

22/08/2016

A Edipo le gusta esto

TXT EZEQUIEL CALVO ROITBERG IMG MARO MARGULIS

¿Puede el ambiente dejar marcas en nuestro ADN? ¿Qué es la epigenética?

Soy judío. No digo judío nivel 'Woody Allen leyendo la Torah en Once con un latke en la boca', pero sí lo suficiente para haber recogido en la repartija genética el mayor poder de mis ancestros: tener el visto bueno de los políticamente correctos para hacer chistes de judíos. Esto despertó un montón de cosas en mí, en especial hambre, pero también la obsesión por buscar chistes sobre estereotipos y otros temas sensibles que ponen incómodo al que los escucha pero no a mí. Así, cosecho la ventaja de pertenecer a una minoría para oír el famoso *'sí, el chiste es medio fuerte, pero él puede'*.

Ojo, no sostengo que sólo yo puedo hacer esos chistes, básicamente porque adoro el humor y (particularmente) los chistes que ridiculizan sin malicia características particulares de grupos humanos, como podrían ser los dentistas o los adoradores de bebés robots unicornios, con la salvedad de que me da paja estudiar odontología o unirme a otra religión que adora androides equinos, así que laburo sobre lo que tengo. Todo esto, encima, con el bonus del morbo que me genere incomodar a los políticamente correctos. Aunque me sienta un poco culpable de hacer un chiste sobre gente políticamente correcta sin pertenecer a ese grupo.

Qué confuso y **autorreferencial** se puso todo.

En el siglo XIX, Wirchow propuso la Teoría Celular, resumiéndola en *'omni celula ex celula'*, o 'toda célula viene de una célula'. Yo voy a basarme en una ligera modificación de esa misma idea que denomino la Teoría Ortodoxa Hebraica Pilar: *'todo judío viene de una judía'*. Para sorpresa de nadie, yo vengo de una madre judía. Una re, re, re madre judía.

Completita, con aire, con airbags, con un montón de comida, abrigos hasta para las partes del cuerpo que tenías cuando naciste pero te cortó un flaco de gorrito simpático, la pregunta *'¿es judía?'*, cuando le hablo de una flaca, la constante curiosidad respecto de cuándo la voy a invitar a la cena de shabat, TODO. Incluyendo mis ganas de **entender si la exposición a esa ola descontrolada de amor pudo haberme afectado.**



chachacha (Madre judia 1)
Gabriel CHACHACHA





Watch on

Basado en una mamá real

El tema es que, a medida que preguntás, te das cuenta de que madres judías hay en todos lados, incluyendo un gran número de madres no judías que lo son. O algo así. Y la pregunta termina siendo sobre cuidados maternales: ¿qué onda el amor descontrolado de mamá? Además de hacerte pasar los momentos más incómodos de tu vida adolescente cuando estás con tus amigos, ¿tiene algún resultado copado? Y obvio, como somos re científicos re biólogos re queremos evidencia para todo, tiré de ese piolín para ver a dónde me llevaba.

Como por alguna razón cuando propuse hacer un experimento con humanos no se coparon (este lo dejo implícito porque es re fuerte, pero se lo imaginan), terminé yendo a la bibliografía y me encontré algo mucho menos interesante: experimentos en ratones. En estos primos lejanísimos, existen varios tipos de madre, algunas que cuidan a sus crías ratoncitos un montón y otras que no les dan mucha bola. Ahí viene la pregunta obvia ***'¿hay diferencia entre los ratones hijos de madre pendiente y los otros?'*** Bueno, parece que mucha: **los que son cuidados muy cariñosamente** (palabra un poco rara para definir madres ratonas, porque no tengo claro cuánto aplica la idea de 'cariño') **por sus madres responden muy bien ante situaciones de estrés**. Del lado de enfrente, aquellos a los que las madres les dicen 'pibe, estoy viendo la novela, no jodas' se estresan por cualquier cosa (como que Facundo Arana tarde 134 capítulos en darle a Natalia Oreiro).

Acá uno podría pensar 'claro, no hay sorpresa, la madre ortiba hereda ortibez y la piola hereda piolicidad, y ya, como toda herencia', pero las cosas se ponen divertidas cuando investigás qué está pasando dentro de las células con los elementos que determinan la respuesta al estrés. Más específicamente, el receptor de glucocorticoides, una súper estrella del estrés junto al tránsito del microcentro un viernes a las 6pm. Acá no había mucha vuelta para lo esperable: tenía que haber diferencia en las cosas que determinaban la reacción al estrés, es decir, que los receptores estos de los que ya no te acordás el nombre tenían que ser diferentes en los ratones con respuestas distintas al estrés. Y esa información había que ir a buscarla al ADN.

