

Prefacio

Fernando Pardo-Manuel de Villena

Profesor auxiliar, Departamento de Genética,
Universidad de Carolina del Norte
Chapel Hill (Estados Unidos)

Esta excelente monografía ofrece al lector español una reseña de los conceptos fundamentales y de los trabajos más relevantes sobre el fascinante fenómeno del *genomic imprinting* –sellado genómico, como veremos a continuación– o *imprinting*. Por mi parte, como investigador en este campo, desearía recalcar el tortuoso camino que precedió al establecimiento de este nuevo concepto genético. Las dos características fundamentales del *genomic imprinting* son la presencia de herencia epigenética y el hecho de que los genomas paterno y materno no son funcionalmente equivalentes. El *genomic imprinting* es la excepción a las leyes de Mendel de más tardía caracterización, y merece la pena preguntarse por qué no fue descubierto en los mamíferos hasta 1984. En 1960, Helen Crouse había demostrado que los genomas materno y paterno en *Sciara* son funcionalmente diferentes. Desgraciadamente, estas observaciones fueron consideradas meras curiosidades de la determinación sexual de un organismo de popularidad restringida. De hecho, James Crow señalaba el año pasado (*Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 21-40.) que los numerosos cruces recíprocos llevados a cabo en el ratón deberían haber permitido la caracterización del *imprinting* antes de 1984. Aunque teóricamente esto es cierto, en la práctica los genetistas no suelen responder a preguntas que no se han planteado.

Durante las dos últimas décadas se han publicado más de dos mil trabajos sobre el *genomic imprinting*. La investigación se ha concentrado en tres áreas específicas: determinar cuántos y cuáles genes están sellados (*imprinted*), los mecanismos que establecen el sellado y el significado evolutivo de este fenómeno. A pesar del número y la calidad de los tra-

bajos publicados, ninguna de estas preguntas ha podido ser contestada de forma categórica. Mientras siguen descubriéndose nuevos genes sellados, es difícil predecir su número definitivo. Uno de los factores que complica esta tarea es que en algunos genes el sellado se restringe a ciertos tipos de células. Por ejemplo, el gen *UBE3A*, responsable del síndrome de Angelman, sólo está sellado en ciertas regiones del cerebro. En cuanto al mecanismo responsable del *imprinting*, la situación es parecida. Se han producido avances considerables en el estudio de la función de la metilación y la estructura de la cromatina en el control de la expresión génica. Sin embargo, la señal primaria que distingue a los genomas materno y paterno sigue siendo un misterio. Con respecto al significado evolutivo del *imprinting*, la confusión es aún mayor. El *genomic imprinting* se une así a la reproducción sexual en el grupo de los fenómenos genéticos objeto de extensos estudios y para los que aún no se ha encontrado un significado evolutivo satisfactorio. Por último, el *genomic imprinting* ha permitido elucidar la etiología de algunas enfermedades humanas. Su contribución en este campo podría ser mayor en el futuro.

A pesar de los indiscutibles éxitos de la investigación en la última década, algunos investigadores hemos hincapié en dudar de algunas de las premisas más comunes en este campo y en destacar la importancia de las preguntas planteadas para obtener respuestas pertinentes. En cualquier caso, estoy seguro de que el *imprinting* seguirá sorprendiendo e interesando tanto a especialistas como a legos en la materia por muchos años. Como botón de muestra sirvan dos trabajos recientes: en el primero se demuestra que el sellado en células madre o precursoras (*stem cells*) es extremadamente inestable (Humpherys et al. *Science* 2001; 293: 95-97). El sellado es anómalo en los ratones clonados por transferencia nuclear usando dichas células precursoras; sin embargo, los ratones son viables. Estas observaciones pueden tener grandes repercusiones en la clonación de humanos. En el segundo trabajo se ofrecen sólidas pruebas de que el gen *eed* se halla implicado en el mantenimiento del sellado genómico (Wang et al. *Nat Genet* 2001; 28: 371-375). La caracterización de la función de *eed* debería permitir, por fin, pasar del estudio de los genes sometidos a sellado genómico al de los genes que controlan este proceso. ■