

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

POR EL

Ilmo. Sr. D. JUAN PABLO MARTÍNEZ RICA

Excelentísimo Sr. Presidente

Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos

Señoras y Señores

Debo comenzar agradeciendo a esta institución que me haya encomendado la tarea de responder al discurso de ingreso de nuestra nueva académica, y debo agradecerlo por tres motivos: En primer lugar siempre es un placer dar la bienvenida a esta casa a un nuevo miembro de la misma, y un honor hacerlo en nombre de la institución. En segundo lugar es un placer personal, debido a la amistad que me une desde hace años a María Victoria Arruga. Y en tercer lugar, por un motivo más egoísta, que espero pueda disculparseme. el ingreso de la nueva académica contribuirá a reforzar la Sección de Ciencias Naturales de nuestra Academia, un refuerzo especialmente oportuno en estos momentos. Debo añadir también que la profesora Arruga sustituye en la sección a D. Manuel Tamparillas Salvador, especialista en genética como ella, y lamentablemente fallecido hace dos años. No se pierde, pues, la especialidad que Tamparillas cultivaba.

María Victoria Arruga viene dedicándose a la genética desde 1976, cuando recién licenciada fue becada por la Fundación Juan March para un proyecto de estudio genético del toro de lidia. Más tarde, y en 1977, obtuvo una beca del Ministerio de Educación y Ciencia para la realización de su tesis doctoral en el Departamento de Genética de la Universidad de Zaragoza, y desde entonces ha pasado por todos los escalones de la docencia en dicha Facultad: Ayudante de Clases Prácticas, Profesora Adjunta Interina, Profesora Titular, y Catedrática. Por supuesto, dada la orientación de la Facultad de Veterinaria, los estudios genéticos de la Dra. Arruga se han centrado normalmente en las especies ganaderas y en los animales domésticos, de gran interés y con importantes consecuencias económicas, como que fue la primera investigadora española en identificar la translocación robertsoniana 1/29 en bovino y otras anomalías cromosómicas en ovino, así como también en obtener una panel de clones celulares híbridos interespecíficos bovino x hámster, lo que le permitió la localización de numerosos loci en el mapa genético de *Bos Taurus*. Pero lo que voy a describir, aunque brevemente, son sus aportaciones más destacadas al conocimiento genético de las especies de la fauna silvestre.

En efecto, se ha ocupado de las clases teóricas y prácticas de las asignaturas sobre fauna silvestre. En esas asignaturas ha impartido seminarios sobre genética de numerosas especies amenazadas y protegidas, tales como quebrantahuesos, oso pardo, nutria, milano

real, cernícalo primilla, alimoche, buitre leonado, lince ibérico, halcones, águilas imperial y perdicera, búhos, garzas, rebecos y cérvidos, bucardo, etc., es decir la casi totalidad de las especies amenazadas de mamíferos y aves en España. Estos seminarios se ampliaron con las numerosas publicaciones y con las tesis doctorales dirigidas acerca de problemas genéticos en especies amenazadas.

De los aproximadamente 250 artículos publicados hasta el momento, la Dra. Arruga ha dedicado cerca de cincuenta a especies silvestres, en la mayoría de los casos necesitadas de medidas de conservación, y eso sin contar los artículos divulgativos, los de índole metodológica y que por lo tanto tienen aplicación en todas las especies, las comunicaciones a congresos, ni las numerosísimas accesiones a las bases internacionales de datos y secuencias genéticas.

De entre todos los animales silvestres de los que se ha ocupado hay dos a las que parece haber dado preferencia, las perdices y el quebrantahuesos. A las perdices del género *Alectoris*, es decir a las perdices roja, griega y chukar, les ha dedicado la Dra. Arruga un capítulo de libro, la dirección de dos tesinas de licenciatura y otras dos tesis doctorales, cuatro proyectos de investigación de los que ha sido investigadora principal, veinte artículos en revistas indexadas, trece artículos en revistas referenciadas, cinco artículos divulgativos, etc.

En cuanto al quebrantahuesos, también ha sido objeto de numerosos trabajos. A diferencia de las perdices se trata de una especie gravemente amenazada, principalmente por la disminución de la cabaña ganadera, y cuya única población importante en Europa se halla en el Pirineo Aragonés. La población aragonesa ha sido objeto de estrictas medidas de protección y conservación, a las cuales la Dra. Arruga no es ajena, y que se han traducido en una lenta pero sostenida recuperación de la especie.

