

II

COMUNICACIONES EN PLENARIO

**EL CABALLERO DE LAMARCK HA VUELTO.
ALGO A PROPÓSITO DE LA EPIGENÉTICA**
Otro desafío para el derecho penal¹

*Comunicación efectuada
por el Académico Titular Dr. Mariano N. Castex²
en la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires,
en la sesión plenaria del 31 de marzo de 2008*

¹ Este tema está tratado en la publicación del autor: *Ciencia y Derecho. La urdimbre de dos discursos*, Buenos Aires, AdHoc, 2008.

² Director del Centro Interdisciplinario de Investigaciones Forenses (CIDIF).
marianocastex@fibertel.com.ar

Rem in medio ponam

1. Aún hoy en día se mantiene que los caracteres adquiridos no se transmiten.
2. En tal sentido, el ADN sería el único trasmisor del *nature*³ en el ser vivo.
3. La genética está transformando el mundo de las ciencias, impactando sobre el derecho y la criminología, pero en lo que atañe al interés peculiar de estas últimas, nada sólido se constata aún, si bien líneas de investigación múltiples y variadas permiten la formulación de hipótesis de mayor o menor coherencia.
4. Sin embargo, dentro de la criminología y del ejercicio del derecho penal, se percibe que existirían determinados caracteres adquiridos que parecerían transmitirse, los cuales habrían sido incorporados por una o más generaciones inmediatas previas y presentes en el ser que comete los injustos que se enrostran.
5. En palabras psicopsiquiátricas –o más bien de las psicologías de la personalidad y evolutiva– parecería que algo incorporado por el *nurture*⁴ se transmitiría al *nature* de la descendencia y no sería meramente la transmisión de *nurture a nurture*, a través del medio familiar o allegado, como tampoco sería absolutamente necesario uno o más genes específicos, aún no hallados, para hablar de una característica heredada y ausente en generaciones previas a la inmediata anterior.

La epigenética

6. Una nueva ciencia afín a la genética y que se ha denominado *epigenética*, evidencia en sus hallazgos, bien sólidos por cierto,

³ En términos de psicología de la personalidad: “aquello que el ser trae al mundo al nacer; lo que hereda”.

⁴ En términos de psicología de la personalidad: “aquello que el ser incorpora a través de su interacción con el medio –tanto dentro del seno materno, como al evolver post parto a lo largo de su vida toda”.

que determinados caracteres adquiridos se transmiten a los descendientes. Ello abre el juego del conocimiento hacia nuevas hipótesis por fuera de las estrictas imposiciones que impone la cadena genética, el cual comienza a desarrollarse a partir de dos investigaciones transgeneracionales importantes.

7. La primera, se efectúa entre los descendientes de la gran hambruna del invierno de 1945 en Holanda. Al respecto, L. A. Pray⁵, señala que hacia fines de la Segunda Guerra Mundial, un embargo alimentario impuesto por el gobierno nazi en Holanda occidental (área con una elevada densidad de población y con sus campos fértiles para uso agroganadero, despoblados por rapiña enemiga, destruidos o inundados) a lo que se sumó un invierno inusualmente riguroso en sus condiciones climáticas, condujo a una población de alrededor de 30.000 personas a una hambruna severa. Las investigaciones que documentaron los nacimientos de la época y el seguimiento a largo término de los vástagos nacidos de madres que sufrieron tales privaciones señalaron la presencia en estos de una serie de alteraciones en el desarrollo y en la adultez –bajo peso al nacer, diabetes, obesidad, coronariopatías, diversas patologías oncológicas y presencia de partos en su descendencia (segunda y tercera generación) de fetos anormalmente pequeños. Claro caso este por cierto, en donde caracteres adquiridos se transmiten a la descendencia.
8. La segunda desarrollada por investigadores británicos y suecos, (M. Pembrey –genetista de la London University– y L. O. Byrgen de la Universidad de Humea en Suecia)⁶, quienes se ocuparon de estudiar poblaciones de hijos de hombres que habían pasado hambre o comenzado a fumar a una edad temprana –entre los 9 y los 12 años de edad– y en quienes la masa corporal se presentaba distinta a la media normal. Sus investigaciones abarcaron extensos períodos de tiempo que se extendieron hacia atrás hasta la última década del siglo XIX, lo que permitió relacionar entre sí a padres, hijos y nietos. Con posterioridad, Byrgen y

