

Epigenética 2.0: las múltiples caras del genoma

Marcelo Rubinstein

*Doctor en Ciencias Químicas, Universidad de Buenos Aires
Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires
E-mail: mrubins@dna.uba.ar*

Resumen

La epigenética es la rama de la genética que estudia las relaciones dinámicas entre genotipos estables y fenotipos variables. Para ello intenta descubrir mecanismos moleculares que expliquen cómo diferentes nutrientes y hormonas, cambios ambientales y experiencias emocionales, sociales y cognitivas modifican la expresión de genes y de conductas, incluso de forma permanente. La Psiquiatría observó tempranamente que enfermedades con fuerte base genética como la esquizofrenia muestran una concordancia entre gemelos cercana al 50%, evidenciando la importancia de la carga genética, así como la existencia de variables ambientales que estimulan o reprimen desarrollos fenotípicos. El interés por la epigenética cobró fuerza en los últimos años producto de descubrimientos fundamentales en el campo de la genética molecular y conductual, aunque dentro de esta trama aún conviven saberes comprobados con expectativas ficcionales y conceptos equivocados. ¿Es posible acaso que variantes epigenéticas incidan sobre temperamentos y conductas humanas? ¿Será que el abuso y el maltrato infantil dejan marcas epigenéticas duraderas en el ADN de las víctimas? ¿Tendrán los estados bipolares un correlato en estados epigenéticos diferentes? Estudiar estos temas es complicado, pero experimentos en animales sugieren que estas conjeturas son atendibles, si bien aún es grande la distancia entre hipótesis y evidencias comprobadas científicamente.

Palabras clave: Epigenética - Cromatina - Metilación - Acetilación - Genética conductual

EPIGENETICS 2.0: THE MULTIPLE FACES OF THE GENOME

Abstract

Epigenetics is the branch of genetics that studies the dynamic relationship between stable genotypes and varying phenotypes. To this end, epigenetics aims to discover the molecular mechanisms that explain how different nutrients and hormones, environmental changes, and emotional, social and cognitive experiences modify gene expression and behaviors, even permanently so. Psychiatry has learned that diseases with strong genetic predisposition, such as schizophrenia, show a concordance of around 50% between monozygotic twins, thus evidencing the importance of the genetic background and the presence of environmental variables that stimulate or block phenotypic development. The interest in epigenetics has increased during the last few years due to fundamental discoveries made in molecular and behavioral genetics, although within this framework factual knowledge coexists with fictional expectations and wrong concepts. Is it possible that epigenetic variants modify temperament and human behavior? May abused or neglected children develop long-lasting epigenetic marks in their DNA? May bipolar states correlate with different epigenetic signatures? Studying these subjects is not an easy task, but experiments performed in lab animals suggest that these conjectures are reasonable, although there is still a long distance between hypotheses and scientifically proven facts.

Keywords: Epigenetics - Chromatin - Methylation - Acetylation - Behavioral genetics

La oruga avanza en zigzag por el borde de la rama mientras termina de comer una hojita que desaparece lentamente por su boca. Es el último bocado de un largo y abundante desayuno. El último antes de comenzar un viaje en el cual ya no habrá más nada para comer. Está tan gorda que dar un paso le cuesta una enormidad. Entonces se queda tiesa, inmóvil, y comienza a cubrir su cuerpo con una seda espesa que me impide distinguir su contorno. Dentro de ese biombo de seda se esconde una de las transformaciones más asombrosas del reino animal. Como en un juego de cajas chinas, la oruga se convierte en crisálida. La miro desde varios lados y no distingo ningún movimiento. Parece estar dormida, o muerta. Sin embargo, por dentro, el programa genético sigue su curso sin pausa reservando lo más hermoso para el final. Sin desviarse un semitono de una partitura perfecta, la metamorfosis alcanza su *allegro vivace* final haciendo vibrar con fuerza la crisálida hasta agrietar su andamio de seda dejando aparecer las alas jóvenes y brillantes de una mariposa que inicia su vuelo en libertad. Oruga, crisálida y mariposa. Tres interpretaciones distintas de una misma partitura, del mismo repertorio genético, del mismo genoma. ¿Es arte? ¿Es magia? Nada de eso. Es la epigenética en acción: un conjunto de mecanismos moleculares que regulan la funcionalidad del genoma modificando fenotipos sin alterar la secuencia primaria del ADN, el genotipo.