Me gustaría mencionar, en relación con este punto, un detalle que no figura todavía en el curriculum de la Dra. Arruga que Vds. han podido consultar, ya que se trata de un trabajo reciente. Intrigada por el hecho de que nunca ha observado un trastorno digestivo en un quebrantahuesos vivo o muerto, supuso acertadamente que el aparato digestivo de esta especie disfrutaba de una protección peculiar, que le permitía el difícil régimen alimenticio característico de la misma. Esto le llevó a examinar en el quebrantahuesos el gen que en el hombre causa la fibrosis quística cuando una persona lo posee en dosis doble (se trata de un alelo recesivo). En colaboración con la Universidad de Cincinnati, en Ohio, se secuenció el gen y se decodificó la proteína creada por el mismo, que resultó ser diferente de la que causa la fibrosis quística en el hombre. En la actualidad se trabaja en la síntesis de esa proteína para su posible empleo en el tratamiento y quizás curación de una enfermedad que hasta ahora es

incurable. Sirva esto de indicación acerca de la utilidad práctica, incluso para el hombre, de las investigaciones genéticas sobre fauna silvestre, que a algunos pueden parecer innecesarias por poco rentables.

En resumen, el interés demostrado por la nueva académica a lo largo de su carrera por la genética de la fauna silvestre está más que justificado. Muchas de las especies amenazadas cuentan con poblaciones de escasos efectivos, en donde la endogamia ha provocado condiciones de elevada consanguinidad, y algunas especies han atravesado verdaderos “cuellos de botella demográficos”, desde los cuales las poblaciones se han recuperado pero manteniendo una peligrosa uniformidad genética. Júzguese pues si es relevante el conocimiento de la genética de tales poblaciones para su mejora y eventual recuperación.

Pero es hora ya de contestar al discurso de ingreso de la nueva académica. Nos presenta ésta el desarrollo reciente de la epigenética, una rama de la genética que está revolucionando las ideas establecidas acerca de la herencia, de la embriología y de la evolución, además de conllevar importantes descubrimientos que permiten comprender numerosos procesos patológicos en el hombre y en los animales.

Como ha explicado la Dra. Arruga la epigenética es ciencia reciente, definida sólo desde mediados del siglo XX (Waddington, 1942), y cultivada sobre todo en las últimas décadas. Puede decirse que más del 90 por ciento de las publicaciones en este campo son posteriores a 1995. Pero de hecho los contenidos de la misma se han investigado desde mucho antes, no solo en el seno de la genética sino sobre todo en el de la embriología, que es ciencia muy antigua. Y ya que al comienzo del discurso se ha citado a Aristóteles, permítaseme hacer lo mismo en mi contestación. Aristóteles no goza de buena fama entre los investigadores modernos, que a menudo le atribuyen el inmovilismo científico de la Edad Media. No voy a discutir esta afirmación simplista, pero sí quiero dejar claro que en el ámbito de las ciencias naturales Aristóteles fue un genio que no tuvo parangón hasta casi dos milenios después de su muerte. Estudió el desarrollo del pollo aplicando por primera vez el método experimental, haciendo incubar numerosos huevos de gallina y abriendo uno cada día durante los 21 que dura el desarrollo, para describir el estado de del embrión. Es más, fue el propio Aristóteles quien empleó por primera vez el término *epigénesis* para designar el modelo de desarrollo embrionario que él creía correcto. De ese término sustantivo deriva el adjetivo *epigenético*, que ha dado título al discurso de ingreso.

Las teorías embriológicas de Aristóteles, basadas en la disección y la observación, no fueron mejoradas hasta el siglo XVI, cuando estas técnicas volvieron a emplearse. Los nombres de Redi, Trembley, Malpighi, Reaumur, Needham, etc, van ligados a avances

importantes acerca de la generación y el desarrollo embrionario de los seres vivos, pero en los siglos XVI y XVII era difícil construir una teoría adecuada sin conocer los datos esenciales sobre la fecundación. Sin microscopio no se podían conocer los espermatozoides, y la propia existencia del óvulo era discutida en los animales vivíparos. Además la creencia en la generación espontánea de organismos complejos estaba muy extendida, y no tenía sentido postular una determinada mecánica del desarrollo embrionario a partir de distintas sustancias carentes de vida.

