



Genes de colores

Lluís Montoliu
Ilustraciones de Jesús Romero

LIENZOS
MATRACES

NEXT—
DOOR...
PUBLISHERS



Genes de colores

Lluís Montoliu
Ilustraciones de Jesús Romero

LIENZOS
MATRACES

NEXT—
DOOR...
PUBLISHERS

Genes de colores

Genes de colores

Lluís Montoliu
Ilustraciones de Jesús Romero

LIENZOS
MATRACES

N E X T —
D O O R . . .
P U B L I S H E R S

© Los Autores
Lluís Montoliu
Jesús Romero

© Next Door Publishers
Primera edición: abril 2022

ISBN: 978-84-124894-3-9
DEPÓSITO LEGAL: DL NA 304-2022

Reservados todos los derechos. No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea mecánico, electrónico, por fotocopia, por registro u otros medios, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del *copyright*.

Next Door Publishers S.L.
c/ Emilio Arrieta, 5, entlo. dcha., 31002 Pamplona
Tel: 948 206 200
info@nextdooreditores.com
www.nextdoorpublishers.com

Impreso por Gráficas Alzate
Impreso en España

Diseño de la colección: Ex. Estudi
Diseño: Horixe Diseño
Editor: Oihan Iturbide
Corrección: NEMO Edición y Comunicación, SL
Tipografía: Flecha diseñada por Rui Abreu

En recuerdo de Abbie



Jesús Romero Márquez

Jesús Romero Márquez es licenciado en Comunicación Social (*Magna Cum Laude*) por la Universidad Monteávila, Caracas, y máster en Artes Digitales e Ilustración Científica por la escuela Trazos, Madrid. Artista visual e ilustrador científico español de origen venezolano, su trabajo explora temas en torno a la ciencia y la cultura con un estilo donde destaca la convivencia entre el mundo natural, real y verosímil, y un universo imaginario que pretende rozar lo disparatado.

Entre las distintas técnicas que utiliza destaca el lenguaje digital, cuyos códigos incluyen la ilustración, el diseño gráfico, la fotografía y la postproducción fotográfica. Además de su trabajo como ilustrador científico, Romero ha trabajado para distintos medios digitales en diversas áreas de la comunicación y las artes gráficas, entre ellas, el periodismo, diseño gráfico publicitario e ilustración editorial.



Lluís Montoliu

Lluís Montoliu (Barcelona, 1963) es licenciado y doctor en Biología, investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Centro Nacional de Biotecnología, y del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Ha sido profesor honorario en la Universidad Autónoma de Madrid durante 20 años. Actualmente es profesor honorífico de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid y ha impartido docencia en muchas otras universidades españolas y extranjeras. Desarrolló su tesis doctoral en biología molecular del maíz para saltar al modelo experimental de ratón a principios de los años 90. Ha trabajado en Barcelona, en Heidelberg (Alemania) y en Madrid. Ha generado múltiples animales modificados genéticamente como modelos de enfermedades raras, como el albinismo. Ha sido pionero en el uso de las herramientas CRISPR de edición genética en España y es autor del libro *Editando genes: recorta, pega y colorea* cuya primera edición fue publicada por Next Door Publishers en febrero de 2019 y la tercera edición se publicó en marzo de 2021. También es autor de varios libros sobre albinismo.

En 2006 fundó la Sociedad Internacional de Tecnologías Transgénicas (ISTT) que presidió hasta 2014. Actualmente es presidente de la Sociedad Europea de Investigación en Células Pigmentarias (ESPCR), presidente de la Asociación para la Investigación Responsable e Innovación en Edición Genética (ARRIGE), y vicepresidente de la Federación Internacional de Sociedades de Células Pigmentarias (IFPCS). Adicionalmente, es el secretario electo de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) y miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Genética (SEG). Además de la investigación le apasiona la formación, la divulgación y la bioética. Ha sido presidente del Comité de Ética del CSIC y es miembro del Panel de Ética del Consejo Europeo de Investigación (ERC) en Bruselas. Ha recibido diversos premios por su labor científica y divulgadora. En 2018 recibió el Premio ISTT, la

Placa de Honor de la Asociación Española de Científicos y un Premio Sincronizado de la Agencia SINC.
En 2019 fue premiado por la Fundación Antama por su labor de divulgación científica en biotecnología.
En 2020 recibió la Medalla H.S. Raper de la IFPCS/ESPCR por sus investigaciones en pigmentación y albinismo.