⁵ Leslie A. Pray, “Epigenetics: genome, meet your environment”, *The Scientist* 18(13):14-20, July 5, 2004.

⁶ Marcus Pembrey, “Genetic epidemiology: some special contributions of birth cohorts”, *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004 jan; 18 (1): 3-7 14738540; “The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a resource for genetic epidemiology”, *Eur J Endocrinol.* 2004 nov; 151 Suppl 3: U 125-9 15554897; Gunnar Kaati, Lars Olov Byrgen, Marcus Pembrey and Michael Sjöström. “Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity”, *Eur J Hum Genet.* 2007 apr 25: 17457370.

colaboradores, en 2002, da a conocer resultados de investigaciones en donde es posible asociar entre la alimentación de niños varones pre adolescentes y la incidencia de diabetes y alteraciones cardiovasculares en sus hijos y nietos, sorprendiendo el hecho de que tales alteraciones de los abuelos, aparecían únicamente en los descendientes varones pero no en las hijas o las nietas.

9. En la actualidad se admitiría que los caracteres adquiridos por circunstancias ambientales no modifican el ADN, sino la forma como éste se expresa. Y es esta forma de expresión la que se transmite a los descendientes, a no ser que nuevas circunstancias vuelvan a modificar la expresión.
10. Estudios experimentales han demostrado por otra parte, que las modificaciones en la alimentación son capaces de alterar al menos uno de los marcadores epigenéticos, esto es, la metilación del ADN, modificación reversible que conducirá a que se activen o se desactiven determinados genes, lo cual a su vez afecta los atributos físicos de las crías, como en el caso del color.
11. El estudio de los mecanismos biológicos productores de tales transformaciones –que no implican mutación alguna–, son por ende objeto de estudio de la epigenética. Por ejemplo en el caso de la inactivación de los genes del cromosoma 15 que conducen a los síndromes conocidos como de Angelman y de Prader Willi, su evidenciación clínica en un heredero variará *según que el origen del cromosoma portador de la mutación provenga del padre (el segundo) o de la madre (el primero)*. En otras palabras una misma mutación cromosómica del c 15, según la provea el progenitor o la progenitora producirá dos enfermedades diversas por completo.
12. Resumiendo lo dicho, en el interior de los cromosomas se encuentran tres capas:
 1. LOS GENES CODIFICADORES DE PROTEÍNAS: Son los que conocemos como los únicos depositarios de la herencia.
 2. LOS GENES NO CODIFICADORES: Cumplen una función destacada, pues al par que las histonas, las señales químicas unidas al ADN, forman la cromatina. Estos genes resultan importantes para la herencia y el desarrollo de las enfermedades y dan lugar a ARN activos; los mismos que alteran el comportamiento de los genes codificadores.
 3. LA CAPA EPIGENÉTICA DE LA INFORMACIÓN: Ésta resulta crucial para el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y el cáncer. No altera la secuencia de ADN, aunque ciertamente pue-

de afectar la salud. Son las “epimutaciones” las que dan origen a enfermedades como la esquizofrenia y las variaciones epigenéticas que explican las discordancias entre gemelos idénticos, que comparten las secuencias de ADN idénticas.

13. Las variaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes. Si es alta la concentración de “X” sustancia, la actividad será elevada.