Lógicamente, antes de abordar la mecánica del desarrollo, fue necesario refutar las teorías que sostenían la generación espontánea de organismos a partir de la materia inerte, refutación que corrió a cargo de distintos naturalistas como Francesco Redi o Anton van Leeuwenhoek desde la segunda mitad del siglo XVII. No obstante, cien años después todavía existían científicos de la talla de Buffon que admitían la generación espontánea de algunos invertebrados.

Los elementos fundamentales de la reproducción, al menos en el hombre, comenzaron a conocerse a finales del siglo XVII. Los espermatozoides humanos fueron observados por primera vez por Leeuwenhoek en 1677¹, mientras que el óvulo femenino fue descubierto por Regnier de Graaf antes de 1672. Las observaciones realizadas en la especie humana fueron pronto repetidas y generalizadas en otros animales vivíparos.

Aunque los detalles de la fecundación y del desarrollo embrionario de animales y plantas no se conocerían hasta mucho más tarde, a finales del siglo XVII los naturalistas estaban ya en situación de discutir las principales teorías acerca del desarrollo de los organismos. Se originó así un debate científico de gran calado entre dos posturas, la de los partidarios de la teoría de la preformación (otro modelo también recogido por Aristóteles, aunque en este caso rechazado) y la de los que sostenían la teoría de la epigénesis.

Reaparece, pues, el término *epigénesis* en la segunda mitad del siglo XVII para designar el proceso mediante el cual un huevo indiferenciado se transforma gradualmente en un embrión y al fin en un organismo autónomo. La epigénesis se oponía a la *preformación*, según cuya teoría el organismo se halla ya totalmente formado bien en el óvulo, bien en el espermatozoide, y su desarrollo no implica más que un proceso de simple crecimiento.

El término epigénesis fue recuperado inicialmente por William Harvey, el descubridor de la circulación de la sangre, en 1651 (por cierto, a Harvey se atribuye también, aunque en

¹ La prioridad de esta observación fue reclamada por Hartsoeker, quien al parecer había visto los espermatozoides humanos unos años antes, aunque no publicó sus observaciones hasta después que lo hizo Leeuwenhoek. También la prioridad de de Graaf en el descubrimiento del óvulo ha sido discutida.

este casi erróneamente, la frase “*Omne vivum ex ovo*”, (Todo viviente procede de un huevo), con la que habría sentenciado anticipadamente el fin de la creencia en la generación espontánea. El posterior debate entre preformacionistas y epigenianos fue una manifestación más del debate permanente entre dos posiciones que se han dado a lo largo de la historia de la biología, por ejemplo en la oposición entre naturaleza y ambiente como factores principales del control del desarrollo. *Mutatis mutandis*, casi todos los debates, por no decir todos, de mayor o menor enjundia en biología, pueden reducirse a este. No otra cosa fue el debate entre fijismo y transformismo en el siglo XVIII, entre lamarckismo y darwinismo en el XIX, entre instinto y aprendizaje en el siglo XX y subyace también en el binomio de azar y necesidad de Monod, o de termodinámica y juego de Margalef.

Y como en todos los debates similares, el tiempo acaba revelando que las dos partes tienen razón, y que sus diferencias no son de fondo sino de grado. Ambas partes insisten y resaltan determinados aspectos del problema al tiempo que minimizan o silencian otros, presentando así panoramas aparentemente opuestos entre sí. La teoría de la preformación recibió un fuerte apoyo cuando distintos autores aseguraron haber visto en el interior de los gametos fetos preformados, semejantes a los organismos a que darían lugar tras el nacimiento. Autor hubo, por ejemplo nada menos que Lazzaro Spallanzani, quien a finales del siglo XVIII afirmaba haber visto a los renacuajos moverse dentro del huevo no fecundado de rana, apoyando así la postura de los ovistas, partidarios de la presencia del organismo en tamaño reducido, en el interior del óvulo. Por su parte, Dalempatius² en primer lugar, pero después de él otros naturalistas, se adscribieron a la escuela de los animalculistas, afirmaron haber visto al microscopio los minúsculos hombrillos dentro de los espermatozoides y aún saliendo de éstos.