Índice

Prefacio

Prólogo. José Antonio Lozano Teruel

1. Nuestros genes de colores
2. La fascinación que suscitan las personas pelirrojas
3. No todas las personas con albinismo tienen el pelo blanco
4. ¿Por qué las personas negras son negras?
5. Ganando o perdiendo pigmentación solo en algunas zonas del cuerpo
6. ¡Qué bonitos son los ojos azules y verdes... si esos colores existieran!
7. Morenos, castaños, rubios..., los casi infinitos colores de nuestro pelo
8. ¿Las cebras son negras con rayas blancas, o blancas con rayas negras?

9. Esos pelajes de colores tan interesantes que tienen los gatos
10. ¿Cómo cambian de color los camaleones y los pulpos?
11. La genética que nos enseñan las mascotas y los animales en general
12. Quiero que mi hijo sea rubio y con ojos azules

Epílogo

Glosario

Genes de colores nombrados en este libro

Prefacio

Si la felicidad existe, yo debo de andar cerca de ella. Desde 2017, cuando la serendipia propició que mi camino se cruzara con el de esta editorial, Next Door Publishers, he podido convertir en realidad mi lejano sueño de escribir algún día un libro de divulgación científica sobre los temas en los que trabajo habitualmente en mi laboratorio.

En 2019, vio la luz el primero de ellos: *Editando genes: recorta, pega y colorea*, una oda en prosa a las herramientas CRISPR de edición genética, a sus descubridores y a la investigación básica. Aquí pude desarrollar dos campos que me han acompañado en mis treinta y cinco años de profesión: la genética y la modificación del genoma de los organismos.

Ahora, en este segundo libro con Next Door Publishers, añado el tercer tema de trabajo que descubrí a principios de la década de los noventa en Heidelberg (Alemania): la pigmentación. Me refiero tanto a su presencia como, particularmente, a su ausencia, que da lugar a una condición genética tan evidente como desconocida: el albinismo. De la combinación entre la genética y la pigmentación es de donde surge la idea de *Genes de colores*, propuesta que planteé a Laura Morrón y a Oihan Iturbide en 2019, y que inmediatamente se convirtió en este nuevo proyecto que ahora tienes en tus manos. Espero que te haga disfrutar, te entretenga y te sirva para aprender un poco más acerca de la relación que tienen algunos de nuestros genes, los genes de colores, con la pigmentación.

Existen ciertos genes cuyas proteínas codificadas acaban modulando el aspecto exterior que tenemos, en cuanto al color de la piel, del pelo y de los ojos, tres rasgos que nos definen y, probablemente, de las primeras cosas en las que nos fijamos cuando nos cruzamos con otra persona. Espontáneamente, decimos: «Es un chico rubio, de piel morena y ojos oscuros» o «Es una mujer pelirroja, de piel clara y ojos azules». Sin decir nada más sobre los rasgos faciales de esas personas, ya le estamos dando a nuestro interlocutor un montón de información que puede usar para hacerse una idea bastante ajustada de la persona a la que nos referimos.

Lo he dicho muchas veces y lo repito: todos somos mutantes. Todos portamos multitud de mutaciones, de cambios, en nuestros genes, que establecen cómo somos. Algunos de ellos afectan a los «genes de colores», los que determinan la pigmentación de nuestra piel, de nuestro pelo y de nuestros ojos. De estos genes, de sus variantes y de sus efectos en los animales, y en las personas, es de lo que versa este libro.

El color de la piel, un carácter que no debería tener más connotaciones que las puramente descriptivas, fisiológicas, con demasiada frecuencia a lo largo de la historia ha sido un desgraciado motivo de discriminación, persecución, ataques o muertes. Resulta inaudito comprobar que apenas unas pocas variaciones genéticas en unos cuantos genes, que tienen un impacto evidente en nuestro aspecto exterior (pero que no tienen nada que ver con las capacidades que nos definen como seres humanos), ayuden a determinadas personas al éxito social y condenen a otras al ostracismo, o incluso supongan un claro peligro para sus vidas. Es totalmente absurdo, fuera de toda lógica, que el hecho de tener una A en lugar de una T en una determinada posición de nuestro genoma tenga tanta trascendencia para la vida de una persona. Todos deberíamos reflexionar sobre ello. Este también es un libro para descubrir, con humildad, que todos los seres humanos compartimos mucho más de lo que nos diferenciamos.