Ahí vino la sorpresa: **ambos grupos (las madres y crías piola y los desapegados) no presentaban diferencias a nivel de su ADN.** O sea que la

información para la producción de los receptores de glucocorticoides estaba en todos por igual. Acá viene el 'pero' divertido.

PEEEEEEERO, **lo que no estaba igual era el receptor en sí: la proteína**, lo que se genera a partir de esa información que está en el ADN. Había algún tipo de factor que hacía que, aún teniendo la misma información genética, unos la expresaran (es decir, la usaban para armar proteínas receptoras de glucocorticoides) mientras que los otros, no. **Los ratones hijos de madres cariñosas tenían mayor expresión del receptor de glucocorticoides que los de madres miradoras de novelas**, y eso genera que su reacción ante el estrés sea más tranca.

Momento de escarbar y entender cuál era la diferencia entre estos **dos bichos con igual información pero muy diferente manifestación de esa información**, tanto en forma de cantidad de receptor como en forma de conducta. Porque **resulta que la conducta no viene de un halo mágico invisible que nos recubre, sino que viene recontra influenciada por JUSTAMENTE esos dos factores: la info que tenemos de fábrica y el ambiente que repercute de alguna manera en esa información.**

El ADN, donde están (casi) todos los genes que tenemos, incluido el que nos importa, tiene una estructura increíble. Es una molécula gigante pero está comprimida, en algunos lugares un poco más que en otros, lo que hace que siendo muy grande ocupe muy poquito espacio. Estirado, mide 2m (aunque nunca se ponen de acuerdo con esto), pero está dentro de un núcleo de 10μm, esto es como meter algo de 44000m en una pelota de fútbol. Resulta que puede sufrir algunos cambios *epigenéticos*, que se llaman así porque **no modifican la identidad de un gen, pero sí pueden afectar su estado**. No sé al resto pero a mí estas cosas de la biología molecular me vuelven loco, porque quiere decir que, aún teniendo EXACTAMENTE la misma información en una secuencia de ADN, las cosas pueden funcionar dramáticamente distinto.

El ADN no es solamente una secuencia bonita con instrucciones, además tiene ese grado de empaquetamiento que lo hace ocupar muy poco espacio siendo una molécula larguísima, y esto también repercute en la forma en la que se accede a la información. **Mismo ADN, info más o menos disponible.** Misma cadena, más o

menos empaquetada. Este empaquetamiento se debe a modificaciones que NO son de la secuencia en sí, o sea que no se cambia una parte de ésta (esas cositas que viste alguna vez y eran A, T, G o C) pero sí otras partes de la molécula, y consiste en **agregarle pequeñas marquitas químicas a la estructura**. Por un lado, las **metilaciones**, que hacen que esa estructura se cierre aún más, por el otro **acetilaciones**, que hacen que se abra un poco (esto es MUY general, al punto que, si lo dijéramos estrictamente, las metilaciones hacen de todo, pero eso lo dejamos para la nota de 'las metilaciones hacen de todo en el marco de la epigenética' y tomamos esto como una idea general sobre acceso y no acceso al ADN). Es medio loco, pero es pensar que **esa cadena tiene información en varios niveles**, una es a nivel de secuencia (información **genética**) y la otra, a nivel de qué tan disponible está la información (por eso es le decimos *epigenética*, donde 'epi' que viene del griego 'por encima' y me hace querer denominar al pancho con lluvia de papas como 'pancho con epipapitas', principalmente porque suena simpático).

Pausa para comer.

Obvio que era el momento de volver a ver ratonas y crías y curiosearles la epigenética. Diría que 'lo que pasó a continuación te sorprenderá', pero esperemos que no. Esperemos que para esta altura todos más o menos veamos venir que **los investigadores esperaban encontrar el gen del receptor de glucocorticoides con marquitas de metilación en los hijos de las madres desapegadas, pero no en los hijos de madres amorosas**. Bueno, acá pasa algo que es inesperado a veces en ciencia: las cosas dan perfecto. Las crías de madres ortibas tienen metilado el gen del receptor, mientras que los de madres cariñosas, no. Aguante Darwin, Mendel, Dobzhansky y el Diego. Pero todavía puede ponerse más interesante.

Imagino que mi madre, como la de muchos científicos en potencia, pensaba en cambiarme con el bebé de otra madre cada vez que la atormentaba con preguntas sobre mil cosas de las que ella no tenía mucha respuesta. Eso se hizo (SUSPENSO) pero con ratones y jaulas (BUUUUU). **Agarraron a los hijos recién nacidos de madres que sabían que eran poco cariñosas y los pusieron bajo la tutoría de madres re cariñosas**. El resultado fue una fiesta. Los ratones de madres poco cariñosas pero criados por madres cariñosas tenían las mismas respuestas al estrés

que los hijos de madres cariñosas. Mejor aún, esas metilaciones que uno esperaría ver si se heredaran directamente, o sea que tus papis te las pasen, y no por acción del entorno (o sea por ser agregadas epigenéticamente durante el desarrollo), no estaban presentes. O sea que **el ambiente había hecho un cambio en la forma en la que la información genética se expresa.**

BOOM.

