

MUCHO MÁS QUE GENES

El entorno y los hábitos de vida pueden cambiar la forma en que nuestros genes se expresan y se heredan.



NO ERES TU ADN

La revolución epigénética

Los genes no lo deciden todo. Los hábitos vitales y múltiples factores externos añaden al ADN unas marcas químicas que regulan su expresión. Estas marcas conforman el código epigenético, cuyo estudio abre las puertas a nuevos tratamientos revolucionarios.

MANEL ESTELLER

Catedrático de Genética en la Universidad de Barcelona

HERENCIA EPIGENÉTICA

Los cambios que la epigenética produce en la expresión del ADN pueden transmitirse en sucesivas generaciones.

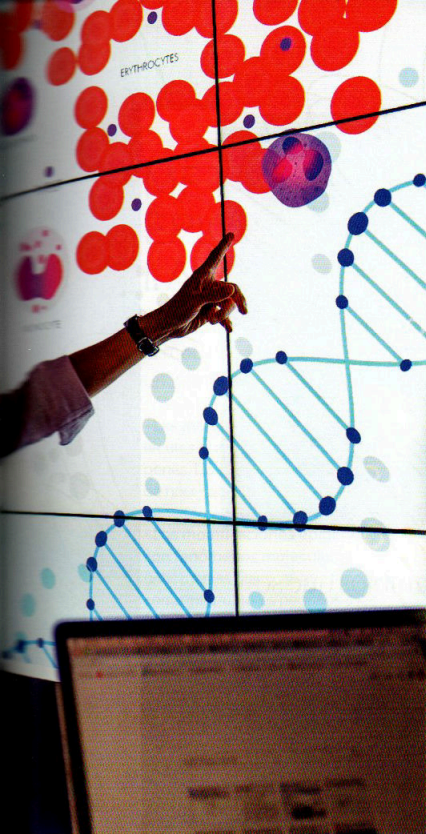


La ciencia ha desmontado el paradigma clásico según el cual el ADN era prácticamente inalterable. Hasta hace pocos años, se seguía pensando que nacer con determinados genes era un premio –o un castigo– para toda la vida, a no ser que se produjese una mutación por algún error durante el proceso de replicación celular. En las últimas décadas, esta visión de la genética ha cambiado radicalmente. Hoy podemos afirmar que, **aunque la secuencia del ADN no cambie, los genes pueden expresarse de una manera u otra en función de muchos factores modificables, como**

LA REVOLUCIÓN

Los nuevos descubrimientos han roto las teorías deterministas que otorgaban al ADN una gran responsabilidad sobre la salud.

el entorno en el que crecemos o nuestros hábitos de vida. Cuando hablamos de expresión génica nos referimos al momento en el que los genes “hablan”, es decir: cómo se activan para que su información pueda ser leída para formar una proteína concreta. **La epigenética se encarga de estudiar la información que se puede transmitir sin estar codificada en la secuencia de ADN**, las marcas químicas que pueden regular la función de los genes y decirles cómo tienen que expresarse o cuándo deben activarse o silenciarse. A diferencia del ADN, el epigenoma sí cambia

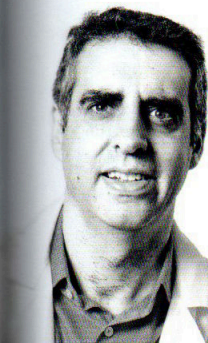


TEXTO Y ESTILO

EL ABECEDARIO GENÉTICO

Para entender la diferencia entre la genética y la epigenética podemos imaginar un libro, el libro vital de cada persona, que contiene toda la información sobre nuestro organismo, pero en el que la genética y la epigenética desarrollan tareas distintas y complementarias.