Esta obra está concebida en forma de doce capítulos, en los que he intentado explicar, de forma sencilla (con un ejemplo que ilustra cada caso), los diferentes aspectos genéticos que determinan la pigmentación. Cómo se fabrica el pigmento (la melanina), cuántos tipos de melaninas hay, qué pasa cuando algún tipo de melanina predomina sobre los demás, cómo podemos construir patrones de pigmentación que aparezcan como rayas, como puntos o intrincados dibujos en la piel de los animales, cómo podemos explicar las diferencias de pigmentación, aparentemente tan importantes, que existen entre diferentes personas, etc.

Quiero agradecer al profesor José Antonio Lozano Teruel (catedrático de Bioquímica y exrector de la Universidad de Murcia) que haya aceptado escribir el prólogo de este libro. Él es un verdadero pionero en los estudios sobre pigmentación y melaninas en nuestro país, una referencia internacional y el responsable de la creación de un departamento en el que se han formado otros expertos que han continuado investigando sobre

estos temas. Dos de ellos, los profesores José Carlos García-Borrón y Francisco Solano, *hijos* científicos del profesor Lozano, fueron quienes me acogieron cuando regresé a España tras mis años de trabajo en Alemania, y me enseñaron mucho de lo que sé sobre pigmentación. El profesor Lozano es, además, un pionero de la divulgación científica, un escritor prolífico de artículos en prensa y libros, un organizador de múltiples eventos de divulgación en la región de Murcia y un referente que muchos otros (entre los que me incluyo) han tenido cuando han empezado a divulgar. Agradezco, igualmente, a José Carlos García-Borrón, Paco Solano y Celia Jiménez-Cervantes por la atenta revisión de los textos de este libro, y a la editorial por la cuidadosa edición realizada.

Asimismo, quiero dar las gracias a los miembros de ALBA (Asociación para la Ayuda a Personas con Albinismo) por todo lo que me han enseñado sobre humanidad, adaptación y lucha, y sobre cómo convivir con esas diferencias de pigmentación tan evidentes y, a pesar de ello, poder desarrollar y llevar unas vidas plenas. También agradezco a mi mujer, Montserrat, a mis hijos, Mercè y Jordi, y al resto de mi familia y amigos su constante apoyo y comprensión. Junto con todas las personas que han pasado por mi laboratorio y otras muchas con las cuales he colaborado, he podido aprender algo más sobre genética de la pigmentación, sobre estos genes de colores que ahora te invito a descubrir.

Prólogo

Con el gran científico, investigador, gestor y divulgador que es el Dr. Lluís Montoliu me unen muchas cosas, aunque algunas de ellas, forzosamente, estén sujetas a la desincronización del tiempo. Mi admiración y afecto sinceros por él son enormes y sus raíces se ubican antes, incluso, de conocernos personalmente.

Así sucede, por ejemplo, con nuestro interés común por el proceso de la pigmentación. En mi caso, casi coincidente con la fecha del nacimiento de Lluís, tuvo lugar el inicio de ese proceso, condicionado por dos circunstancias de aquel entonces. La primera, que Murcia, mi región, era la cuna española y mundial de la conserva vegetal; y la segunda, que las universidades españolas estaban gobernadas por unos pocos y omnipotentes catedráticos. Al finalizar mis estudios de Químicas, me sentía atraído por el mundo de la ciencia e, inocentemente, pensaba que mi premio extraordinario de la licenciatura serviría para obtener una beca e iniciarme en el campo. Al denegármela los catedráticos responsables, supe que la Fundación Juan March realizaba una convocatoria nacional de becas de investigación y que las mejor dotadas económicamente eran las tecnológicas. Ello determinó que intentase abordar científicamente un problema grave y prácticamente desconocido en aquel entonces: el pardeo enzimático de alcachofas, albaricoques y melocotones, que tantos perjuicios causaba a la industria conservera. Me fue concedida la beca, lo cual posibilitó el inicio de la investigación bioquímica y enzimática en Murcia. Observé, maravillado, que la catálisis enzimática, a través de una primera enzima fenolasa (tirosinasa, en otros organismos), por un simple proceso de oxidación, de un o-difenol a quinona condujese a resultados finales tan diversos e interesantes. Un breve periodo en La Laguna hizo que las investigaciones se extendiesen también al pardeamiento de los plátanos. Sin embargo, cuando, a comienzos de los setenta del pasado siglo, me incorporé en Murcia al que sería mi destino profesional definitivo (catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina), ello me obligó a replantear la situación. La solución más

sencilla fue la de cambiar de modelo, y pasar mi equipo investigador (sucesivamente, a lo largo de muchas décadas) de los vegetales a los anfibios, microorganismos, mamíferos y seres humanos, y abordar no solo aspectos fisiológicos, sino también patológicos de la melanización.

