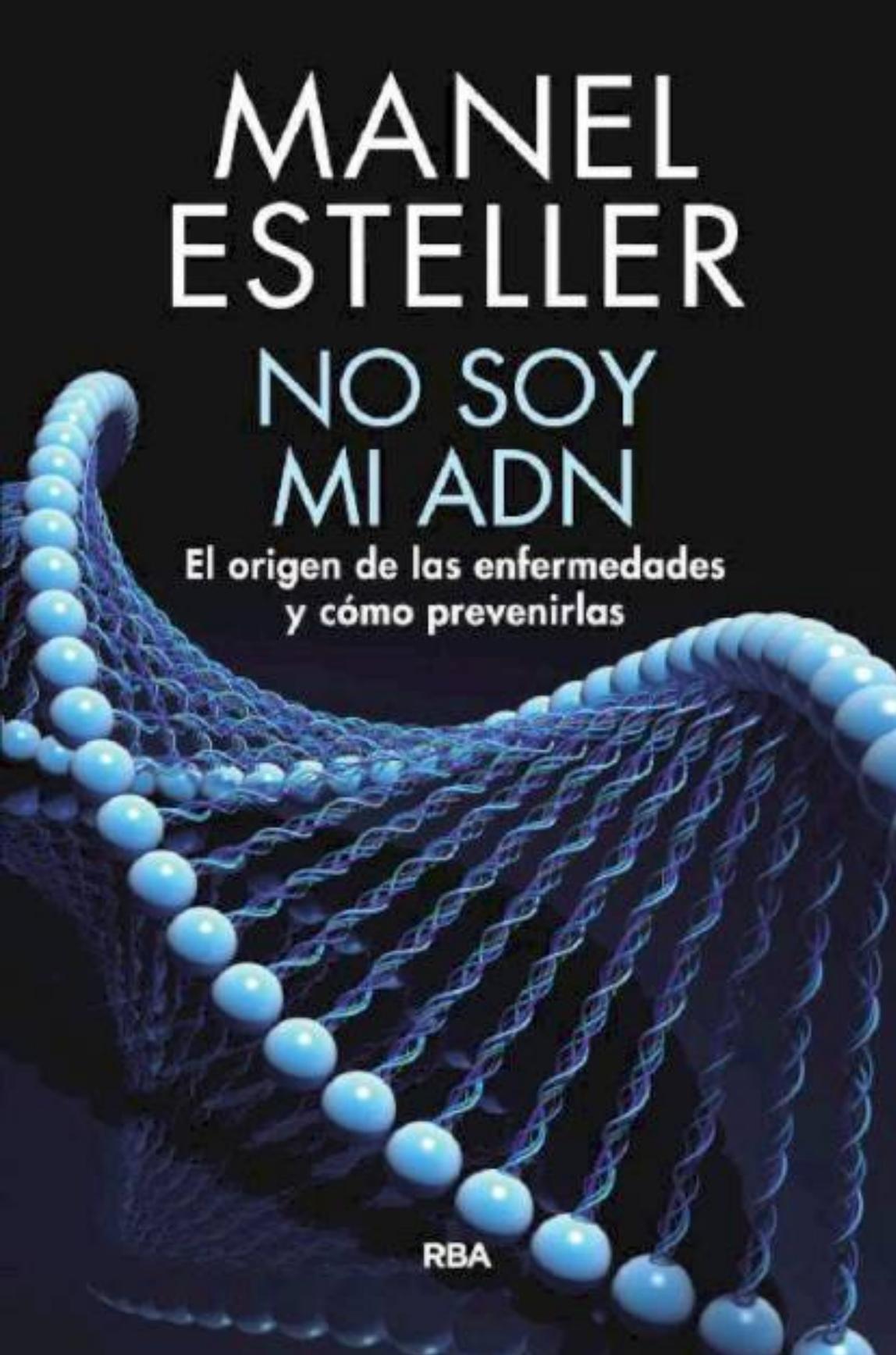


# MANUEL ESTELLER

## NO SOY MI ADN

El origen de las enfermedades  
y cómo prevenirlas

RBA



© Manel Esteller Badosa, 2017.

© de esta edición digital: RBA Libros, S.A., 2017.

Diagonal, 189 - 08018 Barcelona.

[www.rbalibros.com](http://www.rbalibros.com)

REF.: ODBO065

ISBN: 9788490568286

Composición digital: Newcomlab, S.L.L.

Queda rigurosamente prohibida sin autorización por escrito del editor cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, que será sometida a las sanciones establecidas por la ley. Todos los derechos reservados.