- **Los genes serían el abecedario que permite escribir las palabras.** En concreto, el ADN que conforman los genes se escribe con cuatro letras: A (adenina), C (citosina), G (guanina) y T (timina). Los distintos tipos de moléculas de ácidos nucleicos se unen creando palabras y frases para escribir ese libro único.
- **La epigenética es el estilo y el formato de las palabras** que componen ese texto. Es decir, esas palabras pueden escribirse en mayúscula o en minúscula, en negrita o en cursiva, pueden ser grandes o pequeñas, estar resaltadas con un marcador... Toda esta información no contenida estrictamente en el abecedario del ADN es la epigenética, que es la que da formato y sentido a las palabras que escribe la genética.
- **Este código de signos condiciona nuestros genes.** La Naturaleza lo usa para manipular los datos que se encuentran contenidos en el ADN. Es algo trascendental porque no es lo mismo escribir una palabra destacada en un gran título que ocultarla con un cuerpo de letra pequeño. De la misma manera, la epigenética es capaz de hacer que un gen se exprese o, por el contrario, quede totalmente silenciado, de ahí su enorme importancia biológica.



Manel Esteller

Catedrático de Genética en la Universidad de Barcelona. Director del programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Autor del libro *No soy mi ADN* (RBA).



La epigenética se ocupa de los cambios que se dan en la **información no codificada del ADN**. Esas modificaciones se han convertido en uno de los campos de estudio más fértiles e interesantes para la Medicina

en función del entorno. ¿Por qué dos gemelos idénticos pueden envejecer a diferente ritmo o desarrollar distintas enfermedades? ¿Por qué dos abejas con una genética prácticamente igual pueden acabar convirtiéndose en reina o en obrera? **La respuesta a estas cuestiones no está en la genética, sino en la epigenética, un área científica que fascina a los investigadores** y que, sin embargo, sigue siendo muy poco conocida. El término epigenética se definió formalmente en 1942, cuando Conrad Hal Waddington, embriólogo y genetista, planteó la existencia de dos tipos diferentes de desarrollo implicados en la herencia: la genética, que se encarga de lo que está escrito en los genes de un individuo (el genotipo) y la epigenética, que se ocupa de los rasgos que

finalmente se observan (el fenotipo). Esta definición permaneció intacta durante décadas hasta que, en 1987, Robin Holliday, uno de los primeros científicos que aplicó la biología molecular al estudio del envejecimiento, la reformuló estableciendo por primera vez una descripción clara de qué es la epigenética y qué es lo que la diferencia de la genética.

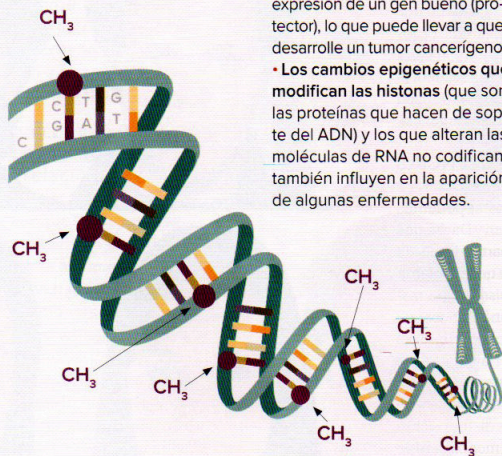
CAMBIOS HEREDABLES PERMANENTES Y REVERSIBLES

Holliday llegó a la conclusión de que **los genes se pueden estudiar según cómo se heredan de generación en generación (cómo se transfiere su información a la descendencia)** y también atendiendo a cómo puede variar su actividad durante el desarrollo de un organismo, desde que el huevo es

METILACIÓN: CÓMO LA EPIGENÉTICA MODIFICA LA EXPRESIÓN DEL ADN

La adición de un grupo metilo a una base del gen es la modificación epigenética más frecuente: es como un interruptor que apaga una expresión de los genes.

- **Las marcas epigenéticas son moléculas químicas** que se pegan a los genes. De esta manera son capaces de hacer que la información de esos genes se exprese o se silencie.
- **Las modificaciones epigenéticas son fenómenos moleculares:** unas marcas químicas que funcionan como interruptores pegados a los genes y que controlan este proceso. Existen diversos tipos de modificaciones que influyen de distintas formas en cómo se expresan los genes (sin cambiar el ADN).
- **Algunos genes en las células se expresan o no** dependiendo de la función que tienen en un tejido particular. Por ejemplo, los que controlan la respuesta inmune están activos en los linfocitos, pero no en otras células. También hay genes que se encienden o se apagan de forma temporal.
- **La metilación es una marca en el gen:** consiste en la adición a alguna de sus bases de un grupo metilo (CH_3) que apaga su expresión.
- **Este proceso fisiológico puede ser perjudicial:** en casos concretos, la metilación es capaz de apagar la expresión de un gen bueno (protector), lo que puede llevar a que se desarrolle un tumor cancerígeno.
- **Los cambios epigenéticos que modifican las histonas** (que son las proteínas que hacen de soporte del ADN) y los que alteran las moléculas de RNA no codificante también influyen en la aparición de algunas enfermedades.