Obviamente la teoría de la preformación en su formulación estricta era absurda: el homúnculo (o el embrión de otro organismo) que supuestamente se albergaba en el óvulo o el espermatozoide contenía a su vez óvulos o espermatozoides con homúnculos aún menores preformados, y así indefinidamente. De manera que, aunque existían todavía preformacionistas a finales del siglo XVIII y aún a principios del XIX, su teoría se había descartado en el mundo científico a favor de la epigénesis. La teoría de la epigénesis fue formulada de manera específica por el prusiano Caspar Wolff en 1759. Fue Wolff quien rescató las ideas epigenéticas de Aristóteles y de Harvey, y quien aportó pruebas de un proceso epigenético, demostrando que los vasos sanguíneos aparentes en el embrión de pollo no derivaban de estructuras preformadas.

² Dalempatius es un anagrama modificado de François Plantade, Secretario de la Academia Real de Montpellier. La publicación de sus observaciones sobre el “homúnculo espermático” se hizo en 1699.

La epigénesis se impuso en la explicación del desarrollo embrionario a partir de las investigaciones del ruso Karl von Baer, a quien se considera el fundador de la embriología científica. Von Baer observó la segmentación del cigoto en distintas especies animales, y la transformación gradual de éste en mórula y blástula, para dar después las tres hojas blastodérmicas que forman la estructura inicial del embrión. Claramente, estas estructuras no existen en el cigoto y mucho menos en los gametos, de manera que sólo pueden aparecer por una evolución programada desde la fecundación (el significado inicial del término “evolución” en biología indicaba entonces precisamente esta forma de desarrollo embrionario). La teoría de la preformación quedaba definitivamente descartada.

Sin embargo esta teoría resucitó en forma muy modificada a principios del siglo XIX, vestida con el ropaje de la teoría evolucionista de Lamarck. Puesto que dicha teoría postulaba que los caracteres adquiridos en vida de los organismos podían pasar a la descendencia, es evidente que tales caracteres debían encontrarse más o menos codificados en el cigoto. La concepción resultante indicaba la presencia en el cigoto de elementos preformados pero diferentes de los que ostentaría el organismo, y que dirigirían un programa epigenético de desarrollo.

Las ideas de Lamarck fueron sin duda conocidas por von Baer, pero no aprobadas, pues él seguía fielmente a su mentor, Georges Cuvier, tenaz opositor del sabio francés. Salvo en Francia, se puede decir que estas ideas fueron ignoradas. Lógicamente, cuando Charles Darwin publicó “El Origen de las Especies”, tuvo que conocer la teoría de Lamarck, pero la descartó porque consideraba primario el papel de la selección natural en la evolución. De hecho, en comunicaciones privadas Darwin llegó a calificar al principio el lamarckismo como “basura”, si bien luego, forzado por la necesidad de explicar la transmisión de la variación a la descendencia antes del comienzo de la genética, admitió posturas en parte lamarckistas.

En efecto, por este motivo y sin conocimiento alguno de los trabajos de Mendel, Darwin formuló su teoría de la pangénesis, uno de los errores más conocidos del naturalista inglés y más esgrimidos por sus adversarios. Esta teoría suponía que cada célula del cuerpo de un organismo enviaba a las glándulas sexuales unas minúsculas partículas, las gémulas, que albergaban los rasgos de dicha célula, que de este modo acababan pasando a los gametos. Era una teoría de algún modo preformacionista, pues el ambiente no influía en las gémulas después de la fecundación, salvo para eliminar los rasgos menos adaptados, pero su mayor debilidad es que era puramente especulativa.

El estudio de la llamada mecánica del desarrollo, un enfoque muy experimental de la embriología, nació en 1888, de la mano de Wilhelm Roux, un zoólogo alemán que llevó a

cabo los primeros experimentos de amputación en embriones. Roux dividió embriones de rana en fase de mórula inicial (con 2 o 4 células) en mitades, y constató que cada mitad daba lugar a medio embrión, resultado que él interpretó como prueba de su modelo de desarrollo embrionario, llamado de “epigénesis en mosaico”. Luego se revelaría que los resultados de Roux sólo se obtenían en determinadas circunstancias, pero no eran generales.