## Índice

INTRODUCCIÓN. ¿QUÉ HAY MÁS ALLÁ DE LA GENÉTICA? ¡LA EPIGENÉTICA!

AVISO PARA NAVEGANTES

1. JUAN Y DAVID, DOS GEMELOS NO TAN IDÉNTICOS

2. SUPER BUFFY VUELVE A HOLLYWOOD

3. LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL EXPERIMENTA EN HOLANDA.

4. NO JUZGUES A NADIE POR EL COLOR DE SU PIEL (NI SIQUIERA A UN RATÓN)

5. DE ABEJA OBRERA A REINA SIN PASAR POR LA SACRISTÍA

6. SOBRE LA EVOLUCIÓN Y NUESTROS HERMANOS PRIMATES

7. LA VERDADERA DIFERENCIA ENTRE HOMBRES Y MUJERES NO ES LA QUE PIENSAS

8. ¿QUIÉN HACE CALLAR A LOS PARÁSITOS QUE LLEVAMOS DENTRO?

9. EL AMBIENTE HABLA CON NUESTROS GENES Y A VECES ESTOS ESCUCHAN

10. TODAS LAS ENFERMEDADES HUMANAS TIENEN UN COMPONENTE EPIGENÉTICO

11. EL MICROUNIVERSO EVOLUTIVO DEL CÁNCER

12. FÁRMACOS QUE CAMBIAN LA PROGRAMACIÓN ERRÓNEA DE LOS TUMORES

EPÍLOGO LA EPIGENÉTICA ES UNA CIENCIA JOVEN: ¡LA VERDAD ESTÁ AÚN AHÍ AFUERA!

MANUAL BÁSICO DE EPIGENÉTICA

GLOSARIO

BIBLIOGRAFÍA  
AGRADECIMIENTOS  
NOTAS

## INTRODUCCIÓN

# ¿QUÉ HAY MÁS ALLÁ DE LA GENÉTICA? ¡LA EPIGENÉTICA!

## UNA CIERTA APROXIMACIÓN TERMINOLÓGICA

En los últimos tiempos una nueva rama de la ciencia parece haberse puesto de moda: en todas partes, sobre todo en los medios de comunicación, no deja de citarse a la epigenética. Un momento, ¿epigequé...?

Es normal que el ciudadano de a pie tenga la impresión de que los investigadores nos hemos vuelto un poco más locos de lo que ya de por sí parecemos o, lo que es peor, que constantemente y a propósito estemos inventando nuevas palabrejas con la intención de que nadie nos comprenda. Y es que justo cuando todo el mundo estaba empezando a acostumbrarse a algunos de los términos científicos que solemos usar normalmente, nosotros vamos y nos sacamos otros nuevos de la manga (o, ya puestos, del bolsillo de la bata), mezclando vocablos que por fin comenzaban a resultar un poco familiares con otros más ampulosos, añadiendo prefijos (un *epi-* por aquí, un *macro-* por allá...), o cambiando sufijos y colocando un *-ética* allí donde, no sin esfuerzo, todos nos habíamos habituado a utilizar un *-ómica*.

«Genes», «hélices de ADN», «cromosomas», «evolución», «mutaciones»... La sociedad ha tardado muchos años en

asimilar todas estas palabras que al principio sonaban tan raras y que poco a poco, gracias a la prensa (y, sobre todo, a la televisión, que se ha aficionado a repetirlas tras las noticias más destacadas del día, un poquito antes de la publicidad), al final hemos acabado aprendiendo.

Y precisamente ahora, cuando estos términos empezaban a resultar familiares y cualquiera podía emplear ya con cierta propiedad alguno de ellos, como por ejemplo «genético», o expresiones como «hazle la prueba del ADN» y «seguro que tiene una mutación», investigadores, científicos y médicos se lanzan a inventar otros más difíciles con el único objetivo de hacernos la vida imposible. ¿Qué demonios está ocurriendo? ¿Es que quieren complicarnos la existencia?

Es necesario que nos detengamos un momento para hacernos algunas preguntas importantes. ¿Es este cambio de terminología un simple capricho de los científicos? ¿No tienen ya bastante con sus investigaciones? ¿Por qué la terminología es tan relevante para ellos? Y, si es así, si la terminología es tan importante porque a través de ella quieren hacernos comprender de qué modo sus áreas de investigación y sus avances cambian, crecen, se desarrollan y toman forma, entonces... ¿qué imperceptible matiz diferencia la ya conocida «genética» de la novedosa «epigenética»? ¿Por qué hemos de aprender a diferenciarlas y, sobre todo, cómo puede afectar esta nueva (o al menos relativamente nueva) ciencia a nuestras vidas?

