



JÖEL DE ROSNAY

Epigenética

La ciencia que cambiará tu vida



Ariel

Joël de Rosnay

Epigenética

La ciencia que cambiará tu vida

Traducción de Jorge Paredes

Ariel

Título original:
La symphonie du vivant

Primera edición: mayo de 2019

© 2018, Joël de Rosnay
© 2018, Les Liens qui Libèrent
© 2019, Jorge Paredes Soberón, por la traducción

Derechos exclusivos de edición en español
reservados para todo el mundo
y propiedad de la traducción:
© 2019, Editorial Planeta, S. A.
Avda. Diagonal, 662-664, 08034 Barcelona
Editorial Ariel es un sello editorial de Planeta, S. A.
www.ariel.es

ISBN: 978-84-344-3067-9
Depósito legal: B. 6.988-2019

Impreso en España

El papel utilizado para la impresión de este libro
es cien por cien libre de cloro y está calificado como papel ecológico.

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal).

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos)
si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.
Puede contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com
o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Índice

<i>Introducción</i>	9
1. Entender las bases de la epigenética	13
2. Cómo cambiar tu vida: la epigenética en la práctica ..	39
3. Nuestros amigos los microbios	55
4. Deporte, placer, meditación: las otras claves de la epigenética	61
5. Lamarck y Darwin, la reconciliación	87
6. Meme y memética: una nueva visión de la sociedad humana	101
7. ¿Es posible un gobierno ciudadano?	125
8. Modificar colectivamente la expresión del ADN social	141
<i>Conclusión</i>	161
<i>Definiciones</i>	167
<i>Agradecimientos</i>	171
<i>Notas</i>	173
<i>Bibliografía</i>	183

Entender las bases de la epigenética

Cuando las abejas libadoras se convierten en nodrizas

Nuestro interés por las abejas no es reciente. En la antigua Grecia, el veneno de abeja ya se utilizaba como remedio contra el dolor. ¿Acaso el filósofo griego Demócrito, que murió a los 109 años, hacia el año 370 a.C., y su compatriota el poeta Anacreonte, fallecido a la edad de 115 años, no atribuían su longevidad al consumo de miel? Este insecto, además de sus virtudes medicinales, presenta unas habilidades sorprendentes y unos comportamientos sociales muy complejos que fascinan desde siempre a investigadores del mundo entero.

El naturalista suizo François Huber (1750-1831) fue el primer científico en entender que la reina de la colmena era fecundada en el aire. Descubrió, asimismo, el papel de las antenas en el origen de la cera de abeja. Demostró que las larvas alimentadas con jalea real por las abejas nodrizas se transformaban a su vez en reinas. Además, allanó el camino a generaciones de entusiastas que, por su parte, revelarían las fantásticas actuaciones de estos ingeniosos insectos.

En su laboratorio de la Universidad de Arizona, en Estados Unidos, Andrew Feinberg y Gro Amdam realizan experimentos singulares junto a sus alumnos Brian Herb y Florian Wolschin.¹ Al comparar los cerebros de las abejas libadoras (en busca de flores y alimento) y los de las nodrizas, Herb constata diferencias en cuanto a los niveles de

metilación de 155 genes. La metilación, como se verá, es el proceso que permite activar o desactivar determinados genes a partir de un mismo genoma sin modificarlo.

Cuando Florian aprovecha la ausencia de las libadoras para retirar a las nodrizas de sus colmenas, ¡cuál no será su sorpresa al comprobar que la mitad de las libadoras se han metamorfoseado en nodrizas! Esta metamorfosis resulta aún más interesante teniendo en cuenta que el aspecto físico y el comportamiento de las nodrizas y las libadoras son extremadamente diferentes y requieren habilidades concretas.

Durante esta transformación de libadoras en nodrizas, los niveles de metilación se modificaron en 107 genes. Cabe señalar que dichos genes intervienen en la regulación de otros genes que comportarán cambios físicos y conductuales. Más extraño aún resulta el hecho de que estas transformaciones sean reversibles. Si llevamos a cabo el experimento inverso y hacemos desaparecer a las nodrizas, veremos que las libadoras recuperan su estado original de w.

Estos estudios ilustran perfectamente los cambios epigenéticos: una información externa (la desaparición de las nodrizas) desencadena el proceso de metilación. A partir de un mismo código genético, este proceso permite regular la actividad de los genes de las libadoras de cara a facilitar o impedir la expresión de algunas de ellas. En el caso que nos ocupa, la metilación ha permitido, por tanto, compensar la pérdida de una casta de abejas con la aparición de otra (las nodrizas se convierten en libadoras y viceversa). Brian y Florian han sido los primeros en demostrar que el comportamiento de las abejas era reversible, igual que la metilación.

La sinfonía de lo que está vivo

Cierra los ojos e imagínate cómodamente arrellanado/a en tu butaca en la ópera de la Bastilla. La orquesta sinfóni-

ca de París interpreta la *Novena sinfonía* de Beethoven en re menor. Sientes la fuerza de esa obra maestra. La gran orquesta, dirigida por un maestro de gran talento, irradia perfección. Timbales, triángulos y platillos resuenan con energía. Cuando los coros inician jubilosos el último movimiento, reconoces el «Himno a la alegría» y sientes la emoción del público, unida a la tuya, en ese instante inolvidable. Esa melodía intensa e intemporal, sin duda la más conocida del compositor, está igualmente asociada a la Unión Europea, la cual la ha elegido como himno para simbolizar la fraternidad entre los pueblos.

Las notas de los diferentes movimientos del «Himno a la alegría» no pueden ser interpretadas a la perfección más que por unos músicos y un director de orquesta capaces de darle vida respetando la intención del compositor. Podemos considerar que las notas musicales de un pentagrama son la genética, mientras que la epigenética es la sinfonía ejecutada a partir de esas notas. Para entender la diferencia entre *genética* («la partitura») y *epigenética* («la sinfonía») no es necesario ser un melómano. Se percibe espontáneamente la relación entre la ejecución de una partitura por unos músicos que tocan diversos instrumentos y la audición de la sinfonía que resultará de su interpretación.