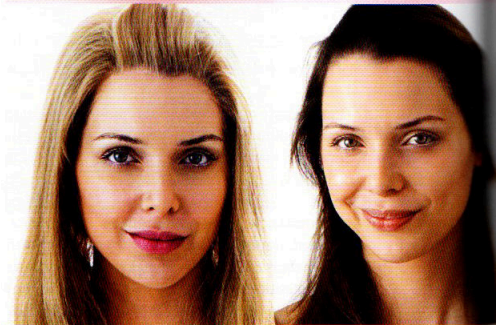
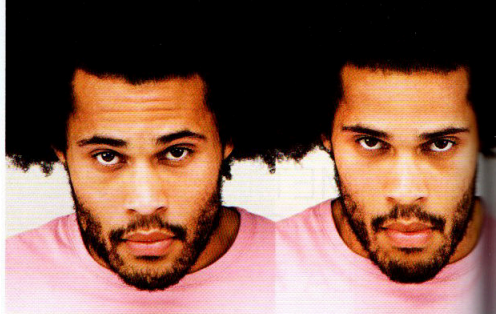


Las investigaciones con gemelos monocigóticos con idéntico ADN demuestran cómo el entorno es crucial en el desarrollo de alteraciones con base genética

fertilizado. Ya en 1994, Holliday advirtió que esos cambios en la expresión génica se podrían producir no solo durante el desarrollo, sino también durante el estado adulto. Lo más importante de esta afirmación es que sugiere que el ADN puede sufrir cambios permanentes que afectan a la secuencia, de modo que estas modificaciones pueden ser transmitidas en sucesivas generaciones. Por otra parte, sería posible que se diesen cambios heredables que fuesen reversibles en estadios posteriores sin implicar alteraciones de ADN. De aquí se deriva la definición final de Holliday: "La epigenética es el estudio de los cambios de la función génica que son heredables sin implicar cambios en la secuencia de ADN". Pero ¿cuándo y cómo se producen estos cambios en la expresión de los genes?

LAS ENIGMÁTICAS DIFERENCIAS ENTRE GEMELOS IDÉNTICOS

Para responder a estas preguntas podemos acudir a casos como el de Juan y David, dos gemelos idénticos que comparten la misma secuencia de ADN (debido a que surgieron de un mismo óvulo y de un mismo espermatozoide). De pequeños eran tan idénticos que sus padres los vestían igual y se hacían pasar el uno por el otro. Sin embargo, David enfermó de pequeño, repitió curso y, a partir de ahí, tuvieron entornos y hábitos vitales muy diferentes. Cuanto más crecían, más distintos eran epigenéticamente. Y cuanto menos tiempo

