual aprovecha la epigenética para ir rellenando cada vez más huecos: escrutar las células afectadas, desgranar sus cromosomas para ver qué genes están silenciados, analizar sangre en busca de mensajeros a distancia que median respuestas patológicas, ser capaces de editar el genoma y manipular el epigenoma..., son hitos que hace poco tiempo eran apenas hipótesis por contrastar, pero que hoy pueden suponer la esperanza para todos esos casos «huérfanos», que no encajan en los promedios. La propia dificultad que existe para evaluar y experimentar con

estos casos tan únicos será, al mismo tiempo, lo que más aumente la posibilidad de disponer de tratamientos personalizados para los enfermos que las sufren, tratamientos basados en estrategias que requieren un conocimiento exacto y detallado de las particularidades genéticas y epigenéticas del paciente.

Las enfermedades poco frecuentes han aportado a la ciencia biomédica grandes observaciones y descubrimientos críticos para el avance de la ciencia molecular de la vida; es hora de que esta misma ciencia les devuelva el favor. Y así, se cerrará el círculo iniciado hace milenios, cuando el primer chamán se preguntó por qué algunos miembros de la tribu fallecían mientras que otros, aquejados de similares achaques o heridas, sobrevivían y se reproducían con mayor suerte. La enfermedad y la ciencia han ido pasándose el testigo mutuamente para conseguir que avancemos en el conocimiento de nuestro origen y en la predicción de nuestro futuro. La epigenética supone, simple y llanamente, la última puerta que hemos abierto a la esperanza de vivir más y mejor de lo que hasta ahora solo habíamos podido soñar. Y lo mejor es que todavía no la hemos abierto del todo, apenas acabamos de entrever lo que se vislumbra por una rendija.

## Bibliografía

- CAREY, NESSA, *La revolución epigenética. De cómo la biología moderna está reescribiendo nuestra comprensión de la genética, la enfermedad y la herencia*, Vilassar de Dalt, Ediciones de Intervención Cultural / Biblioteca Buridán, 2013.
- *ADN basura. Un viaje por la materia oscura del genoma humano*, Vilassar de Dalt, Ediciones de Intervención Cultural / Biblioteca Buridán, 2016.
- ESTELLER, MANEL, *No soy mi ADN*, Barcelona, RBA, 2017.
- GONZÁLEZ-BURÓN, HELENA, *Tenemos menos genes que un brócoli... y se nota. Un viaje por las cuestiones más alucinantes de la genética y la epigenética*, Madrid, La Esfera de los Libros, 2017.
- KEAN, SAM, *El pulgar del violinista y otros relatos veraces de locura, amor, guerra y la historia del mundo a partir de nuestro código genético*, Barcelona, Ariel, 2013.
- MUKHERJEE, SIDDHARTHA, *El gen: una historia personal*, Barcelona, Debate, 2017.
- ROMÁ-MATEO, CARLOS, *La epigenética*, Madrid, Los Libros de la Catarata, 2016.

# LA, EPIGENÉTICA

CÓMO EL ENTORNO  
MODIFICA NUESTROS GENES

RAÚL DELGADO MORALES  
CARLOS ROMÁ-MATEO

Lectulandia