Precisamente para descartar completamente la teoría lamarckista fue por lo que August Weissmann, a finales del siglo XIX llevó a cabo sus famosos experimentos, consistentes en cortar la cola a ratones recién nacidos y a sus descendientes, durante numerosas generaciones, para constatar que la falta de cola no se transmitía a la descendencia de una a otra generación. Este resultado era previsible, pues mutilaciones similares se han practicado durante muchas más generaciones en seres humanos sin que la porción mutilada acabara desapareciendo.

Sea como sea, la principal conclusión de estos y otros experimentos de Weissman fue no sólo la refutación del lamarckismo sino sobre todo la distinción entre la línea germinal de una especie y la línea somática. La primera mantiene su continuidad de una a otra generación, mientras que la línea somática perece en cada generación. La inmortalidad de la línea germinal fue lo que llevaría más tarde a Haldane a afirmar humorísticamente que “la gallina es el medio del que se sirve el huevo para fabricar otro huevo”, y está en la raíz del postulado básico de Richard Dawkins sobre el gen egoísta. Weissmann complementó esta distinción entre soma y germen con la afirmación de que existe una barrera que mantiene separadas las dos líneas celulares, idea que constituye la primera formulación del llamado dogma fundamental de la biología celular. Esta barrera es permeable en un sentido, del germen al soma, pero no en sentido contrario, lo que impide la herencia de los caracteres adquiridos.

Más o menos por la época en que Weissmann desarrolló sus experimentos un joven profesor americano, Thomas Morgan, quien más adelante sería conocido por sus trabajos en genética con la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, (y que ganó el Premio Nobel por ellos en 1933) estudiaba con interés el desarrollo embrionario de distintos grupos de invertebrados. Morgan estaba en contacto con el especialista en embriología, desarrollo y regeneración más destacado del momento, Hans Driesch, que había sido alumno de Roux y que a finales del siglo XIX refutaría la teoría de éste sobre la epigénesis en mosaico. De hecho Driesch separó también los primeros blastómeros de huevos fecundados de erizos de mar, obteniendo no una parte del embrión, como Roux, sino larvas completas, aunque más pequeñas.

Todos estos autores, Roux, Weissmann, Driesch, Morgan y William Bateson, (quien más tarde, en 1901 acuñaría los términos “gen” y “genética” y daría nacimiento oficial a esta ciencia), tenían algunas características en común. A todos les interesaba la evolución, y en general mantenían posiciones críticas con el gradualismo darwiniano o con el mecanismo explicativo de la selección natural tal como Darwin lo formuló. Estaban interesados en la embriología y en sus implicaciones evolutivas, por lo que estudiaron el desarrollo de invertebrados inferiores. Preferían un enfoque experimental, especialmente en la embriología, y por ello a menudo iniciaron o pusieron a punto técnicas y metodologías innovadoras. Así, Roux fue el primero en intentar cultivos celulares, y Driesch el primero en conseguir una clonación. Y todos intuían, y luego confirmarían, que para dilucidar los problemas del desarrollo embrionario era fundamental conocer el mecanismo de la herencia, lo que se lograría poco después gracias al redescubrimiento de los trabajos de Mendel.

Morgan, que también había comenzado como embriólogo, pues su tesis doctoral versa precisamente sobre el desarrollo embrionario de los piconogónidos, fue trabajando cada vez más en genética, hasta lograr descubrimientos tan importantes como la herencia ligada al sexo o la localización de los genes en los cromosomas. Tras la elaboración de los primeros mapas genéticos de un cromosoma junto con su discípulo Sturtevant, quedaba claro que los genes se hallaban preformados en el cigoto. Sin ser una postura preformacionista clásica, lo era en el fondo, siempre que no se considerase la posibilidad de que la expresión de tales genes fuese modificada por el entorno durante el desarrollo.

A comienzos del siglo XX la oposición entre la escuela gradualista o biométrica, establecida por el propio Charles Darwin y por su primo Sir Francis Galton, y la escuela discretista o mendeliana, alcanzó su apogeo. La escuela mendeliana tenía también sus reparos para tomar a la selección natural darwiniana como el único o incluso el principal agente evolutivo, y en consecuencia son esos años, de 1895 a 1925 los que más tarde serían calificados de “eclipse del darwinismo”.