Los genomas de dos gemelos monocigóticos son idénticos debido a que ambos hermanos son producto de la división temprana de un embrión único. Hasta qué punto esa identidad genética condiciona el devenir de vidas idénticas es casi lo mismo que preguntarnos hasta qué punto el genoma de cada uno de nosotros determina nuestro destino. La teoría de la relatividad especial presentada por Albert Einstein en 1905 tuvo una derivación curiosa que alcanzó popularidad incluso en quienes nunca llegaron a comprenderla; la historia de dos hermanos gemelos de 35 años que se despiden cuando uno de ellos inicia un viaje espacial durante 40 años a velocidades cercanas a la de la luz. Al regresar a nuestro planeta grande es la sorpresa del gemelo viajero al ver a su hermano tan avejentado, pero mucho mayor es la sorpresa de éste al ver que su hermano está prácticamente igual a cuando partió en su cohete. Pero no hacen falta sistemas referenciales acelerados para observar variaciones fenotípicas entre dos gemelos con genotipos idénticos. Experiencias individuales distintivas van moldeando personalidades únicas diferenciables que son más marcadas entre gemelos entregados en adopción al nacer que entre pares de gemelos criados en el mismo entorno familiar. La psiquiatría aprendió hace tiempo que enfermedades con fuerte base genética como la esquizofrenia muestran una concordancia entre gemelos de alrededor del 50 % evidenciando que la carga genética juega un papel fundamental pero que también existen variables ambientales que estimulan o reprimen posibles desarrollos fenotípicos. La epigenética apunta a comprender las relaciones dinámicas que existen entre genotipos estables y fenotipos variables.

Para ello se propone descubrir los mecanismos moleculares que revelan los múltiples rostros del genoma y analizar cómo diferentes nutrientes y hormonas; experiencias emocionales, sociales y cognitivas; y cambios ambientales y meteorológicos pueden modificar caracteres, incluso de forma permanente, remitiendo a la frase de J.P. Sartre *cada hombre es lo que hace con lo que hicieron de él*. También Freud reflexionó sobre las relaciones que existen entre lo innato, las experiencias infantiles y las perturbaciones de la vida adulta a través las Series Complementarias que sirven como punto de partida para explicar el origen de la neurosis. Hoy entendemos cómo se escribe la partitura genómica con la que llegamos al mundo. Lo que nos gustaría entender es cómo dentro de las innumerables interpretaciones posibles terminamos escuchando la versión que nos tiene acostumbrados y de qué manera y hasta qué punto es posible modificarla. Escribo estas líneas en tiempos de los Juegos Olímpicos de Río 2016 y surge una vez más la misma pregunta que hace 4 años. ¿El atleta nace o se hace? La respuesta científica es obvia pero cada entrenador dice algo diferente cuando los periodistas le preguntan por su discípulo revelando que aún no está claro el tema, incluso para quienes viven de eso.

El interés por la epigenética aparece de manera fragmentada en la historia del pensamiento científico pero en los últimos años cobró una presencia vital propia, producto de una serie de descubrimientos concatenados en el campo de la biología y la genética molecular así como el desarrollo de tecnologías genómicas, potentes algoritmos bioinformáticos, anticuerpos con altos niveles de selectividad y sensibilidad, y ratones con modificaciones genéticas complejas e innovadoras. La epigenética llegó para quedarse dibujando tras su paso una estela donde conviven saberes comprobados y reproducibles con expectativas puramente ficcionales y conceptos esencialmente equivocados. Por eso resulta saludable hacer un alto en el camino para conocer qué sabemos hoy sobre el paisaje epigenético que anticipó C. Waddington en 1957 (1), cuáles son sus bases moleculares y bioquímicas, cómo operan durante el desarrollo embrionario y la diferenciación celular, cómo modifican el funcionamiento de sistemas fisiológicos, circuitos neuronales y conductas complejas, y cómo cuando estos mecanismos regulatorios fallan aparecen disfunciones y enfermedades de base epigenética. Es importante tener en cuenta que si bien existe una variada gama de modificaciones epigenéticas que permiten convertir la información rígida del genoma de un individuo en un prisma de infinitas opciones fenotípicas, estas no dejan de tener un alcance limitado. Cada uno de nuestros hijos tendrá infinitas posibilidades fenotípicas asociadas a infinitos epigenomas posibles pero que se despliegan, a su vez, dentro de un rango estrecho que delimita su propio genoma. Como el conjunto de números pares, es infinito en sus posibilidades pero infinitamente menor a sus imposibilidades, ya que no admite impares, racionales, reales, ni números imaginarios.