Todos los músicos y el director de la orquesta disponen de su partitura, en la que están representadas las notas musicales, los acordes, los silencios, etcétera. Esas informaciones, gracias a las cuales puede transmitirse la música, están escritas de manera lineal y secuencial: siguen un orden riguroso que permite la ejecución individual, al mismo tiempo que la sincronización de los músicos. La precisión y la belleza de la sinfonía dependerán de la calidad de la interpretación de cada músico, así como de la dirección y la coordinación aportadas por el director de la orquesta.

Nuestro organismo funciona como una gran orquesta. El corazón, los pulmones, el hígado... Cada uno tiene que tocar su partitura en armonía con el resto de los órganos

para interpretar la sinfonía de la vida. Nuestra sinfonía personal de la vida. ¡Entender la importancia de la epigenética es tener la oportunidad de convertirnos en directores de orquesta de nuestro propio cuerpo!

Del libro de la vida al libro de recetas

Podemos poner otro ejemplo para explicar la epigenética: el de un libro de recetas.

Si representásemos el ADN como una enciclopedia, cada volumen de ese «libro de la vida» contendría las informaciones propias de las características de una especie. Según la célebre fórmula del biólogo Thomas Jenuwein, director del Max Planck Institute of Immunobiology de Alemania: «La genética es a la epigenética lo que la escritura de un libro a su lectura».

Imaginemos que los genes son los capítulos del texto y el ADN el soporte de la totalidad de las informaciones contenidas en el libro. Para transmitir sus mensajes, el ADN de ese libro de la vida tiene que ser descifrado y traducido por la fábrica celular. De hecho, las células deben ser capaces de leer las informaciones almacenadas con el fin de fabricar los elementos (las proteínas) comunes a una especie, como las que componen, por ejemplo, los miembros o los órganos de un ser humano, o el pico y las alas de un pájaro, el color del pelaje, el olfato y la visión nocturna de un gato.

Si alguna vez has consultado un libro de cocina, entenderás fácilmente esta otra metáfora, un tanto trivial, para ilustrar lo que es la epigenética. Las diferentes células del organismo contienen en su núcleo un mismo ejemplar del ADN, el cual contiene la totalidad de la información genética necesaria para todas las células del organismo. Por tanto, cada célula (del hígado, del riñón o de un músculo) solamente lee los genes (las páginas del libro de cocina) que

son útiles para la producción de las proteínas que necesita para su correcto funcionamiento.

Si cocinas de manera habitual, probablemente señalarás las páginas de tu libro de recetas para encontrar rápidamente tus preferidas. Hay quien arranca o pega las páginas que no utiliza nunca. Con el paso de los años, sucede que algunas páginas, víctimas de accidentes (como el vertido de algún producto), se vuelven ilegibles. En el libro de recetas representado por el ADN, algunas páginas pueden estar marcadas con vistas a su uso inmediato. Otras, por el contrario, puede que hayan sido pegadas a otras tal como he descrito, y serán, por tanto, ilegibles. Los marcadores químicos y biológicos permiten la lectura de un gen (una receta) para elaborar las proteínas y las enzimas indispensables para el funcionamiento de la fábrica celular. Asimismo, pueden inhibir un gen (el cual sigue existiendo, pero se vuelve silencioso) gracias a numerosos mecanismos y funciones. Dependen principalmente del comportamiento de un organismo vivo en el tiempo.²

Desde luego, el hecho de conocer la secuencia de las letras químicas que componen un gen no basta para predecir de qué manera este se expresará en tal célula o tal otra, o incluso en el conjunto del organismo. El comportamiento y el entorno desempeñan también un papel importante. Pero ¿cómo poner en práctica, cómo transformar en música, la epigenética? La respuesta está en la toma de conciencia de su participación personal en esta sinfonía. Para emplear una expresión popular, uno puede «hacer algo por su cuenta», en lugar de someterse a la adversidad o a una programación predeterminada. Tenemos realmente la libertad de experimentar y actuar, y la descubrirás a lo largo de estas páginas.

Como he dicho en la introducción, una de las conclusiones principales de los trabajos sobre la revolución epigenética es que los individuos no están (totalmente) predeterminados por sus genes. Su comportamiento y su voluntad

de actuar también pueden cambiarles la vida. Desde luego, nadie puede pretender dominar por completo su vida, pero cada uno de nosotros tiene la capacidad de optimizar sus posibilidades de vivir gozando de mejor salud, a condición de adoptar determinados tipos de comportamiento.

Que uno pueda incidir de forma parcial en su salud, su envejecimiento y, por tanto, en el curso de su vida, es básicamente una buena noticia... De nosotros depende adaptar nuestro modo de vida para activar los genes que contribuyen a protegernos de una manera más eficaz contra determinadas enfermedades (diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, entre otras). Como mostraré más adelante, estudios recientes han demostrado que nuestras conductas alimentarias influyen en ciertos genes. La alimentación sería, por tanto, un actor esencial en la epigenética.

ADN: tres letras mayúsculas para un descubrimiento capital

Antes de proseguir con la exploración del nuevo mundo de la epigenética, me gustaría volver a hacer referencia a un descubrimiento fundamental: el del ADN. Para el gran público, estas siglas están relacionadas principalmente con pruebas de paternidad o investigaciones criminales. Así lo atestigua la serie *CSI*, en la cual la policía científica estadounidense, a la vanguardia de la ciencia y la tecnología, demuestra su capacidad de hacer hablar al ADN. Efectivamente, desde la década de 1990, nuevos métodos de investigación permiten identificar a un delincuente gracias al más mínimo rastro de su presencia en la escena de un crimen. A partir de una ínfima cantidad de ADN (cabello, secreciones corporales, células cutáneas...), los criminalistas obtienen perfiles genéticos, e incluso retratos robot en 3D de una precisión impresionante. Y, milagros de la ciencia, de esa forma pueden concluir sus investigaciones en tiempo récord. Al menos en las series de televisión...