Luego, con la elaboración de la teoría sintética de la evolución desde sus primeros pasos con Fisher y Haldane, a principios de los años 20, hasta Simpson y Dobzhansky, ya en los años 40, ambas escuelas quedarían hermanadas. Una genética de poblaciones elaborada permitiría recurrir a la genética pura para explicar todo el proceso evolutivo. La teoría sintética de la evolución selló su afirmación de suficiencia con la célebre y lapidaria frase de Dobzhansky: “Nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución”.

Pero la historia continuó. La dedicación de Thomas Morgan a la genética no implicó su desinterés por la embriología y de hecho intento vincular genética y embriología, es decir,

estudiar la genética del desarrollo, para comprender el proceso de diferenciación en el embrión. Desde su primer libro importante (Morgan, 1897), hasta su obra de síntesis publicada después de recibir el Premio Nobel (Morgan, 1934), Morgan se ocupó permanentemente de este tema. Pero precisamente en esta última obra resalta la separación lamentable que existe todavía entre ambos campos.

Por esas fechas un joven biólogo inglés se dedicaba precisamente a la embriología experimental, observando la inducción embrionaria en aves. Trasplantando el centro organizador de la línea dorsal de un embrión de pollo a otro embrión constató la inducción de una segunda cresta neural en éste. El biólogo era Conrad Waddington, a quien hemos encontrado ya en el discurso de la Dra. Arruga como proponente del término “epigenética”, no con el significado de “relativo a la epigénesis” sino con el actual de “ciencia de la epigénesis”. Waddington se sentía insatisfecho con las explicaciones “oficiales”, tanto de la evolución como del desarrollo a partir de la simple expresión no matizada de los genes. En aquellos momentos la mayoría de los genes conocidos, y en especial los de la *Drosophila* de Morgan, codificaban rasgos muy secundarios, como el color de los ojos o la venación de las alas, no los grandes rasgos orientadores del desarrollo embrionario.

Waddington decidió discutir el problema con Morgan y se trasladó para una corta estancia de trabajo al laboratorio de éste, en el Instituto Tecnológico de California, en 1935. Como consecuencia de esa estancia consiguió aislar algunos alelos que provocaban malformaciones de las alas en la mosca de la fruta, y estudió cómo tales malformaciones se ponían de manifiesto en el desarrollo de los primordios alares. Pero los intentos por solucionar este problema persistieron durante las dos décadas siguientes.

Me permito caer en la tentación de ilustrar el debate de aquellos tiempos mediante una cita textual de Harrison (Harrison, 1937) que expresa la necesidad de buscar algo más que los genes, y el miedo de la invasión de los genéticos en las investigaciones sobre embriología:

“Ahora que la necesidad de relacionar los datos de la genética con los de la embriología es generalmente aceptada y la inquietud de los genéticos empieza a empujarles en nuestra dirección, quizá no sea inadecuado señalar un peligro en esta amenaza de invasión. El prestigio del éxito alcanzado por la teoría del gen puede convertirse fácilmente en una rémora para la comprensión del desarrollo, al dirigir nuestra atención solamente hacia el genoma, mientras que los movimientos celulares, la diferenciación y, de hecho, todos los procesos del desarrollo, se llevan a cabo en el citoplasma. Tenemos ya teorías que vinculan los procesos del desarrollo a la acción de los genes, y contemplan todo el proceso

como nada más que la realización de las capacidades de los genes. Tales teorías son, todas ellas demasiado unilaterales”.

Waddington, quien cultivaba distintas disciplinas biológicas, además de la filosofía y el arte, debía tener un enfoque holístico de los procesos del desarrollo, un enfoque menos unilateral que el mencionado por Harrison. No es de extrañar que su artículo de 1942, en el que proponía la epigenética como nuevo campo de investigación, se publicase en “*Endeavour*”, una revista que nació precisamente ese mismo año para acoger trabajos transdisciplinarios, innovadores o de óptica muy amplia.