El código epigenético – El rol de las histonas

14. El código epigenético está constituido por un sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas, siendo éstas, proteínas que se unen al ADN para empaquetarlo. El ADN rodea estas proteínas que se sitúan a intervalos regulares a lo largo de la cadena.
15. En general, se pensaba que las histonas jugaban un papel pasivo en la estructuración de los cromosomas y nulo en la activación de los interruptores que “encienden o apagan” los genes, es decir, que los activan o inactivan.
16. Un código de las histonas es el que gobierna la expresión de los genes pues sus colas proteicas (las de las histonas) catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los acetilos que amplifican genes vecinos.
17. Actualmente toma relevancia la participación activa en la dinámica de la estructuración del cromosoma y del papel que estas proteínas pueden jugar en la activación o inhibición génica de ciertos genes que puede conducir a la aparición de enfermedades, como lo señalan Ken-ichi Noma, C. David Allis, and Shiv I. S. Grewal, del Wistar Institute, en 2001⁷.

⁷ Ken-ichi Noma, C. David Allis, and Shiv I. S. Grewal, “Transitions in distinct histone H3 methylation patterns at the heterochromatin domain boundaries”, *Science* Aug 10 2001, 293: 1150-1155. Para los recientes trabajos de Ken-Ichi Noma y colaboradores pueden consultarse los siguientes: Noma K, Cam HP, Marañón RJ, Grewal SIS, “A role for TFIIC transcription factor complex in genome organization”, *Cell* 125, 859-872, 2006; Noma K, Sugiyama T, Cam H, Verdel A, Jia S, Zofall M, Jia S, Moazed D, Grewal SIS, “RITS acts in cis to promote RNA interference-mediated transcriptional and post-transcriptional silencing”, *Nature Genetics* 36, 1174-1180, 2004; Noma K, Grewal SIS, “Histone H3 lysine 4 methylation is mediated by Set1 and promotes maintenance of active chromatin states in fission yeast”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 16438-16445, 2002; Hall IM, Shankaranarayana GD, Noma K, Ayoub N, Cohen A, Grewal SIS, “Establishment and maintenance of a heterochromatin domain”, *Science* 297, 2232-2237, 2002.

18. A su vez, investigadores del Cold Spring Harbor Laboratory (Long Island, NY, USA) señalan en un estudio publicado en *Science*⁸ que diferencias aparentemente pequeñas entre dos histonas pueden tener efectos dramáticos en la estructura del cromosoma y en la expresión de los genes. En las regiones “silenciosas” del cromosoma, allí donde el ADN está fuertemente empaquetado por la histona H3, los genes están inactivados. Por el contrario, las regiones activas del cromosoma, donde los genes se expresan y el ADN puede recombinar con facilidad, existe una variedad levemente distinta de la histona H3. Esta diferencia se debe a que la histona H3 situada en regiones inactivas del cromosoma tiene metilado el aminoácido lisina de la posición 9, mientras que la histona H3 de las regiones activas tiene metilado otro aminoácido, la lisina de la posición 4.
19. Pareciera que aquello que marca la transición entre las regiones silenciosas y las activas en los cromosomas tiene que ver con diferencias en las posiciones de metilación de la proteína histona H3.
20. Este descubrimiento implica importantes implicaciones en muchas enfermedades de origen genético, ya que los daños en los elementos que ocupan las posiciones de transición en las regiones críticas de los cromosomas podrían producir la activación o la inactivación de los genes situados en dicha región cromosómica, con consecuencias potencialmente serias.
21. En otro estudio de los mismos autores, se indica que al código de la secuencia del ADN hay que añadirle el código de la histona, ya que modificaciones en la proteína histónica pueden reorganizar el genoma en regiones activas o inactivas y pueden ser heredadas de forma estable en la mitosis y la meiosis, dos formas de división celular.
22. Grewal y Amar Klar, en 1996, encontraron que la herencia mendeliana a veces no solo depende de la transmisión de la información genética, sino que también influye la transmisión de la estructura del cromosoma.
23. Considerando que los genes no son solo ADN, sino ADN y las proteínas asociadas, los autores propusieron un modelo de replicación en el que se hace una copia tanto de la molécula de ADN como de la ultra estructura del cromosoma.
24. El estudio publicado por los investigadores del Cold Spring Harbor Laboratory, junto a otros enfocados en línea similar, pa-