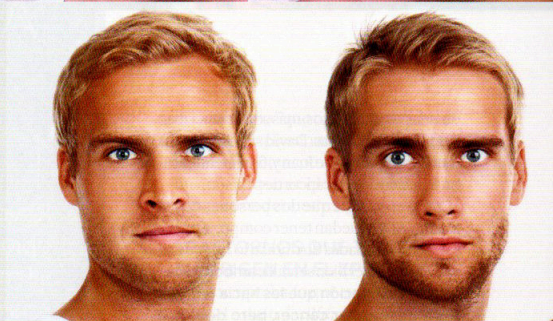


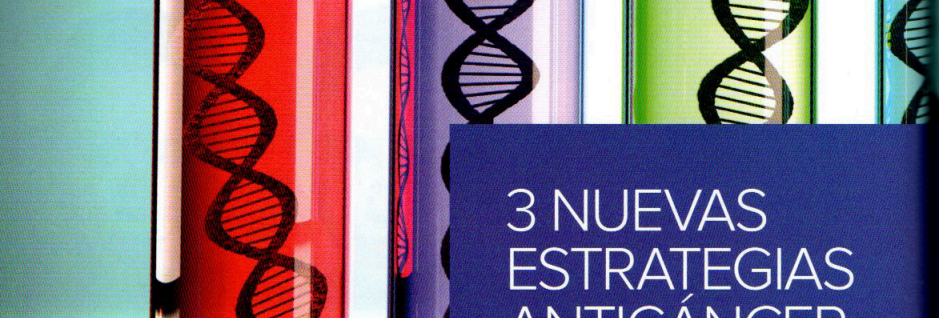
¿POR QUÉ LOS GEMELOS IDÉNTICOS EVOLUCIONAN DE FORMA DISTINTA?

• Los gemelos idénticos u homocigóticos son como clones naturales, puesto que nacen de un mismo embrión que se ha dividido en dos y, por tanto, poseen el mismo ADN. Pero eso no da lugar a dos personas iguales: con los años disminuye su parecido físico, padecen diferentes enfermedades y desarrollan personalidades distintas.

• En el año 2005, el ensayo *Epigenetic Differences Arise During the Lifetime of Monozygotic Twins*, en la revista *Nature*, demostró que los gemelos monocigóticos presentan diferencias epigenéticas en la metilación del ADN.

• Este hallazgo cambió la forma en que los investigadores entendían la relación entre genoma, epigenoma y ambiente, y demostró que aunque la mayoría de los gemelos son idénticos genética y epigenéticamente al nacer, a partir de ese momento van modificando su epigenoma de manera individual. Este hecho se ha denominado "derivación epigenética", un nombre poético que da a entender que esta modificación es semejante, en cierto modo, al recorrido caprichoso de una balsa que se deja llevar por la corriente del mar.





3 NUEVAS ESTRATEGIAS ANTICÁNCER

de vida pasaban juntos, más se diferenciaban sus marcas químicas. David siguió una vida menos saludable que Juan y, finalmente, acabó falleciendo por cáncer de pulmón.

¿Cómo es posible que dos personas con el mismo ADN puedan tener comportamientos y enfermedades distintas a lo largo de su vida? La razón es bien sencilla: **ambos tenían la misma mutación que les hacía tender a desarrollar cáncer, pero debido a sus distintos estilos de vida uno de ellos acumuló cambios epigenéticos** que le llevaron a desarrollar esta enfermedad.

TODO DEPENDE DE CÓMO SE LEAN LOS GENES

Dos organismos pueden tener exactamente el mismo genotipo, es decir, los mismos genes, pero pueden poseer distintos fenotipos (rasgos observables). Cuando esto ocurre, **la discordancia se debe a un proceso epigenético y no a las diferencias en los genes.** Es lo mismo que ocurría con las abejas que mencionábamos al principio de este artículo. Las reinas, que no solo son las únicas fértiles de la colmena, son el doble de grandes que las obreras y viven mucho más tiempo, tienen, en cambio, un ADN prácticamente idéntico al de las obreras. Sin embargo, un estudio publicado en la revista *PLOS Biology* sugiere que una de las razones por las que una abeja se convierte en reina es porque cuando es larva recibe como alimento jalea real, una especie de “póci-



1
Revertir un cambio epigenético que silencia genes que nos protegen

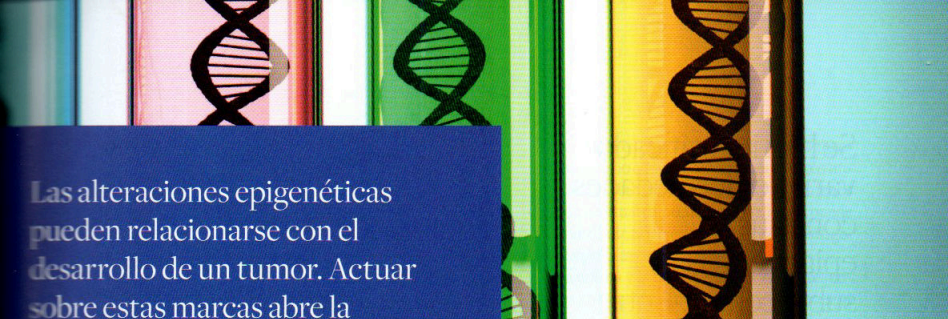
Se ha demostrado que el cáncer en ocasiones puede ocurrir cuando el ADN sufre una alteración química. Principalmente se ha relacionado con la metilación, una marca epigenética que es capaz de