Otro punto de unión con Lluís Montoliu (salvando ese abismo del tiempo) tuvo lugar, sin que él lo supiese, cuando cumplió sus veintidós años. Los científicos europeos interesados en la melanización nos reuníamos, desde 1978, para intercambiar experiencias en los denominados European Workshops on Melanin Pigmentation. En 1985, se celebró la reunión en Murcia y me tocó a mí presidirla; lo más importante de la misma fue el acuerdo de crear la ESPCR (Sociedad Europea para la Investigación de Células Pigmentarias), acuerdo que se oficializó prontamente gracias al entusiasmo del recordado profesor Giuseppe Prota, en la primera reunión de la ESPCR, celebrada en Sorrento. Por ello, hoy, treinta y seis años después, es una enorme satisfacción y orgullo que el timón de esta sociedad lo esté pilotando, de un modo extraordinariamente eficaz y brillante, un gran científico español, el autor de este libro, con el apoyo unánime de todos los científicos pertenecientes a la ESPCR.

La importancia del color la destacaba nuestro Juan Ramón Jiménez con la frase: «¿Qué es el ser ante el color del mundo? El color del mundo es mayor que el sentimiento del hombre», con el mismo sentido que les hizo escribir al pintor francés Fernand Léger que: «El color es una necesidad vital. Es una materia prima indispensable a la vida como el agua y el fuego», o al filósofo Maurice Merleau-Ponty: «El color es el lugar donde nuestro cerebro y el universo se encuentran».

El color no solo es una compleja característica biológica, sino que tiene connotaciones artísticas, industriales, sociales, etc. Como simple anécdota, recordemos al químico inglés William Perkins, quien, en el año 1856, patentaba su invento del primer colorante artificial conocido, el malva, y con ello se inició la revolución en la principal industria existente hasta entonces: la textil, iniciadora de la gran Revolución Industrial. Las ciudades y las personas sustituyeron su oscura uniformidad por las ricas gamas de los colores. Simultáneamente, los artistas pudieron tener a su alcance colores estables y definidos, lo que determinó el nacimiento del impresionismo, con la preocupación por parte de los artistas de este

movimiento de comprender los efectos fisiológicos y fenomenológicos del color.

El interés de Lluís Montoliu por el color o no color (albinismo) en los humanos es solo una más de las múltiples parcelas de su desbordante personalidad científica, que lo hacen sobresalir en muy diferentes aspectos. Así, en primer lugar, es un sobresaliente investigador en campos tan importantes como los modelos animales, la genética, el albinismo, las enfermedades raras, la expresión génica y la bioética. Los científicos tenemos distintas varas para medir nuestra calidad. Comunicamos nuestros resultados en revistas científicas, y una mayor calidad significa no solo un mayor número de lecturas, sino también de citas en las posteriores publicaciones científicas de otros colegas. Dos de las principales medidas, relacionadas entre sí, para evaluar esa calidad son el número de citas y el índice h (Hirsch). En el caso de Lluís, sus citas superan las seis mil, y su índice h en Google Scholar es cuarenta y dos; además, los datos objetivos indican que su productividad científica sigue en aumento en los últimos años. Está en plena madurez científica. Más aún, dentro del campo del albinismo, es el segundo científico más citado del mundo.

Otro aspecto destacable de su desbordante capacidad es la de organizador. Una simple relación de actividades, sin ningún comentario adicional, así lo atestigua:

- En 2006 fundó la Sociedad Internacional de Tecnologías Transgénicas (ISTT), de la que fue su presidente hasta 2014.
- Actualmente, es presidente de la Sociedad Europea de Investigación en Células Pigmentarias (ESPCR), presidente de la Asociación para la Investigación Responsable e Innovación en Edición Genética (ARRIGE) y miembro de las juntas directivas de diversas sociedades científicas adicionales (IFPCS, SEBBM, SEG).
- Ha presidido el Comité de Ética del CSIC y es miembro del Panel de Ética del Consejo Europeo de Investigación (ERC) en Bruselas.