Dejemos el universo de la ficción y volvamos a la realidad de esas tres letras mayúsculas en todos los sentidos del término. Mientras que la genética, la disciplina destinada al estudio del carácter hereditario de los genes transmitidos por los padres a sus descendientes, existe desde principios del siglo xx, el ADN no fue identificado hasta la década de 1940. Y, si bien ha permitido entender mejor los mecanismos evolutivos de las especies (humana, animales y vegetales), sus descubridores lo desconocían todo acerca de su estructura molecular hasta 1953.

¿Cómo logran ensamblarse y duplicarse las moléculas de ADN, conservando los códigos hereditarios? La respuesta fue un misterio hasta que el biofísico británico Francis Crick y el genetista estadounidense James Watson levantaron el velo. Son ellos, en efecto, los primeros en describir el ADN como una molécula en tres dimensiones. Su representación de una estructura de doble hélice, enroscada alrededor de un eje, en la que cada hebra está formada por una serie de grupos químicos llamados *bases* se hizo célebre en el mundo entero.

De la doble hélice al Proyecto Genoma Humano

En su día, la publicación por parte de estos jóvenes investigadores en la revista *Nature* de sus trabajos sobre la estructura de doble hélice del ADN suscitó poco interés: curiosamente, los científicos infravaloraron el impacto de ese inmenso hallazgo. Consideraban el ADN como un producto químico. Sin embargo, de donde resultan sus asombrosas propiedades de memorización y de duplicación de la información genética es de su muy concreta estructura tridimensional. Su descubrimiento fundamental supondrá para Crick y Watson la concesión del Premio Nobel de fisiología y medicina en 1962.

Esta revolución de las ciencias de la vida transformará radicalmente los conocimientos sobre genética. Gracias a

ella, los científicos han comprendido los principios fundamentales de la transmisión de caracteres hereditarios y la posibilidad de mutación por la modificación de las letras del mensaje genético. A nivel molecular, es como si un error tipográfico en el texto transformase totalmente su significado.

En este contexto, los investigadores ponen en marcha, en la década de 1990, el Proyecto Genoma Humano. Equipos de investigación interdisciplinarios (compuestos por bioinformáticos, biólogos, médicos, matemáticos, físicos...) lograrán leer, escribir y, en cierto sentido, programar la vida. Un proyecto faraónico: la secuencia completa (la cartografía) del ADN del genoma humano no se finalizará hasta 2003, tras aplicar recursos considerables. A partir de ese éxito, estamos en condiciones de descifrar y escribir los códigos de la vida mediante máquinas, de fabricar genes sintéticos y, de algún modo, crear el software de la vida.³

Además del ADN, las otras grandes protagonistas de esta revolución son las proteínas. El ADN contiene los genes (es decir, la información, los planes moleculares), mientras que las proteínas y las enzimas son las ejecutoras. A partir de los planes del ADN, ellas construyen los ladrillos de la célula-fábrica y constituyen las máquinas-herramientas que garantizan su funcionamiento. Elemento básico, por tanto, de toda célula viva, las proteínas se dividen en dos categorías: las proteínas de construcción (el colágeno, por ejemplo) y las enzimas o proteínas de acción (nanomáquinas que se asimilan, cortan o unen a otras moléculas). Para entender bien su papel, recuerda estas dos palabras clave: *transcripción* y *traducción*. La transcripción es el proceso de copia del ADN en el «ARN mensajero» (ácido ribonucleico mensajero), el cual interviene en la conversión del ADN en proteína. En cuanto a la traducción, permite la expresión de los genes transportados por el ADN.⁴

El papel esencial de las proteínas para la vida

Presentes en cada una de nuestras células, las proteínas desempeñan un papel esencial. Forman el fenotipo molecular (celular y orgánico), es decir, el conjunto de características bioquímicas de un organismo vivo. Cabe señalar que el genotipo diseña el conjunto de los genes de un organismo vivo, mientras que el fenotipo representa el carácter visible atribuido por uno o más genes. Por ejemplo, ciertos genes determinan el color de la piel, del cabello o de los ojos, el tamaño de las manos, la forma de la cabeza, etcétera. Otros genes le indican al cuerpo cómo comportarse frente a una agresión exterior, como, por ejemplo, un virus.

Proteínas capaces de catalizar reacciones químicas en las células (denominadas enzimas) abrirán la doble hélice del ADN y transcribirán los genes del ADN en una simple hebra llamada «ARN mensajero» (ARNm), que contiene una copia del código genético. Si observásemos los mecanismos de síntesis de las proteínas a escala nanoscópica (molecular) podríamos ver cómo el ARN abandona el núcleo de la célula a través de partículas celulares complejas compuestas de proteínas y ARN, llamadas «ribosomas». Actuando como «cabezales lectores», los ribosomas pueden leer el código genético. A continuación, gracias a adaptadores llamados «ARN de transferencia», los aminoácidos que transportan se enganchan unos a otros en el orden exacto del código genético, creando así una cadena de proteínas.

No olvidemos que las proteínas están compuestas de aminoácidos. Si no sabes qué aspecto tiene una proteína, imagínate veinte vagones separados unos de otros: cada uno de esos vagones representa uno de los veinte aminoácidos clasificados. Dependiendo de la forma en que decidas combinarlos, obtendrás miles de proteínas diferentes (miles de trenes distintos). Aquí encontramos

el principio del ensamblaje de las cuatro letras del código genético: A, T, G y C. Basta ordenar las letras en un orden diferente para obtener millones de soluciones, así como de planes que pueden ser utilizados para fabricar proteínas con formas y funciones diferentes.