2
Evitar que los genes precursores de tumores se expresen

Hay genes que pueden promover la iniciación, desarrollo o la metástasis de un tumor. La medicina epigenética puede servir para bloquearlos. Aunque no hay ensayos clínicos en personas, el equipo del IDIBELL ya

3
Analizar cambios epigenéticos para actuar a tiempo

Algunos virus, como el Virus del Papiloma Humano, pueden promover el desarrollo de tumores cancerígenos debido a su demostrada capacidad de burlar el sistema inmune. Lo hacen promoviendo la



Las alteraciones epigenéticas pueden relacionarse con el desarrollo de un tumor. Actuar sobre estas marcas abre la puerta a nuevos tratamientos.

silenciar genes preparados para evitar la progresión del cáncer. Por ello, se investigan tratamientos farmacológicos epigenéticos que permitan activar esos genes que han sido silenciados por error a causa de una metilación.

Ya se han logrado algunos fármacos de este tipo contra tumores de ganglios linfáticos y sanguíneos. Sin embargo, el objetivo es lograr medicamentos que reactiven los genes silenciados sin alterar la expresión de los otros.

ha probado con éxito (en aproximaciones bioquímicas *in vitro* y modelos de ratones *in vivo*) una molécula que silencia al gen responsable de promover un tipo de linfoma. Las células durmientes (que una vez despiertas ocasionan

cáncer) podrían controlarse al detener el factor epigenético que las dirige. Lograrlo sería muy útil para evitar las recaídas y para que la epigenética sea una disciplina encaminada a prevenir y curar todo tipo de patologías.

tilación del ADN, lo que les permite desactivar genes cruciales que podrían detectar la presencia del virus. Descubrir cómo la epigenética cambia en esas personas podría servir para detectar la enfermedad en estadios inicia-

les. Y, en general, analizar los cambios habituales en el epigenoma de personas que sufren cáncer puede ser una herramienta muy valiosa para detectar preventivamente su presencia y actuar pronto contra él.

ma misteriosa” que tiene la capacidad de cambiar su epigenoma. Así pues, si cambiamos factores como la alimentación o nuestro ambiente ¿podremos modificar la expresión de nuestros genes?

TRASTORNOS QUE TIENEN SU ORIGEN EN EL EPIGENOMA

Se ha comprobado que existe un vínculo entre el origen de diferentes dolencias y la alteración de la regulación epigenética. Y no solo ocurre con el cáncer: se han identificado ya otras enfermedades con causas epigenéticas subyacentes. Por ejemplo, **la incidencia de la epigenética en los primeros años de vida, incluso en las etapas embrionarias, puede causar una desregulación de los genes implicados en el metabolismo**, lo que contribuye a la tendencia a desarrollar enfermedades metabólicas en la edad adulta. En el caso concreto de la diabetes, se sabe que el entorno juega un papel crítico en su desarrollo y progresión: se ha podido demostrar que los estímulos ambientales (como la alimentación y el ejercicio físico) se traducen en una alteración de la expresión génica que provoca incapacidad de metabolizar correctamente la glucosa. **Diversos estudios han relacionado también algunos patrones epigenéticos con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, el párkinson y la epilepsia.** En concreto, se ha demostrado que determinados factores externos pueden provocar cambios epigenéticos que afectan a la

Se han identificado varias enfermedades con causas epigenéticas subyacentes. **Entre ellas, el cáncer, la diabetes, el alzhéimer, el párkinson y la epilepsia**

expresión de los genes relacionados con el sistema nervioso, lo que puede llevar a padecer estos trastornos neurológicos. Desde las toxinas ambientales a la calidad de la nutrición, el estrés físico, el tipo de aprendizaje o incluso un psicotrauma, pueden provocar estas modificaciones epigenéticas en el ADN.