Un poco acerca del genoma humano en acción

Los 23 pares de cromosomas que componen el genoma humano contienen 6 mil millones de pares de bases complementarias (A-T y C-G) que albergan unos 20-25 mil genes codificantes de proteínas, otros varios miles de genes que codifican moléculas de ARN de funciones muy variadas dentro de la maquinaria celular y unas 200-400 mil secuencias regulatorias de ADN que controlan los programas genéticos de desarrollo y las funciones de cada tipo celular a través de variadas interacciones epigenéticas. El conjunto de todos estos elementos funcionales apenas alcanza el 5% del genoma mientras que el resto, conocido comúnmente como ADN basura (*junk DNA*), está compuesto por fragmentos derivados de elementos móviles que representan casi el 50% del genoma y por secuencias repetitivas de escaso valor funcional aparente. Los elementos móviles, transposones y retrotransposones, son secuencias incorporadas originalmente a los genomas de mamíferos a partir de infecciones virales muy antiguas que hoy residen como parásitos inmovilizados mediante mecanismos de inactivación epigenética. Nuestros genomas utilizan varias armas epigenéticas para mantener silenciados a los transposones y retrotransposones y si estas inactivaciones fallaran, las células entrarían en un descontrol transcripcional terminal. Pero los elementos móviles no son los únicos que necesitan ser inactivados para que las células funcionen correctamente. También debe ser inactivada buena parte de nuestros genes codificantes de proteínas. ¿Pero cómo? ¿Acaso no los necesitamos?

Epigenética y diferenciación celular

Un humano adulto tiene unos 30 billones de células (3.10^{13}) agrupadas en unos 400-500 tipos celulares distintos que, en su conjunto, forman sus órganos y sistemas. Las células de un mismo individuo tienen un genoma idéntico. Sin embargo, cada tipo celular se especializa en utilizar un conjunto limitado y distintivo de genes para desarrollar sus funciones específicas. Un hepatocito, por ejemplo, expresa genes que codifican enzimas que procesan todo tipo de moléculas mientras que un fotorreceptor de la retina expresa genes de opsinas sensibles a la luz. Una neurona del sistema extrapiramidal, en cambio, expresa genes de receptores de dopamina, de enzimas que participan de la biosíntesis de GABA y de proteínas presentes en vesículas de liberación sináptica. Como si fueran libros de una biblioteca de unos 20-25 mil volúmenes, los genes con instrucciones para armar proteínas funcionalmente relevantes en un tipo celular deben estar accesibles para ser leídos a demanda, mientras que los que codifican para proteínas inútiles en esas células están en estanterías selladas, inactivados por mecanismos epigenéticos que impiden ser consultados. Así, sólo las células de la línea eritroide expresan las cadenas de hemoglobina, sólo los melanocitos activan genes que participan de la síntesis de melanina y sólo las células epiteliales del aparato olfatorio expresan genes que codifican receptores de odorantes. Hay tipos celu-

lares que activan la lectura de genes especiales en entornos ambientales particulares, como las células epiteliales de la glándula mamaria que expresan genes de proteínas lácteas sólo después del parto o los linfocitos que expresan genes de inmunidad sólo durante procesos infecciosos. Este extenso y minucioso proceso de diferenciación celular desde una célula inicial -la cigota- hasta un organismo adulto con cientos de tipos celulares especializados en funciones tan variadas es realmente formidable y recién ahora los científicos empezamos a entender, en términos generales y algunos particulares, cómo funciona. La biología necesitó cien años más que la física para comprender las leyes fundamentales que gobiernan su universo de acción, a pesar de que los tamaños, los tiempos y las distancias son los de un mundo más tangible y cercano a nuestra realidad cotidiana.

La represión consciente del genoma

Los mecanismos moleculares que controlan el destino de cada tipo celular y determinan la secuencia espacio-temporal del desarrollo embrionario son maravillosos. Poco antes de implantarse en el útero, el ADN presente en el centenar de células que ensamblan el embrión temprano sufre un proceso generalizado de inactivación. Los 20-25 mil libros que durante los primeros días post-fertilización estuvieron abiertos quedan ahora bloqueados, inaccesibles. Es día de inventario en la biblioteca genómica y ningún libro está disponible al público. La inactivación se logra mediante una simple reacción química llamada metilación que etiqueta las citocinas seguidas de una guanina (C-G) promoviendo un grado mayor de compactación del ADN que sella los libros -genes- dentro de cada estante -cromosoma-. Para poder sacarlos, abrirlos y leerlos tendrán que actuar otros mecanismos epigenéticos más delicados y complejos de los que nos ocuparemos más adelante. Así, las modificaciones epigenéticas alteran el funcionamiento de los genes manteniendo intacta la secuencia original del genoma.