Una tercera actividad, con la que me siento muy próximo, es la de la divulgación científica. No en vano, me inicié en la misma hace más de treinta y cinco años, cuando no se consideraba serio que los científicos hiciésemos divulgación. Afortunadamente, los tiempos cambiaron y uno de los ejemplos actuales más brillantes es el de Lluís Montoliu. Su actividad es frenética y de gran calidad, a través de la web de su laboratorio

en el Centro Nacional de Biotecnología, de sus cuentas de Twitter, Instagram, Facebook, LinkedIn o su canal de YouTube, con decenas y decenas de magníficos vídeos. Los artículos que escribe regularmente en su blog *Gen-Ética* en Naukas son espléndidos por su seriedad científica, variedad, atractivo y amenidad. Basta con citar el título de algunos de los últimos: «Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna», «20 años del genoma humano», «Dos años editando genes», «La ética de la vacunación», «Cápsulas de tiempo», «¿Cómo explicar la molécula de ARN de la primera vacuna COVID-19 con piezas de Tente», «La generación CRISPR», «Editando la humanidad», «Una estupenda comida transgénica», etc.

Afortunadamente, Lluís también ha encontrado tiempo para los libros divulgativos. En el año 2019 escribió *El albinismo*, un ejemplo perfecto de equilibrio entre profundidad científica y divulgación. En el mismo año, también publicó *Editando genes: recorta, pega y coloreas*. Sus diecisiete capítulos son a cada cual más interesante, y la primera edición se agotó rápidamente; se publicó una segunda en 2020 y una tercera en 2021.

Y llegamos al actual *Genes de colores*, con el que, estoy seguro, sucederá lo mismo. Contiene doce capítulos, en los que, además de analizar todos los aspectos (estéticos, sociológicos y fisiopatológicos) en relación con los seres humanos y el color, nos enseña, de un modo apasionante, diversas circunstancias relacionadas con el color de otros seres vivos, desde mamíferos hasta moluscos o reptiles, sin olvidar las consideraciones bioéticas de la posibilidad de «escoger» genes para la descendencia humana.

No es de extrañar, pues, que Lluís Montoliu cuente ya con una amplia lista de reconocimientos y premios. Entre los más recientes, en 2018 recibió el Premio ISTT por su excepcional contribución a las tecnologías transgénicas; la Placa de Honor de la Asociación Española de Científicos, por sus contribuciones a la ciencia española; y el Premio SINCRonizados de la Agencia SINC, por su compromiso en la divulgación científica y su colaboración con los medios de comunicación. En 2019, recibió un premio de la Fundación Antama por su labor como divulgador científico en biotecnología; y en 2020, la Medalla H. S. Raper de la IFPCS/ESPCR, por sus investigaciones en pigmentación y albinismo. También en 2020, fue

finalista del 33.º Premio Boehringer Ingelheim al Mejor Divulgador en Redes Sociales.

En marzo del año 2021, la International Federation of Pigment Cell Societies publicó una tabla actualizada sobre los genes pigmentarios o sus variantes, los «genes del color»; el Dr. Lluís Montoliu es el mantenedor de la misma y uno de los cuatro autores. La lista es impresionante, con casi setecientas entradas. Ello nos indica, aparte de la complejidad del tema, su importancia, ya que buena parte de nuestras más íntimas reservas biológicas se involucran en el proceso. La divulgación del mismo es una tarea difícilísima, y solo una persona como Lluís sería capaz de abordarla y resolverla con sencillez, precisión y amenidad.

Por todo ello, mi más sincera felicitación para el autor de este precioso libro que hoy podemos disfrutar todos, así como para la editorial Next Door Publishers, por el acierto de su elección. Y, respecto a mí, reiterar en nombre de los científicos españoles, mi profunda admiración por la ingente labor científica y divulgadora que está desarrollando Lluís Montoliu, en un país en el que la ciencia, tan imprescindible, ha sido tradicionalmente ninguneada desde los poderes públicos. Y, sobre todo, dejar bien patente mi agradecimiento por el don de contar con su amistad.