La síntesis de las proteínas se dedujo, en primer lugar, gracias a la física, a la química y al marcaje radiactivo. Posteriormente, los científicos pudieron ratificar su deducción mediante la observación directa, a través del microscopio electrónico o mediante simulación a través de ordenador, de esa síntesis en dos etapas: *transcripción* del ADN en ARN mensajero y *traducción* del ARN mensajero en proteínas. Efectivamente, la célula ensambla una cadena de proteínas combinando los aminoácidos según la información contenida en el ADN. De este modo los investigadores pudieron ver cómo toda la sucesión de ribosomas leía los mensajes del ARN, y también cómo las pequeñas cadenas de proteínas se formaban, se agrandaban y luego se desprendían, nada más terminar, para reagruparse en el citoplasma, el medio celular.

Hebras de ADN que se pegan como el velcro

Para estudiar la expresión de los genes se utilizan numerosas herramientas moleculares, como por ejemplo las enzimas. Permiten tanto cortar o pegar los fragmentos de ADN como fotocopiarlos o, más bien, «biocopiarlos». Por tanto, cuando los investigadores registran las huellas genéticas de una persona sospechosa de violación, pueden aprovechar una ínfima cantidad de ADN, ya que la muestra es amplificada por la acción de dichas enzimas.

También puede recurrirse a las «sondas de hibridación». La hibridación se aplica al ADN cuando es monohebra, una

configuración en la que las letras de su código genético forman una secuencia sin haber encontrado la letra complementaria que les permita formar una pareja. Para remediarlo, la sonda de hibridación trata de detectar una hebra complementaria con el fin de reformar la doble hélice. Como si se tratase de una tira de velcro, esa hebra se pegará a otro fragmento de ADN complementario. Este matrimonio funciona únicamente si la letra A reconoce una T y la letra G una C.⁵

Una sonda de hibridación actúa del mismo modo que una consulta mediante una palabra clave en un motor de búsqueda, el cual es una base de datos digital. De manera análoga, mediante una sonda de hibridación molecular, marcada con una etiqueta química o radiactiva, es posible identificar, seleccionar y extraer un gen de un banco de genes, o genoteca, que contiene miles o incluso millones de genes diferentes.

Las histonas, o la llave del cajón secreto

Con ayuda de un microscopio muy potente, es posible ver cómo la molécula de ADN se enrosca alrededor de las histonas (una variedad de proteínas localizadas en el núcleo de las células) como un hilo en una bobina. Las histonas son esenciales para las células del organismo y forman parte de la estructura de una sustancia compuesta de moléculas de ADN, ARN y proteínas, denominada «cromatina». Esta desempeña un papel muy importante, ya que, como su nombre indica, participa en la construcción de los cromosomas. Para que nos hagamos una idea, las histonas permiten que alrededor de dos metros de molécula de ADN se compacten en la cromatina.

¿Cómo se libera el ADN compactado? Imaginemos un cajón cerrado con dos vueltas de llave: los genes que se encuentran en su interior (la cromatina, por tanto) no pueden transcribirse ni traducirse. A menos, por supuesto, que dis-

pongamos de la llave... Pero, como en el caso de un cajón secreto, existe, evidentemente, un medio para pulsar el botón que activará el mecanismo. Ese botón es la modificación de las histonas: activará la apertura del cajón y, con ello, el bloqueo o desbloqueo de determinados genes. Gracias a esa llave, será posible asegurar la transcripción de los genes en ARN mensajero y, a continuación, traducir el mensaje genético en proteínas. Transcripción y traducción: volvemos a encontrar aquí nuestras dos palabras clave.

Un gen inhibido equivale a un cajón cerrado: no son posibles ni la transcripción ni la traducción. En cambio, cuando el cajón se abre, la expresión del gen conduce a la producción de una proteína. La apertura y el cierre del cajón genético están asegurados por los mecanismos de acetilación o metilación de los genes o de las histonas.⁶

El malentendido del «ADN basura»

Como he explicado anteriormente, las enzimas y las proteínas actúan como máquinas-herramientas moleculares en las cadenas de ensamblaje o como ladrillos para la construcción de las células. He señalado que, además, intervenían en la regulación del funcionamiento de la «fábrica celular». Sin embargo, se ha descubierto que los códigos que permiten leer los genes y transcribirlos para producir esas enzimas y proteínas no representan más del 2 por ciento del espacio de almacenaje de la información genética que compone el genoma. Esto fue una sorpresa para los biólogos y, sobre todo, para los genetistas, que se preguntaban para qué servía el 98 por ciento de espacio no codificado del genoma. Durante veinte años, los investigadores se han dedicado a tratar de responder a esa pregunta: ese espacio contiene el código molecular, concretamente pequeñas moléculas de ARN y, sobre todo, de «ARN interferente» que modulan la mecánica genética. Como hemos

señalado, esa modulación depende en gran medida de nuestros comportamientos, de nuestras emociones y de nuestros modos de vida.

Antes de encontrar una explicación satisfactoria para este ADN, no codificado en su mayor parte, los biólogos habían decidido —hay que reconocer que un tanto a la ligera— denominarlo «ADN basura» (*junk DNA*). Pensaban que se trataba del resultado de la integración progresiva en nuestro patrimonio genético de genes de bacteria o de virus que nos habían contaminado, de genes mutantes no eliminados que se habían acumulado a lo largo del tiempo.

Hoy sabemos que ese ADN no codificado dista mucho de ser inútil. Forma el epigenoma, es decir, el conjunto de genes que determinan las modificaciones epigenéticas de una célula gracias a la producción de moléculas que no son solamente proteínas y enzimas, como sucede en los mecanismos habituales de la vida celular, sino pequeñas moléculas de ARN que circulan por todo el cuerpo y actúan como interruptores químicos on/off.⁷ Este destacable descubrimiento, más importante si cabe que el del genoma, ha allanado el camino de la epigenómica.⁸

El fin del «todo genético» o la gran revolución de la epigenética

Antes del descubrimiento de las funciones secretas del ADN no codificado, la mayoría de los biólogos estaban convencidos de que los seres vivos eran únicamente el producto de sus genes. Dicho de otro modo, estaríamos determinados por un programa genético: el programa de vida heredado de nuestros ancestros. Obviamente, esa convicción plantea el problema de la responsabilidad. ¿Cómo actuar en nuestra vida, cambiar nuestros comportamientos o superarnos si estamos programados para tener una aptitud física determinada o para reaccionar de una manera concreta? ¿Se

trata de una visión claramente desmotivadora y bastante desmoralizadora!