Las citosinas metiladas atraen complejos multiproteicos que estabilizan la compactación del ADN fortaleciendo la inactivación génica. Una de estas proteínas es MeCP2 (Methyl Cytosine binding Protein 2) cuya deficiencia produce una enfermedad invalidante diagnosticada erróneamente durante décadas dentro del espectro autista, el síndrome de Rett (2). Si bien esta enfermedad es de base genética (el gen MeCP2 presenta mutaciones), los fenotipos observados se deben a una pobre inactivación de genes, sobre todo en el cerebro, que producen retardo mental y déficits motores (3). Uno de los padres de la epigenética molecular moderna, el científico británico Adrian Bird, aportó un experimento ingenioso de resultados sorprendentes. Mediante técnicas de ingeniería genética reprodujo el déficit funcional de MeCP2 en ratones de laboratorio que desarrollaron un cuadro fenotípico compatible con el síndrome de Rett (4). Pero el modelo animal generado por A. Bird tenía la posibilidad de revertir la deficiencia genética de MeCP2 a partir del restablecimiento funcional del gen. Así, ratones que crecieron con serias complicaciones motoras, neurológi-

cas y cognitivas revirtieron buena parte del fenotipo enfermo al recuperar la expresión de MeCP2, indicando que enfermedades invalidantes de base epigenética podrían rescatarse, al menos parcialmente (4).

El perfil único de metilación genómica presente en cada tipo celular es crítico para el desarrollo normal de sus funciones específicas. Comienza a entenderse, entonces, por qué existen genes inactivados en hepatocitos pero que son funcionales en neuronas, y viceversa. Pero la metilación selectiva de genes no sólo indica la partitura que cada célula ejecutará en la sinfonía vital del organismo. También puede determinar el papel que un animal jugará en su entorno social. Una abeja reina pone miles de huevos genéticamente idénticos que son alimentados por las abejas obreras con jalea real durante 3 días seguidos. Al cuarto día sólo unas pocas larvas continúan recibiendo ese alimento especial mientras que la enorme mayoría de sus hermanas gemelas pasa a ser alimentada con miel. Las primeras desarrollarán ovarios y completarán su desarrollo hasta convertirse en las futuras reinas de la colmena, mientras que las futuras obreras nunca tendrán ovarios y desarrollarán aptitudes para encontrar néctar en las flores del vecindario, transmitir información a otros obreras mediante una danza voladora y alimentar a las larvas y a la propia reina. El proyecto genoma de la abeja melífera completado en 2006 mostró que reinas y obreras son genéticamente idénticas y que establecen sus características distintivas debido a metilaciones asimétricas (5). Las reinas tienen menores niveles de metilación en su genoma que las obreras y esto podría deberse a la presencia de inhibidores de la metilasa Dnmt3 en su dieta especial. Para explorar esta posibilidad, el grupo dirigido por el científico R. Maleszka de la Universidad Nacional Australiana inyectó inhibidores de *Dnmt3* en larvas alimentadas con miel y observó que mayoritariamente se desarrollaron como abejas reinas con ovarios funcionales como si las hubieran alimentado con jalea real (6). Este experimento simple y contundente demostró que, efectivamente, reinas y obreras se diferencian por la ejecución de distintos programas de control epigenéticos inducido por dietas diferentes.

En las distintas clases de animales vertebrados también existen estructuras sociales definidas por rangos jerárquicos dinámicos de dominancia y sometimiento que determinan, como en las abejas, qué individuos tendrán más chances reproductivas. Y una vez más la metilación del genoma en el centro de la escena. Hay peces en donde el macho dominante alcanza un desarrollo completo de su sistema neuroendocrino reproductor al tiempo que adquiere una coloración sobresaliente que atrae a las hembras, mientras que los otros machos del grupo son subfértils y de color grisáceo. Pero el precio por la supremacía tiene su costo. El macho colorido también atrae predadores y, una vez eliminado, se inicia una carrera para ver quién ocupa su lugar. Un estudio reciente reveló que los machos secundarios que presentan un mayor nivel de metilación en su genoma tienen más posibilidades de pasar al rango superior (7). Los machos alimentados