Todo esto ocurría antes de que se dilucidase la estructura molecular de los ácidos nucleicos y mucho antes de que se comprendiese el modo cómo los genes dictan la construcción de las proteínas celulares. En 1958 fue Francis Crick quien reformuló el llamado “dogma central de la biología celular”, actualizando así el establecimiento de la barrera somárgemen que había hecho Weissmann sesenta años antes. Puesto que la información genética se transfiere del ADN al ARN, y éste pasa a los ribosomas, donde se van encadenando los aminoácidos proteicos acarreados por los ARN de transporte, y puesto que esta vía es unidireccional, sólo puede concebirse el paso de información del núcleo al citoplasma de las células, pero no a la inversa. Con el establecimiento al año siguiente de la realidad del ARN mensajero, y el modelo del operón por Jacob, Monod y Pardec, quedó claro que tampoco eran necesarios elementos externos a los genes para explicar la regulación de éstos. Un gen se activa cuando otro gen represor deja de operar.

Esto no solo cerraba el paso a cualquier teoría, como el lamarckismo, que implicase la herencia de los caracteres adquiridos por el uso. También sellaba la teoría sintética de la evolución de manera que en la eterna diatriba entre el determinismo genético y el indeterminismo del azar, la posición determinista resultaba triunfante.

Esa era la situación a principios de los pasados años 60. Aunque se conocían los retrovirus desde 1908, su modo de acción, y especialmente la transcriptasa inversa no se descubrieron hasta 1970. Sin embargo se trataba en este caso de mecanismos por los que determinados ácidos nucleicos externos al núcleo celular podían modificar los genes de éste, aunque en último término el determinismo era también genético, no epigenético.

Pero en realidad, el proceso de regulación génica descubierto por Monod y Jacob no era exclusivamente genético, ya que contemplaba la acción del ambiente citoplasmático. El gen represor que estudiaron deja de operar cuando en el citoplasma es alto el nivel de lactosa. Entonces se activa el gen codificador de la b-galactosidasa y se produce la enzima, con lo que la concentración del azúcar desciende. No se trata de un caso de influencia del ambiente sobre

el genoma, ya que éste no es modificado. Pero sí se modifica su expresión, y este cambio está codificado genéticamente también.

Mientras tanto Waddington había seguido trabajando, tanto en embriología como en genética. Su libro “Principios de Embriología”, de 1956, que sirvió de texto en muchas universidades, contiene un capítulo, el X, que se titula precisamente “La epigenética del eje embrionario”. Ese capítulo se refiere principalmente a los anfibios y las aves, pero en otros trabajos, así como en otros capítulos del libro en cuestión, trata de los insectos y en especial de su organismo preferido de experimentación genética, la mosca de la fruta.

En su experimento clásico de 1953, Waddington produjo un cambio en un gen de tipo *Hox* en *Drosophila* (un gen homeótico, que codifica los planes estructurales más básicos del embrión), obteniendo moscas con doble tórax. Al cabo de varias generaciones tratando los embriones iniciales con éter el gen queda modificado de manera permanente y las moscas con doble tórax aparecen en las generaciones subsiguientes ya sin tratamiento. No se trata de una herencia de los caracteres adquiridos, sino de lo que Waddington llamó “asimilación genética” una selección artificial forzada y acelerada afectando a genes estructurales

Cuando yo cursaba la licenciatura en biología, allá por la década de los 60, tuvo lugar un notable episodio de investigación que ahora está casi totalmente olvidado, y que muchos de los biólogos más jóvenes que yo desconocen por completo, pero que en aquel tiempo causó un enorme revuelo en el mundo científico. Se trataba de una publicación (McConnell, 1962) que recogía los experimentos efectuados por James McConnell, profesor en la Universidad de Michigan, utilizando planarias. Las planarias son gusanos platelmintos, es decir, afines a las tenias o solitarias, pero a diferencia de éstas suelen ser de vida libre y de régimen carnívoro con una organización extremadamente simple y una capacidad de regeneración asombrosa.

McConnell estudiaba justamente la regeneración y el aprendizaje en planarias. Empleó un condicionamiento clásico entrenar planarias a recorrer con eficacia un laberinto, y luego alimentó con los tejidos de las mismas a otras planarias no entrenadas. Las que se habían alimentado de sus compañeras entrenadas recorrían el laberinto significativamente mejor que las del grupo de control, como si la memoria hubiera pasado con el alimento a las planarias no entrenadas. Esto tendría poco que ver con el tema de la epigenética de no ser porque los animales totalmente regenerados también se comportaban de este modo. Sus células procedían de la regeneración de fragmentos del organismo, y habían obtenido sus cromosomas por reproducción celular, sin embargo conservaban las memorias que sus padres habían adquirido a través del alimento. Esto tenía que implicar una vía genética de transmisión, y la hipótesis sostenida por McConnell era que el aprendizaje quedaba fijado de

algún modo en el ARN del tejido nervioso y se duplicaba en la reproducción, a la descendencia.