Para responder con precisión a todas estas preguntas, esto es, para poder comprender realmente la importancia y el alcance de la epigenética, y cómo los descubrimientos en esta área pueden beneficiarnos y repercutir en nuestra salud y también en nuestra vida cotidiana, debemos tener

en cuenta diferentes aspectos y valores o, como diría Jack el Destripador, ir por partes.

#### GENÉTICA, EPIGENÉTICA Y ÉTICA

A pesar del desconocimiento mayoritario que siempre ha parecido acompañar a las cuestiones y avances científicos frente a otras materias que han merecido una atención y un interés mayores, sí se puede afirmar que en los últimos tiempos la prensa ha prestado más atención a los últimos descubrimientos y a su impacto en nuestra calidad de vida. En la actualidad es habitual que aparezcan en los periódicos y revistas de información general noticias y reportajes sobre divulgación científica, y que las televisiones emitan, además de los consabidos documentales, programas generalistas que abordan temas científicos y generan debates de interés. Hay que señalar, sin embargo, que desgraciadamente en este tipo de programas muchos de los participantes opinan sin el rigor necesario y con un inequívoco afán sensacionalista, mezclando cuestiones puramente éticas y morales con aspectos científicos que se presentan de una manera sesgada. Esto ocurre con frecuencia cuando estos debates tienen que ver con la genética y, sobre todo, con un asunto tan candente y espinoso como el de la clonación.

Aunque por fortuna esto no siempre es así, sí es verdad que los estudiosos, investigadores y científicos somos conscientes del impacto que los avances y las informaciones sobre genética tienen en la opinión pública, y de las controversias que surgen constantemente en torno a este tema en los medios de comunicación, que en muchos casos realizan

sin demasiada base osadas predicciones fatalistas sobre el futuro que nos espera si determinadas técnicas acaban por permitirse y practicarse. El debate sobre la clonación es uno de los favoritos de los periodistas científicos y, cómo no, un tema recurrente cuando se quieren rellenar unos pocos minutos de televisión o radio dedicados a la ciencia. Y es que la polémica sobre las implicaciones éticas, morales y políticas de la clonación da mucho juego, no se puede negar, y con ella resulta fácil llamar la atención de un público ávido de noticias morbosas.

Pero la clonación no es solo un buen ejemplo de los problemas y los retos que se plantean la ciencia y la tecnología actuales. Aunque se haya tratado de un modo poco riguroso y desde la única perspectiva del fatalismo, lo cierto es que se trata de una materia de gran importancia, ya que la investigación en clonación y las mejoras en las técnicas utilizadas en ella ayudarán a comprender más profundamente algunos aspectos relacionados con los fenómenos de desarrollo de los mamíferos, lo que a su vez tendrá importantes repercusiones en los campos de la medicina y la salud de los humanos.

Por todo lo comentado hasta aquí, a lo largo de este libro intentaremos responder detalladamente a las preguntas que muchas personas se hacen sobre los peligros de la clonación y sobre el hecho de si realmente tiene sentido planteárselas. Asimismo, profundizaremos en sus limitaciones técnicas actuales, no solo porque la solución de las mismas es más necesaria que la toma de cualquier decisión definitiva sobre su conveniencia, sino también porque, de hecho, la mayoría de los interrogantes que se deben resol-

ver antes de poder dar un paso definitivo en este campo tienen que ver con aspectos puramente epigenéticos.

¡Vaya, ya estamos otra vez a vueltas con la epigenética!

#### EPIGENÉTICA Y CÁNCER

Se podría pensar, por su nombre, que la epigenética es una caprichosa variante, otra rama o simplemente una nueva especialidad dentro del vastísimo mundo de la genética; sin embargo, la realidad es bien distinta, pues la epigenética no es una nueva disciplina desarrollada en tiempos recientes, sino que viene definiéndose como tal desde hace más de quince años, si bien ha sido en el último lustro cuando se ha conocido e investigado su relación con el cáncer desarrollado en humanos y, por tanto, cuando ha adquirido relevancia entre la opinión pública y los medios de comunicación. Y es que resulta indudable que el descubrimiento de la conexión del cáncer con los fenómenos epigenéticos constituye un ejemplo perfecto del impacto que puede tener la epigenética en temas de interés general. Profundicemos brevemente en ello.

El componente genético del cáncer es conocido desde hace muchos años y ha sido clave para desarrollar métodos para su diagnóstico y terapia. Asimismo, en los últimos tiempos hemos avanzado en nuestras investigaciones hasta conseguir establecer una relación que vincula al cáncer con alteraciones epigenéticas. En concreto, se ha logrado demostrar que el cáncer está directamente vinculado a los procesos que provocan alteraciones químicas en el ADN, entre los que destaca la metilación.