Por si alguien no lo tiene recontra en mente, esto pega directamente en una de las mejores discusiones de todos los tiempos: Caruso Lombardi vs Fabián García. Naaa, joda: Lamarck vs Darwin. **Lamarck** fue uno de los primeros en meter el pie en el agua de la evolución. **Pensaba que los caracteres que se heredaban eran aquellos que se adquirían durante la vida** (o sea que en un organismo se producían e incorporaban cambios heredables, como si tu hijo ya naciera sin prepucio porque vos no lo tenés, un delirio y un mal negocio para los rabinos). Del otro lado estaba **Darwin**, con la idea de que **uno ya nace con características, el ambiente selecciona sobre ellas, y ya**. Nacés como sos, heredás como sos, te morís como sos, igual te queremos. Obvio que Darwin es nuestro Batman y que tiene recontra razón en básicamente casi todo, pero qué lindo abrazo para Lamarck descubrir que el ambiente sí puede cambiarnos profundamente, y hasta dejar su marca en el ADN (aunque no sea una marca heredable*). Aclaro que no debe ser un lindo abrazo para Lamarck, ya que ahora es básicamente un par de huesos tirados.

Ok, mucha información pero todavía no queda claro cómo funciona esto. Los genes son regulados por un montón de cosas, una de ellas son los **factores de transcripción**, que son unas proteínas que se pegan a lugares específicos del ADN e incentivan que los genes se expresen. Ahí vuelven las metilaciones, las acetilaciones y la idea recontra importante de que **el ADN no es una tira limpita y regular de información sino una molécula que tiene tres dimensiones y se enrolla desquiciadamente en el espacio**. La metilación, al provocar que la estructura del ADN se cierre sobre sí misma, impide que los factores de trascripción puedan interactuar con el lugar con el que podrían. Esto es básicamente como cuando querés ir a hablar con una flaca pero están sus 10 amigas

rodeándola, nunca te vas a poder poner al lado de ella (para la metáfora es mejor 'sobre' ella, pero todo lo que sea 'sobre' depende más de ella y de mí que del entorno).

Los ratones que durante su primera semana de vida no habían recibido cariño por parte de sus madres tenían esas marquitas de metilación, por lo que los factores de transcripción no podían pegarse donde debían. Esto significa que no aumentaban la expresión del receptor de glucocorticoides, o sea que tenían menos, lo que terminaba en que su respuesta al estrés fuera bastante mala. Los ratones que sí habían recibido cariño, no sólo no tenían las zonas metiladas sino que encima tenían marcas de acetilación. Esto quiere decir que, al contrario de los hijos de madres ortibas, la estructura del ADN estaba abierta y accesible en la zona del receptor, permitiendo el pegado de los factores y una mayor expresión del receptor de glucocorticoides. Resulta que, por lo menos para la regulación del estrés, dependemos más de la madre que te crío que de la que te parió. Pero todavía hay más: esta jodita de las modificaciones epigenéticas pasa **todo** el tiempo, en un montón de organismos, cosa fantástica porque nos da flexibilidad ante el ambiente.

Así, **lo genético que nos tocó en suerte** (y padres) **puede ser modulado por el ambiente gracias a modificaciones sobre el ADN, y es lo epigenético lo que guarda esa marca**. Algo así como mapear los mecanismos bioquímicos que subyacen al *'uno es uno y sus circunstancias'* y entender que mi vieja, además de heredarme una pila de genes, me cuidó tanto que me hizo una bufanda de acetilaciones. Una que todavía llevo y que probablemente me ayude a manejar la ansiedad que me genera mostrarle un texto sobre epigenética donde me río de nosotros y de nuestra relación, que no es poco.

No quiero dejar de mencionar que a veces (y la verdad es que no sabemos muy bien cómo, pero sí que es más excepción que regla) las marcas inclusive **pueden llegar a heredarse a lo largo de las generaciones. Por ejemplo, hay ratones que durante su vida asocian olores a peligros y su ADN sufre marcaciones. Luego se reproducen y las heredan a sus hijos pero también A SUS NIETOS. O sea que las marcas epigenéticas*

pueden (bajo circunstancias muy particulares) llegar a ser, de alguna manera, heredables. De todos modos, cualquier generalización sobre este punto es peligrosa porque la verdad es que medio acá es donde llegamos a la frontera de la ignorancia. Chicos, frontera. Frontera, chicos.



Referencias

Weaver, Ian C G et al. (2004) Epigenetic Programming by Maternal Behavior. Nature Neuroscience

elgatoylacaja.com/a-edipo-le-gusta-esto

Sumate en
eglc.ar/bancar