José Antonio Lozano Teruel



Nuestros genes de colores

Tenemos poco más de veinte mil genes en nuestro genoma. Veinte mil fragmentos de ADN que contienen la información genética para fabricar, por lo menos, otras tantas proteínas (en realidad, muchas más, puesto que cada gen puede producir diversas proteínas ligeramente distintas), que son las que necesitamos para vivir, nacer, crecer, reproducirnos y también para morir. Pero no todos estos genes son iguales. No todos son igual de importantes.

Si deja de funcionar un gen cuya proteína codificada controla el latido del corazón, nuestro ritmo de respiración o el funcionamiento de nuestro hígado o riñón, no sobreviviremos más allá de segundos, minutos o unas horas, y falleceremos irremisiblemente. Sin embargo, si deja de funcionar correctamente el gen que está asociado a la regulación del color de nuestra piel o de nuestro pelo, entonces, seguramente, cambiará nuestro aspecto exterior, pero no moriremos. Esta es la gran diferencia. La gran mayoría de los genes relacionados con la pigmentación son prescindibles. En general, no los necesitamos para sobrevivir, aunque, obviamente, notamos su disfunción, porque la mayoría de las veces o desaparece nuestra pigmentación, total o parcialmente, o se producen alteraciones en los patrones de pigmentación (un mechón blanco, una mancha de piel clara, sin pigmentación, o, al revés, una peca oscura en la cara, en el cuello, en las piernas). Cambios que se perciben notoriamente, pero que, normalmente, no afectan a nuestra supervivencia.

Esta diferencia fundamental entre los genes que determinan nuestra pigmentación, nuestros genes de colores, y el resto de los genes es la que explica que hayamos avanzado tanto en su conocimiento, dado que podemos «encenderlos» y «apagarlos» a voluntad sin temor a alterar la vida del organismo que estemos investigando. Son un regalo para el progreso del conocimiento y la exploración científica en biología. Por el contrario, para muchos otros genes, intentar apagarlos implica un riesgo

importante que, frecuentemente, es incompatible con la vida, por lo que es más difícil realizar experimentos que nos permitan avanzar en su conocimiento.

La pigmentación es algo imposible de ocultar: se ve, se percibe, tanto en personas como en animales. La diversidad de colores de pelo, piel y ojos que tenemos las personas es increíble. Son los primeros rasgos que nos definen, la primera información que procesamos. Podemos olvidarnos de la cara de alguien a quien conocemos fugazmente, pero recordaremos cómo tenía el pelo o el color de la piel o de sus ojos. Igualmente, nos fascinan los colores de un tigre o la existencia de múltiples razas de mascotas, perros y gatos, con colores y dibujos en el pelaje, con patrones de pigmentación tan distintos.

Por todo ello, no es de extrañar que los primeros genetistas, Hugo de Vries y otros, a finales del siglo XIX y principios del XX, que redescubrieron las observaciones que había realizado aquel monje agustino llamado Gregor Mendel treinta y cuatro años antes, con sus guisantes, intentaran reproducir las hoy llamadas leyes de Mendel de la herencia usando caracteres que tenían que ver con la pigmentación.

Aquellos pioneros de la genética tuvieron unos aliados excelentes: los criadores de mascotas, principalmente ratones, por su pequeño tamaño, facilidad de cría en cautividad y rapidez a la hora de obtener sucesivas generaciones de animales, entre otros motivos. Gente que se había preocupado de establecer razas de ratones blancos, negros, naranjas, con manchas, con rayas, de color gris plateado, etc., para venderlas a clientes interesados en tener en casa una de esas mascotas de colores exóticos, poco habituales, distintos del típico color marrón jaspeado de los ratones de campo o domésticos, los que se cuelan a veces en nuestras viviendas. Hablaré con más detalle de estos criadores de ratones y de su relevancia en la historia de la genética de la pigmentación en el capítulo 11.

¿Adivinas cuál fue uno de los primeros genes de la pigmentación en descubrirse? Efectivamente, el que causa que un ratón pierda toda su pigmentación natural y se convierta en un animal de pelo blanco, piel rosada y ojos rojos: los típicos ratones albinos.

Mucha gente cree que los ratones de laboratorio son blancos, que este es su estado natural, que son así, sin más. Pero, en realidad, son ratones mutantes, con una alteración en el gen que es el principal responsable de

la pigmentación, tanto en ratones como en el resto de las especies de animales. Un gen cuyo nombre desvelaré en este primer capítulo, pero que nos acompañará en, prácticamente, todos los capítulos de este libro, por su relevancia en pigmentación.