¡Atención, queridos lectores!: estáis ante un término que utilizaremos con frecuencia en este libro, por lo que tal vez esta sea una ocasión inmejorable para explicarlo brevemente, si bien la descripción de este proceso la desarrollaremos y trataremos más adelante con mayor profundidad. Pero, ahora, una breve definición: la metilación es la modificación epigenética más frecuente, y una modificación epigenética es, a su vez, cualquier modificación del ADN que altere la estructura de un gen sin cambiar su secuencia básica.

Dentro de estas modificaciones, la metilación consiste en un proceso químico (la adición de un grupo metilo a una molécula) capaz de «apagar» la expresión de un gen bueno, lo que, en algunos casos, puede provocar alteraciones de tipo tumoral.<sup>1</sup>

Si bien es preciso resaltar que en sí misma la metilación no es buena o mala, ya que se trata simplemente de un proceso fisiológico, basta con ver la gran cantidad de artículos científicos publicados en los últimos años sobre epigenética y cáncer para comprobar la gran cantidad de investigación invertida en esta disciplina, la cual ha provocado, entre otras consecuencias, que el número de publicaciones sobre cáncer y modificaciones epigenéticas se haya multiplicado en la actualidad por veinte. De hecho, las conexiones entre esta enfermedad y la metilación del ADN han permitido el diseño de nuevos métodos de diagnóstico y de tratamientos terapéuticos, lo que reafirma nuestra afirmación inicial: la gran importancia de la epigenética para la mejora de nuestra calidad de vida y, sobre todo, para la lucha contra un mal tan devastador como el cáncer.

## UNA MULTIDISCIPLINA MÉDICA

Así pues, no resulta descabellado afirmar que la epigenética tiene muchas implicaciones, además de las relacionadas con la medicina, la biología y la biotecnología. Más allá de lo que atañe al ser humano, ha de ser tenida en cuenta también en el desarrollo de terapias génicas y trasplantes en animales y plantas, por lo que resulta importante en biotecnología forestal y ganadería, ya que se ha llegado a la conclusión de que fenómenos como la latencia viral, las enfermedades producidas por priones (como el conocido caso de las «vacas locas» en el Reino Unido) y otras afecciones están directamente asociadas a la epigenética.

Todos estos aspectos, aplicaciones y derivaciones de la epigenética han contribuido de una manera esencial al crecimiento exponencial de la investigación en el marco de esta nueva disciplina; sin embargo, a pesar de su impacto en la biología molecular, la biomedicina y la biotecnología, la epigenética sigue siendo una materia a la que apenas se dedica un espacio mínimo en los libros de texto. Y aunque es cierto que el número de laboratorios especializados en el estudio del fenómeno epigenético ha aumentado en las más prestigiosas instituciones científicas de todo el mundo, es preciso señalar también que la primera conferencia sobre epigenética se celebró en una fecha tan relativamente reciente como 1996, hace solo dos décadas.

Hoy en día, aunque la epigenética sigue siendo una disciplina desconocida para el gran público, resulta innegable que su avance es imparable, no solo porque la inversión en investigación básica y aplicada por parte de instituciones académicas y privadas es un buen ejemplo de su presente

y también de su futuro, sino porque incluso en el mundo empresarial han comenzado a aparecer compañías dedicadas a desarrollar tecnologías relacionadas con aspectos estrictamente epigenéticos.

En algunos casos, el último objetivo de estas corporaciones es la obtención de nuevos fármacos destinados a tratar enfermedades humanas, y aunque en este sentido pueda pensarse que utilizan la biotecnología epigenética con el único objetivo de aumentar su beneficio económico, lo cierto es que muchas veces estas adquisiciones por parte de grandes multinacionales a pequeñas empresas superespecializadas en un producto epigenético (como por ejemplo algunas sustancias que actúan a nivel de las sirtuínas —unas enzimas que modifican las histonas con efecto antienvejecimiento— o las histonas metiltransferasas, que se aplican como fármacos anticáncer) han conllevado inversiones de decenas de millones de euros y, por ende, un mayor apoyo en la investigación.

#### LA GRAN AFIRMACIÓN

Como acabo de explicar, todo lo relativo a la epigenética está ahora mismo de imperiosa actualidad, pero si pensáis que todos los conceptos que estoy exponiendo os resultan un tanto enmarañados, ya podéis prepararos, porque ahora viene la «gran afirmación»: todo eso que conocemos como el ADN normal, las secuencias que originan las típicas proteínas... pues ese material genético únicamente constituye el 10 % de nuestro genoma, nada más que ese pequeño tanto por ciento, solo una décima parte.