Durante mucho tiempo se creyó que el ADN no podía experimentar variaciones, salvo a través de mutaciones que tardaban mucho en producirse, según el principio de la selección darwiniana. Desde hace poco, sabemos que nuestro ADN puede verse influido también por nuestro entorno personal. Dicho de otro modo, nuestros genes proponen partituras sobre las cuales podemos improvisar en gran medida nuestra «sinfonía de la vida». Podemos decidir fumar y beber o vivir de manera sana. Podemos reprimir nuestras emociones y ocultar nuestros traumas, o someternos a psicoterapia para liberarnos de ellos. Podemos permanecer sentados todo el día o hacer ejercicio. Nuestra decisión influye directamente en la expresión de nuestros genes. Al demostrar que el ADN no es solo cuestión de herencia, la epigenética ha alterado por completo nuestras convicciones.

Según la expresión del médico y biólogo Henri Atlan, hoy en día asistimos al fin del «todo genético», es decir, a la desaparición del postulado según el cual el «programa ADN» controlaría totalmente el funcionamiento y la reproducción de los seres vivos. Los resultados de las investigaciones en el campo de la genética demuestran que no existe una frontera absoluta entre gen (el todopoderoso ADN) y entorno (nuestro medio, nuestros comportamientos). Como subraya también el profesor Atlan: «No existe solo la programación de los sistemas complejos, sino la determinación y regulación mediante interdependencias a varios niveles: metabólicas, funcionales y epigenéticas».⁹ Es en esa fluidez y en esa adaptación permanentes donde la epigenética adquiere pleno sentido, y no en un hipotético programa preescrito o predeterminado. Y si existiese tal programa, este requeriría evidentemente «los productos de su lectura y su ejecución para poder ser leído y ejecutado».¹⁰

Lo adquirido juega, por tanto, un papel decisivo. Las informaciones procedentes del medio exterior modulan la expre-

sión de los genes, inhibiendo o desinhibiendo algunos en función de nuestro entorno (no olvidemos que lo esencial en la actividad de nuestros genes es resultado de una regulación). Los seres vivos disponen, por tanto, de un auténtico potencial de acción sobre su genoma. Sus actos tienen consecuencias, puesto que pueden activar unos genes y poner otros en *stand by*. Esto es lo que estudia la epigenética: los mecanismos de activación o inhibición de los genes, la modulación de su expresión por parte de los comportamientos o el entorno. Estas modificaciones son reversibles, como ha demostrado el ejemplo de las abejas. Más adelante, demostraré que también son, en parte, transmisibles de una generación a otra, lo cual plantea la cuestión de la herencia en los caracteres adquiridos.

Superar la genética clásica

Considero que la epigenética representa uno de los descubrimientos más importantes de los últimos veinte años en el campo de la biología. Es probable que su impacto, ya de por sí considerable en el ámbito de la medicina o en el estudio del envejecimiento, aumente en los próximos años, habida cuenta de los esfuerzos de la industria farmacéutica y agroalimentaria por prevenir patologías como la obesidad o el cáncer.

El término *epigenética* fue acuñado por el científico y filósofo británico Conrad Hal Waddington en 1942, a partir del prefijo griego *epi*, que significa «más allá» o «por encima».¹¹ Dicho de otro modo, la epigenética engloba propiedades, un código por encima del código, es decir, un metaprograma biológico que transforma profundamente el papel de la genética clásica al actuar sobre el conjunto de los procesos que conllevan modificaciones en la expresión de los genes sin alterar la secuencia del ADN (o el código genético). Estos procesos son sucesos naturales y esenciales para el buen funcionamiento del organismo.

En el marco de la evolución darwiniana, los científicos observan y describen modificaciones de las formas o de las funciones de los organismos vivos (animales o vegetales) de gran duración como resultado de la actuación de las mutaciones y de la selección natural. Las modificaciones epigenéticas se producen en plazos muy breves —días, semanas o meses—. La inhibición o la sobreexpresión de un gen puede así conducir a desajustes del metabolismo celular y, por tanto, del propio funcionamiento de determinados órganos.

Investigaciones recientes han demostrado la relación entre epigenética y cáncer. Por ejemplo, determinadas modificaciones epigenéticas (como la acetilación de las histonas o la metilación del ADN) intervienen en la cancerogénesis al desactivar genes supresores de los tumores. Esos genes actúan tanto inhibiendo los mecanismos que favorecen la cancerización, como activando los mecanismos que impiden dicha cancerización. En las células existen igualmente sistemas de vigilancia de la integridad de los genes para evitar mutaciones susceptibles de derivar en un cáncer.

Cuando se producen esos daños, intervienen sistemas de reparación del ADN. Por ejemplo, el gen supresor de tumores denominado p53 desempeña un papel determinante en la señalización de los daños del ADN, su reparación o la eliminación de las células en las cuales el ADN ha sido modificado como consecuencia de mutaciones. Cuando los daños sufridos por ese ADN son demasiado importantes, el gen p53 provoca la muerte de la célula a través de un mecanismo de suicidio celular llamado *apoptosis*. Las modificaciones epigenéticas que tienen lugar en genes supresores de tumores alteran su funcionamiento y pueden, por tanto, conllevar la aparición del proceso de cancerización. Esta pista está siendo estudiada actualmente por numerosos laboratorios de todo el mundo.¹²

Las investigaciones internacionales sobre epigenética adquieren una importancia considerable, ya que afectan a nuestra vida cotidiana. Abren la puerta a una prevención respon-

sable cuyos efectos son medibles, concretamente a través de las nuevas tecnologías digitales de la *e-salud*, «la salud conectada». Por otra parte, aportan un nuevo punto de vista sobre determinadas particularidades que la genética no ha logrado resolver hasta la fecha.