Dado que los ratones cambiaban de color de una forma tan evidente, para nombrar aquel carácter, que aquellos genetistas desconocían, lo identificaron con una *C* (del inglés *color*). Mayúscula para indicar la presencia de color (*C*) y minúscula para indicar su ausencia (*c*).

Mendel nos había explicado que cada organismo recibe dos copias de un carácter o factor (todavía no se conocían los genes)¹: una que la heredaba de la madre y otra, del padre. Que había caracteres dominantes que manifestaban su presencia incluso con una sola copia, y otros recesivos, cuyo efecto solo podíamos ver cuando ambas copias eran idénticas².

Al igual que Mendel había hecho con guisantes, aquellos genetistas empezaron a organizar todos los cruces imaginables con ratones. El pionero fue el biólogo francés Lucien Cuénot, que realizó y publicó sus experimentos en 1902. Si cruzaba ratones pigmentados entre sí, hijos y nietos de ratones pigmentados, de una raza pigmentada, todos sus ratoncitos hijos eran pigmentados. Si hacía lo propio con ratones albinos, hijos y nietos de ratones albinos, de una raza albina, todos sus ratoncitos hijos seguían naciendo albinos.

Pero si ahora cruzaba un ratón pigmentado con uno albino, resultaba que toda la descendencia de esta primera generación era pigmentada. Desaparecía el carácter albino, aparentemente. En realidad, lo que estaba generando eran ratoncitos portadores de una copia del gen pigmentado (dominante) y una copia del gen albino (recesivo).

Finalmente, si cruzaba los ratones hijos de ese primer cruce entre sí, para obtener la segunda generación, entonces volvían a aparecer ratones albinos. De las cuatro combinaciones posibles, solo una de ellas daba lugar a albinos (una cuarta parte, es decir, el 25 %), mientras que el resto (tres cuartas partes, es decir, el 75 %) seguían siendo pigmentados.

Es fascinante que los detalles de la herencia genética los descubriera Mendel utilizando guisantes en 1866, que, muchos años después, Cuénot se propusiera repetir los experimentos con ratones, y que, esencialmente,

constatara que Mendel estaba en lo cierto: que las leyes de la herencia genética eran universales y aplicaban tanto para el guisante como para los ratones. También para los humanos, claro está. De la mano de la pigmentación, había nacido la genética moderna.

El gen que se oculta detrás de la letra C, aunque se propuso y sospechó durante muchos años, no se acabó de conocer y confirmar hasta 1990, ochenta y ocho años después de que Cuénot hiciera sus primeros experimentos, gracias al trabajo realizado con ratones modificados genéticamente (ratones transgénicos) de un investigador alemán, Friedrich Beermann, que trabajaba en el laboratorio de Günther Schütz, en el Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer, en Heidelberg. Y allí mismo fue donde aterricé yo a principios de 1991, un año después del experimento histórico, para trabajar con el profesor Schütz. Allí aprendí, de la mano de Friedo Beermann, a investigar con ratones, a modificarlos genéticamente, y allí me di de bruces con la genética de la pigmentación, que ya nunca más abandoné.

El gen asociado al carácter C era el de la tirosinasa (abreviado como *Tyr*, del inglés *tyrosinase*)³. Este gen porta la información necesaria para producir una proteína con el mismo nombre que es capaz de convertir una molécula de L-tirosina, una de las veinte diferentes con las que se fabrican todas las proteínas (llamadas aminoácidos) en otras moléculas intermediarias que acaban transformándose en el pigmento, en la melanina. Es el primer paso de la vía de síntesis de la melanina y, como tal, su papel es extraordinariamente relevante. Ahora entenderás por qué, cuando deja de funcionar este gen, cesa la producción de melanina y aparece el albinismo. De hecho, las mutaciones en el gen de la tirosinasa humano son la causa molecular de uno de los tipos más comunes de albinismo. Te hablaré un poco más de este gen, de sus variantes genéticas y de la proteína resultante en sucesivos capítulos, principalmente en el tercer capítulo, dedicado al albinismo.