con dadores de metilos lograron convertirse en dominantes mientras que otros que recibieron inhibidores de metilasas siguieron en el lote de machos dominados. En mamíferos también se observó que el estrés social modifica la metilación de genes induciendo conductas de sometimiento. Cuando un ratón joven es colocado en la jaula donde vive un macho adulto de mayor tamaño este inicia una serie de ataques que producen una conducta de sometimiento en el intruso. Esta situación de derrota social promueve un aumento en los niveles de expresión de Crf en el hipotálamo del intruso que correlaciona perfectamente con un menor índice de metilación del gen (8). Cuando un ratón intruso no alcanza a experimentar una derrota social, sus niveles de Crf son normales y la metilación del gen de Crf también. Un resultado muy interesante de este estudio mostró que ratones sometidos por adultos mayores disminuyeron notablemente su conducta de derrota social al recibir un inhibidor de Crf en el hipotálamo (8). Abejas, peces y ratones muestran que variaciones epigenéticas inducidas por nutrientes, hormonas o estrés juegan un papel fundamental en la integración jerárquica de cada individuo dentro de su trama social. La posibilidad de que estos cambios en los niveles de metilación del ADN sean heredables en mamíferos son remotas dado que los embriones tempranos sufren una extensa onda de demetilación y remetilación generalizada del genoma. Cada nueva generación pasa entonces por una situación de borrón y cuenta nueva respecto de las experiencias vividas por sus progenitores. Punto en contra para Lamarck.

Histonas modificadas que regulan la expresión de genes y la conducta

Cada célula del cuerpo humano tiene el desafío titánico de compactar los 2 metros de longitud del genoma dentro de un núcleo de 10 micrones de diámetro, tarea equivalente a meter una hebra de lana de 2700 millones de km dentro de una pelota de fútbol. Para lograrlo el ADN se enrolla alrededor de proteínas llamadas histonas. Estos carretes de ADN e histonas son los nucleosomas, que organizados unos tras otros como si fueran un largo tren de carga dan forma a la cromatina, la estructura tridimensional que adquiere el genoma dentro de cada núcleo celular. Las histonas tienen colas largas que sobresalen de los nucleosomas como serpentinas de las ventanas de los vagones del tren, y varios aminoácidos de estas colas pueden incorporar grupos funcionales, como por ejemplo acetilo, que hacen más accesible al ADN para poder ser leído. Otras modificaciones que sufren las colas de histonas pueden, por el contrario, cerrar aún más la accesibilidad del ADN. La cromatina funciona entonces como el fuelle de un bandoneón. Cuando los nucleosomas se abren los genes pueden leerse y cuando se cierran hay silencio transcripcional. A diferencia de la metilación del ADN que genera cambios muy estables en los genes inactivos, las modificaciones en colas de histonas son más dinámicas y están asociadas tanto a fenómenos cualitativos de activación/inactivación como a variaciones cuantitativas en los niveles de expresión génica.

El grupo de investigación liderado por Michael Meaney de la Universidad McGill en Montreal hizo aportes extraordinarios al observar que ratas criadas por madres que dedican mucho tiempo a la limpieza y cuidado de sus crías (tanto propias como adoptadas) se comportan de igual manera al ser madres algunos meses más tarde, sugiriendo una herencia de tipo lamarckiana (9). Las ratas criadas por madres más cuidadosas tienen menores niveles plasmáticos de glucocorticoides y mayores niveles de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, diferencias que probablemente expliquen su menor reactividad ante situaciones estresantes como ser tomadas de la jaula por un investigador. Resultó notable observar que el gen del receptor de glucocorticoides de las ratas criadas por madres cuidadosas está hipometilado y las histonas a su alrededor hiperacetiladas, dos modificaciones que aumentan la capacidad de ser leído (10). Y más notable aún fue observar que ratas criadas por madres poco cariñosas (que hubieran sido poco cuidadosas al tiempo de ser madres) resultaron ser madres muy cariñosas con sus crías si durante su primera semana de vida fueron tratadas con un inhibidor de deacetilasa de histonas que permitió altos niveles de expresión del gen del receptor de glucocorticoides (10).