TUS GENES SE COMUNICAN CON EL ENTORNO

Entonces, y ya que sabemos todo esto, ¿podemos hacer algo nosotros para impedir que las alteraciones en el epigenoma nos lleven a enfermarnos? **En los próximos años podremos saber qué alteraciones de nuestra epigenética son causadas por el ambiente.** De momento, sabemos que el riesgo de desarrollar numerosas enfermedades, como el cáncer y la diabetes, entre otras, está relacionado con nuestros hábitos dietéticos, al igual que diversas carencias cognitivas y de desarrollo son debidas a déficits alimentarios. **Entre los componentes de la dieta que más pueden afectar a los patrones epigenéticos destacan determinados nutrientes, como la vitamina B₁₂ y el ácido fólico,** presentes en muchas legumbres y frutos secos. Tienen una gran importancia en epigenética porque proporcionan al organismo grupos metilo, las moléculas químicas que se pegan a los genes para apagar su expresión. Por ello, en las



MODIFICAR LOS GENES

La investigación científica no solo persigue prevenir los cambios epigenéticos dañinos con buenos hábitos, sino revertirlos con fármacos.

LA MEDICINA QUE ACTUARÁ SOBRE EL EPIGENOMA

A diferencia de lo que ocurre con nuestra genética, los cambios epigenéticos sí son inicialmente reversibles. **En el futuro podremos saber qué hábitos pueden ayudarnos a deshacer los cambios epigenéticos no deseados.** Paralelamente, los laboratorios investigan fármacos que puedan modificar la expresión errónea de los genes.

La oportunidad de controlar los genes

• **Corregir los errores.** Si se da una alteración epigenética que provoca una enfermedad, esta marca epigenética podría ser modificada para retornarla al estado no patológico. La tecnología CRISPR es una técnica de edición del genoma que se usa para modificar la expresión de genes específicos, y que podría llegar a asociar una marca epigenética al gen concreto cuyo defecto epigenético quisiéramos corregir.

• **Modificar con fármacos.** Mediante técnicas robotizadas se criban miles de compuestos para analizar si son capaces de cambiar el epigenoma. El objetivo es conseguir medicamentos que reviertan únicamente la alteración epigenética que nos interesa modificar.

• **Tests de diagnóstico.** El Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) ha desarrollado un test que analiza el epigenoma para detectar el cáncer de colon y próstata, y hay también tests epigenéticos específicos para predecir la respuesta de un tumor cerebral a la quimioterapia.

personas con problemas hepáticos o cirrosis (que no captan correctamente estos nutrientes) la metilación del ADN se da menos de lo normal (hipometilación), lo que puede contribuir, por ejemplo, a que se activen genes precursores de cáncer.

La colina y la betaína, nutrientes presentes en alimentos como el brócoli, las espinacas o la coliflor, intervienen también en la formación de una molécula que activa la transferencia de metilos. Pero tan malo es el defecto como el exceso de estos nutrientes. **Un consumo excesivo puede llevar a otro tipo de alteración igualmente dañina: el exceso de metilación del ADN, que hace que numerosos genes —incluso los protectores— se silencien.**

Hay más factores externos que pueden modificar nuestro genoma. Por ejemplo, el tabaco y los rayos solares son capaces de alterar los patrones de metilación del ADN de las células. Y lo mismo ocurre si se abusa de radiaciones como los rayos X.

PROTEGE TU EPIGENOMA (Y EL DE TUS DESCENDIENTES)

Sin duda, lo más sorprendente sobre la epigenética es que **estos cambios inducidos por el ambiente o los hábitos se transmiten y nuestros descendientes pueden heredarlos.** ¿Significa eso que si yo me excedo con el sol y mi epigenoma se daña mis nietos van a heredar ese fallo?

Es posible. Una existencia expuesta a ciertas condiciones ambientales reiteradas (por ejemplo, vivir en un ambiente contaminado) o mantener un mal hábito durante toda la vida (como fumar o beber alcohol) puede dejar un recuerdo en nuestras células, incluso durante varias generaciones.