El gen de la tirosinasa fue de los primeros genes en estudiarse en animales, y tras él vinieron muchos más. Creo que los párrafos anteriores ilustran claramente la importancia que ha tenido la pigmentación para los avances en genética. Y, viceversa: la relevancia que han tenido los estudios genéticos para los avances en pigmentación.

Evolutivamente hablando, la pigmentación también ha sido un invento útil, relevante. Mediante la pigmentación, los animales pueden camuflarse en el medio natural, tanto si son depredadores como si son presas, para no ser localizados fácilmente. Por ello, los animales salvajes suelen tener colores de piel y pelaje característicos, y patrones de pigmentación que los ayudan a confundirse con la maleza, la vegetación o el suelo. La pigmentación también sirve para que algunos animales alerten a otros de que son tóxicos, estrategia que usan algunos anfibios, reptiles y peces. Naturalmente, la pigmentación también tiene su papel en el éxito reproductivo, ya que puede usarse para suscitar el interés de individuos del sexo contrario. Y, finalmente, entre otras funciones, la pigmentación juega un papel fundamental para protegerse de la radiación solar, cuya exposición excesiva puede causar lesiones malignas en las células de la piel que acaben transformándose en un cáncer con posibilidad de metástasis y muerte eventual del animal o la persona afectada.

¿Cuántos genes son necesarios para pigmentar? ¿Qué parte de nuestro genoma la tenemos comprometida en la producción de pigmento, de melanina? Esta ha sido una pregunta que se han planteado muchos investigadores del campo, y cuya respuesta empezamos a conocer con bastante precisión. Te lo explicaré un poco más adelante, en este capítulo.

Para responder a la pregunta del número de genes que son necesarios para fabricar melanina, lo primero que tenemos que descubrir es dónde se fabrica el pigmento. La respuesta es muy sencilla: en las células pigmentarias. En los animales mamíferos las hay de, por lo menos, dos tipos: los melanocitos y las células del epitelio pigmentado de la retina, con orígenes bien diferentes.

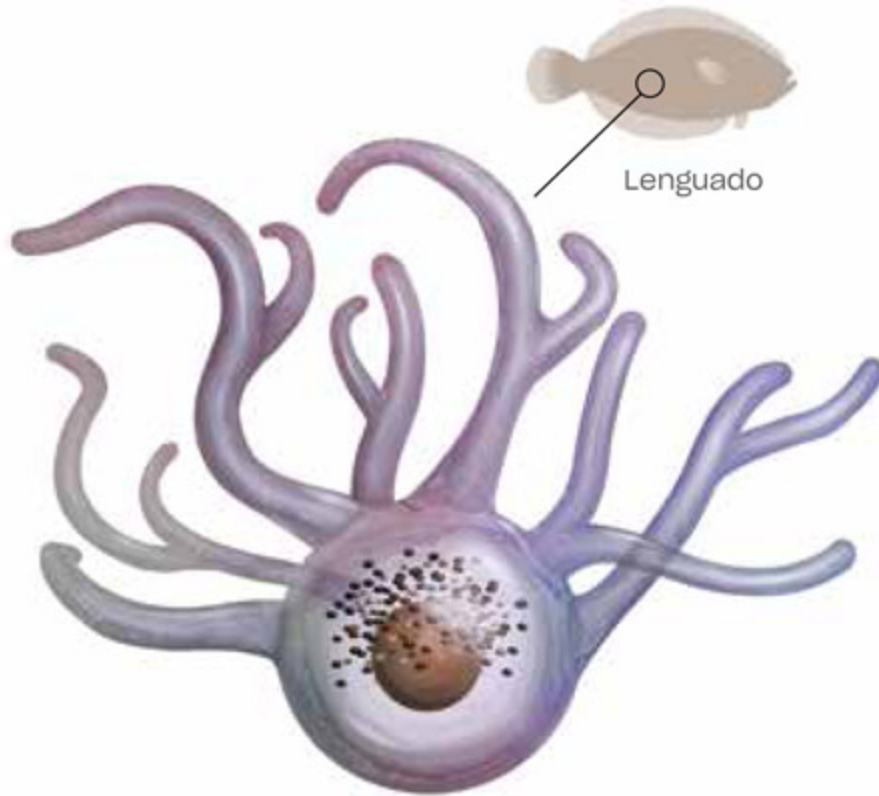


Fig. 1



Fig. 1 Melanosomas concentrados alrededor del nucleo del melanocito.