Gemelos auténticos y epigenética

El conocido caso de los gemelos monocigóticos (por lo tanto genéticamente idénticos) ilustra perfectamente este fenómeno. Si los gemelos auténticos comparten el mismo patrimonio genético, comportamientos y/o entornos diferentes conllevarán diferencias epigenéticas. Eso explica por qué, mientras que un gemelo está sujeto a enfermedades, el otro puede mantenerse protegido frente a las mismas. De hecho, parece que, según los mecanismos que activan o desactivan determinados genes, unos gemelos que mantengan conductas diferentes (hábitos alimentarios, actividad física, consumo de tabaco, alcohol o drogas, gestión del estrés, etcétera) o vivan en entornos muy distintos (lugares contaminados, condiciones climáticas extremas, etcétera), presentarán indefectiblemente diferencias biológicas y conductuales.

A partir de ahora, sabemos que los padres no transmiten solamente sus genes a sus hijos. Se ha observado, por ejemplo, que el comportamiento de la mujer embarazada influye en el desarrollo celular del hijo desde el estado embrionario. Lo que hacemos y lo que vivimos no carece, por tanto, de consecuencias en la expresión de nuestros genes. Nuestros hábitos de vida, así como los acontecimientos que marcan nuestra vida (traumas diversos, guerra, hambre o, por el contrario, abundancia, despreocupación...), repercutirán en nuestra salud y nuestros comportamientos. Asimismo, influirán en la forma en que se expresarán los genes heredados en el organismo de nuestros descen-

dientes. De ahí que haya que modificar por completo las ideas erróneas acerca de la genética y la transmisión de los caracteres adquiridos.

Esa es también la razón por la cual el ejemplo de la vida de las abejas y de su transformación epigenética por la jalea real, expuesto al inicio de este capítulo, resulta tan ilustrativo.

Abejas y jalea real

¿Sabías que todas las larvas de abeja nacen con el mismo ADN, como los gemelos monocigóticos genéticamente idénticos? Poseen exactamente el mismo patrimonio genético y, sin embargo, algunas de ellas serán reinas, mientras que otras serán obreras. ¿Cuál es, entonces, la clave de este misterio?

Experimentos realizados en laboratorio han evidenciado la influencia de la alimentación en el desarrollo de las larvas. Se sabe, desde hace mucho tiempo, que la jalea real reduce la metilación del ADN. Algunos investigadores han ido más lejos a la hora de estudiar el impacto del aporte de jalea real durante un tiempo más o menos largo. ¿Generaría la alimentación diferencias significativas? Han observado que las larvas alimentadas durante al menos cinco días con jalea real se transformaban sistemáticamente en reinas. Sometidas al mismo régimen alimentario durante un máximo de tres días, el 55 por ciento de las larvas de la colonia se convertían en obreras, el 25 por ciento en intercastas (zánganos) y solamente el 20 por ciento en reinas. Dependiendo de si reciben o no un banquete digno de un rey —o más bien de una reina—, determinados genes se expresarán para producir una abeja más grande y capaz de vivir más tiempo que las otras.¹³ Durante su vida real, que puede prolongarse cuatro o cinco años, la reina se dedicará casi exclusivamente a poner huevos. Las obreras, pequeñas, vivaces y estériles, no vivirán más que unas pocas semanas, pero participarán en actividades mucho más variadas.

Investigaciones recientes indican que, aparte de la jalea real, intervienen otros factores nutricionales en la transformación de las larvas en reinas, concretamente el ácido p-cumárico, una sustancia fitoquímica presente en numerosas plantas y frutos.¹⁴

Comportamientos adaptativos análogos en abejas y hormigas

Un experimento pionero, realizado en 2008 por investigadores australianos, ha demostrado que la supresión de una enzima necesaria para la metilación del ADN (la metiltransferasa del ADN) modificaba el destino de las larvas. Resultó que, al verse privadas de esta enzima determinante, las larvas alimentadas como las futuras obreras en las que estaban destinadas a convertirse, se transformaron en reinas. ¡A pesar de haber recibido miel y polen, se comportaron como si hubieran sido alimentadas con jalea real!

Como hemos visto anteriormente, los jóvenes investigadores de la Universidad de Arizona llevaron a cabo la secuenciación del ADN extraído de los cerebros de las reinas y las obreras. Pudieron identificar las áreas metiladas (las zonas en que se produce el proceso que condiciona la expresión de los genes) y los efectos de ese marcaje químico en la expresión diferenciada de los genes que conduce a la producción de proteínas distintas para las reinas y las obreras. Este experimento ha permitido comprender mejor la importancia de la jalea real y de la metilación del ADN en la expresión epigenética de un número reducido de genes determinantes para la adquisición de características anatómicas, fisiológicas y conductuales muy diferentes.¹⁵

Las hormigas constituyen otro excelente modelo de estudio del comportamiento social. En su mundo, el impacto de la epigenética es todavía más impresionante, ya que consiste en la sustitución de unas castas por otras. Si, durante tu infan-

cia, has pasado largos ratos observando hormigueros, seguro que te habrás dado cuenta de que se componen de tres castas: las reinas, las obreras (estériles) y los machos. Tampoco ignorarás que en una colonia de hormigas existe una sola reina. Es posible que incluso hayas logrado identificarla, puesto que es la mayor de todas. Además, es la única que pone huevos. Durante su vida, puede poner millones de huevos.

Mientras las reinas ponen huevos, las obreras se mantienen activas. Implementan una forma de inteligencia colectiva para organizar la vida del hormiguero y transportar los materiales necesarios para su construcción. Puede que algunos días les facilitases el trabajo apartando con cuidado los minúsculos obstáculos que les bloqueaban el camino. Otros, por el contrario, seguramente experimentaste un perverso placer desviándolas de su camino, sintiendo curiosidad por ver a qué soluciones recurrían para alcanzar sus objetivos. A pesar de los obstáculos, las hormigas encuentran siempre el camino más corto para buscar alimento y llevarlo al hormiguero. ¿Cómo funciona esa inteligencia colectiva?