De haber sido reales, los resultados indicaban una modificación epigenética del genoma causada por la alimentación, y lo que es más notable, una posibilidad de transmisión hereditaria de conductas aprendidas. Sin embargo McConnell encontró una fuerte oposición en los círculos científicos y hacia 1975 casi todo el mundo consideraba los resultados como debidos a un protocolo experimental inadecuado. El tema se marginó y fue desapareciendo de la científica, hasta que en tiempos recientes el florecimiento de la epigenética ha contribuido a desenterrar algunos olvidados, y hasta a suscitar algún respaldo a las investigaciones de MacConnell³.

Porque, como ha dicho Dra. Arruga, este florecimiento de la epigenética se limita a las últimas décadas. Los primeros trabajos sobre metilación de ADN o sobre modificación de histonas con efectos sobre el genoma son de finales de la década de los 80, y los que se ocupan de los micro ARN no codificantes son algo anteriores, pero su papel como parte del epigenoma no se reconoció hasta la década siguiente (Kayne, 1988). De manera que llegados aquí, este discurso enlaza con el de la nueva académica, quien ha expresado de manera mucho más completa y actualizada la situación, tendencias y aplicaciones de las investigaciones contemporáneas sobre epigenética.

Su exposición nos ha hecho entrever un mundo fascinante, en el que la expresión del genoma está modulada por un epigenoma en gran parte desconocido todavía. Las investigaciones sobre epigenética abren un extraordinario panorama del mundo subcelular, y al mismo tiempo, como siempre ocurre, plantean numerosos interrogantes nuevos. ¿Qué grado de independencia tiene el epigenoma? ¿Está controlado a su vez por el genoma o por el entorno? Y si lo está por ambos ¿en qué medida? ¿Ofrece la epigenética un resquicio para que se pueda volver a considerar seriamente una evolución lamarckista? ¿Vamos hacia otro nivel de integración, en el que se fundirían armoniosamente, no sólo la genética, la ecología y la evolución, sino también la embriología? ¿Existe alguna acción del epigenoma sobre las fases terminales del desarrollo, la senescencia o la muerte?... El tiempo traerá las respuestas.

Entretanto, claro está, la Dra. Arruga, como los demás especialistas, contribuirá a acercarnos a ellas. Y no cabe duda de que ayudará a esta Academia de esa y muchas otras maneras. Los que conocemos su competencia, honestidad y responsabilidad estamos seguros de ello. A

³ La popularidad de James McConnell, que él nunca dejó de cultivar, experimentó un rebrote brusco y artificial cuando en 1985 fue una de las víctimas de los atentados postales del matemático terrorista Ted Kaczynski, más conocido por el apodo de "Unabomber". La explosión sólo causó en McConnell una sordera temporal.

quienes no la conocen todavía, también el tiempo, y no ha de transcurrir mucho, les confirmará en esta confianza.

Con la expresión de la cual, termino esta respuesta, dándoles las gracias por su atención.

Referencias:

Girón, R. M. y Salcedo, A., 2005 .- Fibrosis quística. *Monografías Neumomadrid*. Vol. 8. Ed. ERGON, Majadahonda, Madrid.

Harrison, R. G., 1937 .- Embryology and its relations. *Science*, 85.

Kayne, P. S., Kim, U. J., Han, M., Mullen, J. R., Yoshizaki, F., Grunstein, M , 1988 .- . Extremely conserved histone H4 N terminus is dispensable for growth but essential for repressing the silent mating loci in yeast. *Cell*, 55 (1)

McConnell, JV. 1962. Memory transfer through cannibalism in planarians. *Journal of Neuropsychiatry*, 3 (Supplement no. 1).

Morgan, T. H. 1897 .- *The development of the frog's egg: An introduction to experimental embryology*. The Macmillan Company, New York.

Morgan, T. H. 1934 .- *Embryology and Genetics*. Columbia University Press, New York.

Waddington, C. H., 1942 .- The epigenotype. *Endeavour*, 1.

Waddington, C. H., 1953. Genetic assimilation of an acquired character. *Evolution* 7.