Lo más curioso es que a veces ese trauma ambiental puede tener más efecto sobre las generaciones venideras (nuestros hijos y nietos o bisnietos) que sobre nosotros mismos. Atendiendo a los últimos estudios podemos afirmar, por ejemplo, que el consumo de tabaco podría tener un efecto negativo sobre el crecimiento de los hijos de las personas fumadoras incluso

Conseguiremos detectar en el epigenoma los cambios indeseables provocados por el estrés ambiental y cambiarlos para evitar la aparición de enfermedades

aunque el consumo de tabaco sea anterior a que los niños sean engendrados. También se ha comprobado que llevar dietas ricas en grasa o exponerse a tóxicos como las dioxinas (generadas en el blanqueo del papel o en la fabricación de pesticidas), el DDT (en insecticidas) o el carburante de los aviones son factores que pueden originar una herencia epigenética transgeneracional.

¿Podemos reprogramar nuestra memoria celular para mejorar nuestra salud y la de nuestros descendientes? Con el tiempo, seguramente, conseguiremos detectar los cambios indeseables en el epigenoma provocados por el estrés ambiental y cambiarlos o revertirlos a la situación original para evitar que esto en el futuro acarree la aparición de algunas enfermedades.

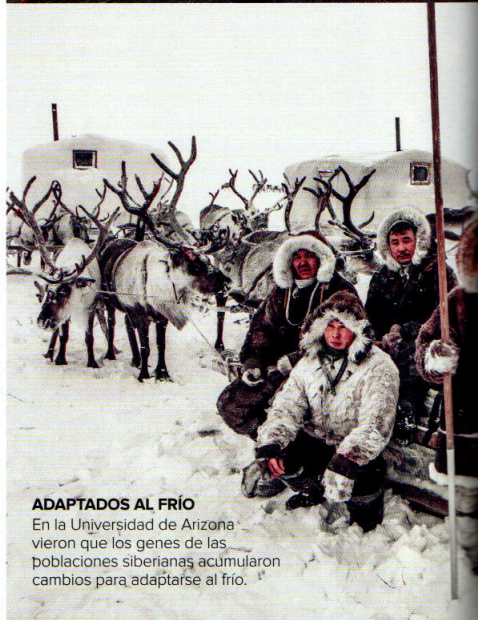
Debemos ser conscientes de la necesidad de evitar las agresiones ambientales que dañen nuestro epigenoma. También debemos cuidar nuestra dieta, tener hábitos de vida saludables y comportamientos sanos que, sin duda, lograrán disminuir la probabilidad de desarrollar enfermedades. Y no olvidar nunca que la enfermedad que mejor se cura es aquella que no existe.

Pero no debemos ilusionarnos; todavía queda un largo camino por recorrer, por lo que, de momento, y a la espera de que la ciencia avance... ¡Apaga ese cigarrillo! ☹️



MARCADOS POR EL HAMBRE

La hambruna en Holanda marcó la epigenética de las siguientes generaciones. En la foto, la península holandesa de Marken.



ADAPTADOS AL FRÍO

En la Universidad de Arizona vieron que los genes de las poblaciones siberianas acumularon cambios para adaptarse al frío.



HAMBRE Y CLIMA: HUELLA EPIGENÉTICA

Hay situaciones en las que, en una zona concreta del planeta, se producen condiciones (hambre, cambio climático) que permiten estudiar los cambios que se producen en la salud y la identidad de quienes los sufren. Son los llamados "experimentos naturales", ideales para el estudio epigenético.

El hambre en Holanda cambió dos generaciones

La Segunda Guerra Mundial provocó una hambruna atroz entre los habitantes de Holanda. Los niños de madres que pasaron hambre en la última fase del embarazo nacieron con menos peso del habitual. Los hijos de madres que pasaron la hambruna durante la primera fase del embarazo eran más obesos de lo normal, más sensibles al estrés y tenían una tasa mayor de enfermedades coronarias. Pero lo relevante es que los efectos de esa marca epigenética en el feto se traspasan a la siguiente generación, e incluso a la posterior.

El cambio climático afecta al epigenoma

Un estudio del Institut de Ciències del Mar ha detectado también que se están produciendo leves cambios en la epigenética de especies de animales que se están adaptando al cambio climático. Por ejemplo, han visto que las lubinas que nacen en aguas entre dos y cuatro grados más calientes de lo habitual presentan cambios en la expresión de genes relacionados con la respuesta al estrés y el crecimiento.



Fotografías: Jimmy Nelson