Supongamos que colocamos un tarro de mermelada volcado a cierta distancia de un hormiguero y que solo es accesible rodeando un obstáculo asimétrico: por la derecha, el camino más corto; por la izquierda, más largo. Las primeras hormigas que han encontrado el alimento tienen tantas probabilidades de tomar el camino de la izquierda como el de la derecha. Se sabe que las hormigas son prácticamente ciegas y que se comunican mediante las antenas gracias a una sustancia muy olorosa llamada «feromona», de la cual depositan una gotita en el camino para indicar a sus congéneres que las sigan. El olor de las feromonas se desvanece al cabo de un tiempo y, lógicamente, las hormigas prefieren la distancia más corta. Por lo tanto, cuando las hormigas se desplazan a poca distancia, el olor de las feromonas es incluso más intenso que cuando el circuito está más concurrido. Por tanto, las probabilidades de que la hormiga siguiente elija el camino más frecuentado son mayores. Al depositar

su perfume, cada nueva hormiga refuerza, mediante un efecto de feedback positivo de amplificación (o de autocatálisis), la preferencia de un camino sobre otro. Al cabo de cierto tiempo, toda la colonia de hormigas habrá optado por el camino más corto.

¿Por qué es importante para las hormigas elegir el camino más corto? Simplemente porque, de ese modo, ahorrarán energía, una energía que podrá reinvertirse en la limpieza, el mantenimiento y la protección del hormiguero, de las reinas y de los huevos, lo cual contribuye a la supervivencia de la especie en el sentido darwiniano del término.

Pero lo que marca la diferencia es la coordinación colectiva. Ciertas colonias albergan dos tipos de castas de obreras con comportamientos sociales diferentes, aunque posean genes absolutamente idénticos. Lo más asombroso, como en las sociedades de abejas, es que esos comportamientos y el aspecto físico propio de cada casta no están determinados de por vida. Los científicos han demostrado que es posible «reprogramarlas». Para ello, basta con modificar los marcadores químicos que determinan la expresión de ciertos genes. Intervienen en la acetilación de las histonas, ese mecanismo epigenético claramente identificado consistente en modificar químicamente las proteínas asociadas a su ADN. La regulación epigenética explica las diferencias entre castas, concretamente, el hecho de que las hormigas «soldado» posean mandíbulas poderosas que les permiten combatir a sus enemigos y transportar alimentos pesados y voluminosos, o que las hormigas obreras, más pequeñas y numerosas, dediquen su tiempo a la búsqueda de alimento.

El biólogo E. O. Wilson llevó a cabo un experimento muy interesante.¹⁶ Demostró que, al eliminar una parte importante de una casta determinada en una población de hormigas equilibrada (compuesta por obreras o soldados), las hormigas restantes evolucionaban de manera que pudieran compensar dicha disminución: se metamorfoseaban en hormigas pertenecientes a la casta destruida o reducida.¹⁷ De

modo que basta con reducir la población de una casta (obreras, «enfermeras», recolectoras o reinas) para que se recomponga mediante una transformación epigenética.¹⁸

La inteligencia de las plantas

La inteligencia colectiva de las plantas es aún más sorprendente. También ellas desarrollan comportamientos adaptativos vinculados a la epigenética si nos fijamos en experimentos recientes.

Lejos de tratarse de organismos inmóviles e inertes, los vegetales están dotados de una forma de inteligencia, e incluso de una inteligencia colectiva. En su obra *La vida secreta de los árboles*,¹⁹ Peter Wohlleben, ingeniero forestal, nos adentra en el maravilloso mundo de esos seres sociales, de los cuales describe sus misteriosos comportamientos. La narración abusa tal vez de figuras retóricas antropomorfas, pero logra su objetivo: ¡los lectores no volverán jamás a ver los árboles como antes!

Evidentemente, los botánicos y los biólogos no esperaron la publicación de este asombroso best seller para estudiar la inteligencia o la vida social de las plantas. Uno de los pioneros de la neurobiología vegetal (se habla, asimismo, de fisiología vegetal o fitobiología), el botánico italiano Stefano Mancuso, fundador del Laboratorio Internacional de Neurobiología Vegetal, es conocido por sus obras sobre el funcionamiento de los órganos y tejidos vegetales. Ha revelado a una comunidad científica, cuando menos escéptica, que las plantas poseen una forma de memoria: serían capaces de memorizar el estrés (torsión, presión, rotura, caídas, cambio climático...) y adaptarse.²⁰ Por ejemplo, la memoria de la mimosa sensitiva (*Mimosa pudica*) puede durar entre varios días y más de un mes.

Siempre según el equipo de Mancuso, esta variedad de planta estaría igualmente dotada de capacidad de aprendizaje. Así, los fitobiólogos han enseñado a las plantas a per-

manecer abiertas ante un estímulo inofensivo, como, por ejemplo, una caída de más de un metro, prueba a la que las desgraciadas plantas no solo han sobrevivido, sino a la que, al parecer, se han acostumbrado. Tras haber sido lanzadas decenas de veces desde una altura de un metro y medio, las plantas, que cerraban sus hojas ante cada nueva caída, acabaron, después de caer sesenta veces, por dejar de reaccionar; al menos un número significativo de ellas. Según sus torturadores, las plantas habrían interiorizado el hecho de que todas esas caídas no representaban un verdadero peligro.

Los amantes de las plantas seguramente sostendrán que nuestro conocimiento de la psicología de los vegetales es limitado y es posible que las pobres mimosas simplemente no hayan sido capaces de reaccionar. La historia no dice si se encontraban en estado de shock, pero nos enseña que la mayoría de ellas conservaron durante cuarenta días el recuerdo de ese experimento repetitivo. Se trata de una capacidad memorística fascinante y claramente superior a la de los insectos, la cual rara vez supera las veinticuatro horas.

Las plantas serían, asimismo, sensibles al dolor y poseerían múltiples sensores equivalentes al sentido de la vista y el olfato. Habrían incluso desarrollado sistemas de comunicación utilizando moléculas que se transmiten por la atmósfera, un poco en la línea de las redes sociales.

