



Identidad celular y variaciones poblacionales

El concepto de identidad es muy importante, identidad celular derivada de la epigenética y también identidad nuestra como especie. La epigenética tiene que ver con la identidad de las células, con la identidad como especie, y también con la identidad de cada uno de nosotros, y este es un ejemplo. Estas son chicas gemelas, gemelas monocigóticas, es decir, vienen del mismo cigoto, del mismo huevo, podríamos decir.

Como vienen del mismo cigoto, su ADN es el mismo. Son clones, como Dolly, pero están hechas de manera natural, por azar. Pero no son lo mismo. Sabemos que en los gemelos monocigóticos, uno de ellos puede ser más alto y el otro más bajo, uno puede ser más obeso y otro menos obeso, uno ser más tímido y el otro más extrovertido.

Estas diferencias no están en la secuencia de ADN porque ambos tienen la misma. Tiene que estar en la química, en las modificaciones químicas que añadimos a esta secuencia de ADN. Por ejemplo, esta chica de aquí, su ADN, uno de los genes tiene una secuencia con una alteración química llamada metilación del ADN. El ADN tiene A, C, G, y T, cuatro partes, y la C, en lugar de ser C puede ser metil C: metilcitosina, grupo químico metil y esto provoca, normalmente, el silenciamiento de la secuencia de ADN que hay por debajo.

Pues esta chica, este gen lo tiene metilado y la otra chica, el mismo gen, en la misma secuencia, no lo tiene metilado y eso provoca que una de ellas exprese una proteína y que la otra exprese menos la otra proteína. Esto ya crea una diferencia entre gemelos. Lo interesante aquí es que los gemelos, cuanto menos tiempo de vida compartido tienen, más diferentes son epigenéticamente. Esto indica que, evidentemente, el ambiente es capaz de hablar químicamente con el ADN.

Esto es verdad cuando se está sano, pero también es verdad en caso de enfermedad y aquí tenemos dos gemelas monocigóticas que, ambas, aparte de tener el mismo ADN total (secuencia), también comparten una mutación de este ADN. Comparten una mutación en un gen llamado BRCA1 que confiere un riesgo elevado de sufrir cáncer de mama.

Si heredas de tu padre o de tu madre este gen mutado tienes un riesgo del 70% o el 80% de tener cáncer de mama y de ovario. Esto sucede solo en un 10% de los tumores de mama y ovario. Las dos tienen este gen mutado, por tanto tienen mucho riesgo de tener cáncer de mama y ovario. ¿Pero qué pasa? Que esta chica lo tiene a los cuarenta años y la otra a los setenta. ¿Cómo es posible?

Si el ADN es el mismo, la secuencia de ADN es la misma. Porque el ADN es el mismo pero en la gemela que tendrá el tumor pronto, sus glándulas mamarias ya están cambiando antes. Su epitelio mamario está ganando estos puntos rojos de aquí, cada punto rojo indica un gen que se metila en su ADN de manera errónea, que ya está metilándose, está en el camino de la tumorigénesis y esto puede verse años antes de que ella misma, por ejemplo, duchándose se note un bulto, o se lo encuentre el médico.

Años antes ya se sabe que este epitelio está cambiando, está cambiando hacia la carcinogénesis. Por lo tanto, he aquí una diferencia epigenética que explica lo que llamamos diferencia de penetrancia de la enfermedad. Son gemelas discordantes por una enfermedad. Pero, ¿y todos nosotros? ¿Por qué todos los que estamos en esta sala somos diferentes?

Por muchos motivos: somos diferentes porque tenemos variaciones de población, diferencias poblacionales, llamadas polimorfismos. Los polimorfismos pueden ser de un nucleótido, que cambia entre uno y otro, el número de copias de un gen que cambia.

Pero puede haber diferencias poblacionales a causa de un polimorfismo epigenético, simplemente, una variación epigenética. Este es uno de los primeros estudios que lo demuestra. Estudiamos africanos subsaharianos, caucásicos europeos del norte y la etnia han



de China, y solo mirando el ADN y el epigenoma de su ADN podías decir si aquella muestra pertenecía a un paciente de una población o de otra población.

Había diferencias epigenéticas, evidentemente ninguna de ellas significa que es mejor que la otra. Simplemente es la forma en la que, durante miles de años, cada población humana se ha adaptado al hábitat en el que vivía.

Ahora es diferente porque se viaja mucho más, y evidentemente, cada vez se mezclan más todas estas variaciones, pero vemos aquí las diferencias, es una foto del epigenoma, rojo significa metilado y verde no metilado, que indica que puedes diferenciar a cada población humana.

Las diferencias que hemos visto en la población humana son diferencias que a veces son, podemos decir, totalmente benignas. Por ejemplo, el hecho de que a determinadas personas les guste más el dulce o el amargo, está en parte determinado por mecanismos epigenéticos. Las personas tienen el mismo ADN pero la metilación en un receptor o en otro hace que a una persona le guste más el dulce y a otra el amargo o lo salado, por ejemplo.

Otro ejemplo es el color de la piel. El color de la piel es multidisciplinar, hay muchísimos factores que hacen que seamos más blanquitos o más morenitos, muchos factores, no es solo un gen, son muchísimos, y algunos de ellos son factores epigenéticos.

Pero hay otros factores que determinan también el riesgo de sufrir enfermedades, Por ejemplo, hay poblaciones humanas que son mucho más susceptibles de desarrollar diabetes que otras.

Imaginad, por ejemplo, la población de Asia, una población que no ha vivido grandes ingestas de azúcar y ahora está ingiriendo mucho azúcar. Su ADN no está preparado para recibir tanto azúcar y ahora hay una epidemia muy importante de diabetes.

El Parkinson también tiene diferencias poblacionales epigenética, y también las infecciones. Esto explica por qué nosotros, cuando vamos a un país en el que no hemos estado nunca, rápidamente nos ponemos enfermos. Enfermamos, tenemos fiebre, tenemos una diarrea rápidamente.

¿Por qué? Pues porque nuestras células no están adaptadas para convivir con determinados microorganismos. No se han adaptado, la adaptación es, primero, una adaptación epigenética.

La genética viene después y se pasa a las siguientes generaciones, primero hay una adaptación epigenética, que es lo que nos permite adaptarnos. Igualmente, cuando una persona de otro país viene, a Barcelona, también enferma rápidamente, así que no es una cosa exclusiva. Cada persona desarrolla una tolerancia epigenética a vivir en ambientes con determinados microorganismos.