¿Qué hace entonces el 90 % restante? Buena pregunta, amigos.

Podríamos decir que el 45 % de nuestro genoma está constituido por restos evolutivos de nuestro pasado como microorganismos, gusanos, peces o pequeños mamíferos, restos que además también están repletos de «invitados no deseados», porque tenemos insertadas en nuestro genoma miles de secuencias de ADN pertenecientes a muchísimos virus que nos han visitado a lo largo de nuestra historia como especie.

«De acuerdo, ¿y qué ocurre con el 45 % restante?», os preguntaréis. Pues bien, buena parte de nuestro material genético produce unas moléculas «extrañas», llamadas ARNs no codificantes, que son parecidas a las que dan lugar a las proteínas, solo que en vez de producir proteínas se encargan de regular a sus precursores. Dentro de la gran familia de moléculas de ARNs no codificantes, los miembros más famosos son los microARNs, pequeñísimas moléculas de entre veinte y veintiún nucleótidos que inhiben o activan a centenares de genes.<sup>2</sup> Ahora la nueva pregunta que inevitablemente se plantea es por qué estamos hablando aquí de estas moléculas. Muy sencillo: porque muchas de las señales epigenéticas son reguladas por estas peculiares estructuras, pero debido a que todavía desconocemos buena parte de sus funciones, por el momento denominamos a estas regiones de nuestro ADN «genoma oscuro».

Nuestro objetivo, lo que realmente nos complacería, es que al terminar esta obra vosotros, nuestros lectores, sintierais que el libro ha arrojado un poco de luz sobre el interesante universo de la epigenética. Para lograrlo, pensamos que el mejor método es la presentación de unas breves pero entretenidas historias (al menos eso esperamos) que os permitan comprender de forma sencilla qué es y para qué sirve la epigenética. Y también que podáis responder a cuestiones como las siguientes: ¿Es la epigenética solo una palabra de moda? ¿Se trata de un tipo de herencia que sigue sus propias reglas para obtener una imagen completa de cómo funcionan los organismos? ¿Cómo y dónde se puede situar la genética con respecto a la epigenética? ¿Es aún la genética la parte dominante en la relación entre ambas disciplinas desde el punto de vista de los científicos e investigadores? ¿De qué forma puede la epigenética contribuir al conocimiento y tratamiento del cáncer? ¿Cuál será el papel de la epigenética en el desarrollo de nuevas terapias?

Sin embargo, para llegar a este punto, antes de seguir avanzando es preciso esbozar algunos conceptos básicos sobre epigenética que se explican en el siguiente capítulo. Nos ayudarán a entender mejor algunas de las cuestiones científicas que abordaremos y que, de lo contrario, podrían resultar de difícil asimilación. Intentaremos explicarnos de la forma más clara y breve posible, pero aun así, en cada capítulo volveremos sobre algunos de conceptos de un modo más gráfico y práctico, no tan teórico y (esa es nuestra intención) más ameno y coloquial.

## AVISO PARA NAVEGANTES

Para nosotros, esta introducción que acabáis de leer viene a ser una especie de preparación necesaria para poder disfrutar del resto del libro, pero para aquellos que os hayáis quedado con ganas de más, hemos elaborado también un capítulo llamado «Manual básico de epigenética» que encontraréis al final del libro, justo después del epílogo, y en el que se desarrollan de manera detallada conceptos como en qué consiste exactamente la metilación, qué es la expresión génica, cuál es la función de las islas CpG o, también, cómo y gracias a qué investigadores la epigenética ha ido avanzando hasta convertirse en la importante disciplina científica que es hoy en día.

A la hora de redactar este libro hemos valorado muy detenidamente dónde debíamos incluir este manual básico y, finalmente, después de muchas vueltas, nos hemos decantado por incluirlo al final, de manera que quienes quieran sumergirse en la vertiente más científica de la epigenética puedan acudir a él para empaparse bien de conceptos y procesos esenciales en su estudio y desarrollo y, por otra parte, aquellos que estén más interesados en su aplicación práctica, es decir, en conocer cómo influye en nuestras vidas a través de casos concretos, de reflexiones sobre noticias de actualidad o, en resumen, desde una perspectiva más general, puedan leer el libro obviando este capítulo o, en todo caso, acudir a él en busca de la precisión y el matiz en un concepto concreto si lo consideran necesario.