Los investigadores han descubierto también que las raíces de las plantas contienen células muy sensibles comparables a las neuronas y capaces de detectar informaciones específicas de su entorno cercano.²¹ Más sorprendente aún, algunos trabajos demuestran que los vegetales pueden modificar su fisiología o su metabolismo como respuesta a acontecimientos que tienen lugar en su entorno. Por ejemplo, ante agresiones repetidas por parte de herbívoros que devoran sus hojas o sus ramas inferiores, los árboles (concretamente las acacias) emiten señales de alerta que circulan entre ellos. De este modo, una vez avisados, los árboles activan una función que pondrá en marcha algunos de sus genes para produ-

cir toxinas que repelerán a los depredadores. Dicho de otro modo, los estímulos que emanan del entorno provocan la producción de moléculas que regulan la expresión de determinados genes, es decir, los inhiben o los activan. Las hojas de acacia, que unas horas antes eran deliciosas, enferman o incluso envenenan a los antílopes y las jirafas que las agreden. El mensaje es claro: más vale ir a pacer a otro sitio...

El profesor Ian Baldwin, científico estadounidense director del Instituto Max Planck de Ecología Química, en Alemania, y descubridor de la inteligencia de las plantas,²² no duda en describir la «sensibilidad vegetal» que muestran estas capacidades sensoriales y conductuales como «comparable, o incluso superior a la de los animales». Hasta la fecha, los científicos han identificado más de 700 sensores diferentes (luminosos, térmicos, mecánicos, químicos...). Sabemos, por tanto, que las plantas ven. Pueden detectar longitudes de onda (los rayos ultravioletas e infrarrojos de la luz) e intensidades débiles que nosotros somos totalmente incapaces de percibir. Su sentido del tacto es muy superior al nuestro. Sienten el más mínimo roce, el más mínimo movimiento del aire, de insectos, de las ramas o de las raíces. Por otra parte, huelen y oyen. Efectivamente, perciben cientos de señales (temperatura, viento, luz, sol...) procedentes de su entorno inmediato. Y, por último, hablan; al menos, como hemos visto, emiten y detectan señales químicas, concretamente cuando son expuestas a una agresión (los terpenos, en particular, unas moléculas olorosas, hacen entonces las veces de señales de alarma).

La epigenética es la clave de la supervivencia de los vegetales

Los científicos han demostrado que las plantas poseen miles de genes cuya existencia se explica únicamente para producir las proteínas o las señales moleculares necesarias para su

supervivencia o su adaptación, a pesar de carecer de cerebro y de sistema nervioso, al menos en el sentido que tienen en el caso de los animales y los seres humanos. La etología vegetal no ha acabado de explorar ese mundo fascinante, que parece cada vez menos inmóvil y pasivo.

En opinión del biólogo y botánico Francis Hallé, no se puede hablar realmente de «una memoria o un aprendizaje comparables a los nuestros. Una planta a la que solamente riegas de vez en cuando, por ejemplo, se acostumbra a vivir en un entorno seco; lo recuerda. En cambio, si la riegas mucho, el día que dejas de hacerlo se muere. La planta depende, asimismo, de lo que le haya sucedido en épocas pasadas».²³ Esa memoria se activa, por lo general, gracias a la expresión de un gen que ha permanecido inactivo hasta la fecha.

Para otro gran investigador, Lincoln Taiz, profesor emérito de la Universidad de California, «los genes pueden ser modificados químicamente por factores ambientales como el estrés, y dichas modificaciones epigenéticas pueden, en ciertos casos, transmitirse a la siguiente generación. Esa sensibilidad del genoma resulta sorprendente y apenas estamos empezando a explorar el alcance del control epigenético del desarrollo de la planta».²⁴

De hecho, a diferencia de los animales o los seres humanos, los cuales pueden desplazarse para huir de un peligro o de un depredador, la longevidad de las plantas depende exclusivamente de la variabilidad de sus genes y de la epigenética. En realidad, esos genes son mucho más numerosos en los vegetales, especialmente en el caso del arroz, que tiene más de 40.000, mientras que en el ser humano hay menos de 30.000. Sin embargo, a pesar de ese número reducido, los humanos también pueden intervenir en su equilibrio corporal y mantener una buena salud.

Gestionar el cuerpo mediante la epigenética

Gracias a esas investigaciones, hoy en día entendemos mejor los mecanismos moleculares de la epigenética. Ahora, el reto consiste en lograr aplicarlos para mantenernos sanos, o incluso ralentizar el proceso de envejecimiento. Es lo que llamo «gestionar el cuerpo mediante la epigenética». Se trata de que cada uno de nosotros entienda las instrucciones de uso de la epigenética.

Imagina que estás en disposición de tomar el control de tu cuerpo. Posiblemente te inquieten los problemas de salud o un poco de sobrepeso. ¿Quién no ha deseado alguna vez adoptar un estilo de vida más equilibrado, comer mejor, hacer más ejercicio, tener más tiempo libre y pasar más tiempo con sus seres queridos? ¿Cómo motivarse respecto a la duración de esos proyectos? ¿Cómo hacer que los buenos propósitos se prolonguen más que algunas semanas, aunque los beneficios no se aprecien forzosamente de inmediato?

La epigenética es tu mejor aliada. Al ofrecerte la posibilidad de actuar, te convierte en protagonista de tu propia evolución, y abre una nueva vía a la responsabilidad y la libertad de los seres humanos. La idea es que te explique cómo ponerla en práctica en todos los aspectos de tu vida, puesto que tus comportamientos cotidianos influyen en la expresión de tus genes y, como veremos, la epigenética no se limita a la gestión del cuerpo. Unas «instrucciones de uso epigenéticas» nos permitirían a todos cumplir nuestros deseos: evitar las enfermedades, «envejecer jóvenes» gozando de buena salud, y no solamente vivir más años. Ser conscientes de ello nos dará más libertad y, por tanto, nos otorgará una mayor responsabilidad.