Un estudio similar realizado por un grupo japonés liderado por S. Uchida se propuso investigar si las diferencias de temperamento entre dos cepas de ratones de laboratorio, una calma y la otra muy ansiosa, podían explicarse por diferencias epigenéticas. Los investigadores descubrieron que luego de estresar a los ratones calmos los niveles del factor de crecimiento neuronal GDNF aumentaron en el núcleo accumbens mientras que en los ratones ansiosos disminuyeron (11). La sorpresa fue mayúscula cuando ratones de la cepa ansiosa se hicieron refractarios al estrés luego de recibir una inyección de GDNF en el núcleo accumbens. Y mayor aún al detectar que los ratones de la cepa ansiosa aumentaban mucho los niveles de una desacetilasa de histonas en respuesta al estrés a diferencia de los ratones de la cepa calma. Cuando los investigadores trataron a los ratones de la cepa ansiosa con un inhibidor de desacetilasa de histonas, sus niveles de ansiedad y de GDNF se normalizaron completamente redondeando un claro ejemplo de cómo variaciones epigenéticas pueden incidir de manera muy marcada en el temperamento de mamíferos (11).

¿Es posible acaso que variantes epigenéticas incidan sobre temperamentos y conductas humanas? ¿Será que el abuso y el maltrato infantil, el bullying escolar, los

mecanismos opresivos del poder, las torturas psicológicas y amenazas, la violencia, dejan marcas epigenéticas duraderas en el ADN de las víctimas? ¿Será el síndrome de Estocolmo una respuesta adaptativa de base epigenética inducida por un encierro aterrador que convierte el odio y el miedo en amor protector? ¿Y la risa, la alegría, la compañía y el amor? ¿Tendrá razón Patch Adams? ¿Será Mr. Hyde una variante epigenética del Dr. Jekyll? ¿Y el increíble Hulk? ¿Y los estados bipolares, tendrán un correlato en estados epigenéticos diferentes como existe en los genes que controlan el ritmo circadiano y nos preparan para vivir de día y de noche? ¿Y el estrés postraumático? Estudiar estos temas en personas es complicado pero el análisis inicial de una serie de experimentos realizados con animales mamíferos sugiere que estas conjeturas son ciertamente atendibles, aunque también es importante remarcar que por ahora la distancia entre las hipótesis y las evidencias comprobadas científicamente es enorme. Es por eso que las opiniones de los especialistas son dispares, como también son las interpretaciones acerca de la herencia transgeneracional de modificaciones epigenéticas (12). Así y todo, se depositan amplias expectativas en la idea de que nuestras experiencias personales disparan mecanismos epigenéticos que, a su vez, moldean nuestro temperamento. La epigenética como interfase entre el determinismo de nuestro genoma original y nuestra hoja de vida librada al azar y un poco también, por qué no, a la voluntad. Un siglo después seguimos pensando más o menos lo mismo que Freud propuso con las Series Complementarias, que las variaciones en la personalidad y conductas de un individuo surgen de la interacción entre su carga genética y el ambiente. La gran diferencia apareció en las últimas décadas cuando comenzamos a medir experimentalmente, aunque todavía de modo rudimentario y forzosamente reduccionista, cómo el ambiente y las experiencias vitales producen cambios en la expresión de genes en el cerebro y cómo estos cambios correlacionan con la adquisición de conductas diferenciales. La propia experiencia de escribir este texto durante los últimos días modificó mi epigenoma de un modo que aún no logro entender del todo y si alguien leyó estas páginas hasta aquí seguramente tenga alguna histona un poco más o menos acetilada que cuando empezó. ¿Fue arte? ¿Fue magia? Nada de eso. Simplemente epigenética.

El autor no declara conflictos de interés ■

Referencias bibliográficas

1. Waddington CH. *The Strategy of the Genes*. London: Allen and Unwin. 1957.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983, 14:471-479.
3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999, 23:185-188.
4. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007, 315:1143-1147.
5. The Honeybee Genome Sequencing Consortium et al. Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera*. *Nature* 2006, 443:931-949.
6. Kucharski R, Maleszka J, Foret S, Maleszka R. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science* 2008, 319:1827-1830.
7. Lenkov K, Lee MH, Lenkov OD, Swafford A, Fernald RD. Epigenetic DNA Methylation Linked to Social Dominance. *PLoS One* 2015, 10:e0144750.
8. Elliott E, Ezra-Nevo G, Regev L, Neufeld-Cohen A, Chen A. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the *Crf* gene in adult mice. *Nat Neurosci* 2010, 13:1351-1353.
9. Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999, 286:1155-1158.
10. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004, 7:847-854.
11. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, Suzuki T, Miyata N, Watanabe Y. Epigenetic status of *Gdnf* in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 2011, 69:359-372.
12. Buchen L. Neuroscience: In their nurture. *Nature* 2010, 467:146-8.