⁸ *Science*, 10 de agosto 2001.

recieran conducir a la aclaración del papel que juegan las histonas y otras proteínas en el proceso de replicación del ADN. En este sentido, investigadores del The Wistar Institute presentaron un estudio en el mismo número de la revista *Science* que apoya esta teoría⁹.

25. En este estudio, los investigadores del Wistar Institute encontraron una enzima que trabaja en colaboración con otra enzima para modificar las histonas, activando la transcripción de un gen en levadura. Los resultados muestran por primera vez cómo dos modificaciones de una histona, una dependiente de la otra, son necesarias para la activación de un gen.
26. Se estima que solo una décima parte de los genes humanos están siempre activos, el resto están silenciados en una estructura de empaquetado complejo formado por ADN y proteínas asociadas a cuyo conjunto se denomina cromatina. Cuando un gen ha de ser activo, la cromatina se tiene que abrir en esa localización, y solamente en esa zona, para que el gen sea accesible a los complejos de transcripción.

¿Qué son las histonas?

Recuérdese que las histonas son proteínas pequeñas alrededor de las cuales la hebra de ADN da una vuelta creando así unas estructuras llamadas nucleosomas. Estas cadenas de nucleosomas forman la cromatina, que es una subestructura del cromosoma, de los que se tienen 23 pares en el núcleo de cada célula. Cuando el ADN está firmemente unido a las histonas, los genes de esa zona no pueden transcribir ya que no pueden ser accedidos por la maquinaria de transcripción celular, pero cuando esta unión se relaja, sí son accesibles. Esta es la *teoría del código de la histona* que el autor del primer estudio, David Allis, ha propuesto.

La herencia epigenética – El epigenoma

27. En función de lo expuesto, la **herencia epigenética** resulta de la transmisión de secuencias de información no-ADN a través de la meiosis o mitosis. La información epigenética modula, por

⁹ Wan-Sheng Lo & alii, "Snf1—a Histone Kinase that works in concert with the Histone Acetyltransferase Gcn5 to Regulate Transcription", *Science* Aug 10 2001: 1142-1146.

tanto, la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. Los patrones de metilación de ADN son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de fenómenos epigenéticos.

28. El *epigenoma* es la información epigenética global de un organismo, conociéndose en la actualidad tres principales tipos de información epigenética, las cuales son:
 - La metilación de la citosina del ADN. Significa una modificación del ADN, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltransferasa. La metilación del ADN ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.
 - La *impronta* genética (*o imprinting*).
 - La modificación de histonas: incluyendo acetilación, metilación y fosforilación
29. Dentro de los mecanismos epigenéticos más estudiados se puede mencionar el “**imprinting**” o “**impronta**”, el cual se manifiesta solo en organismos superiores. Cuando se habla de *imprinting*, se hace referencia a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio en su forma de manifestarse que tienen los genes “impruntados” está generalmente ligado a su origen parental. Un gen impruntado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo “**marca**” o deja una impronta sobre todos los genes “impruntables” de acuerdo al sexo del individuo.
30. También hay que indicar que la célula no puede sintetizar los orgánulos “de novo”. Por ello, además de la información que contiene el ADN, una célula necesita información epigenética en forma de al menos una proteína característica en la membrana del orgánulo que se quiera sintetizar. Esta información es transmitida desde la membrana del padre a la de la progenie en forma del propio orgánulo.
31. Los aportes previamente reseñados han abierto en el campo sanitario un nuevo filón, existiendo en la actualidad varias compañías que se dedican casi exclusivamente a desarrollar medicamentos que restauren los cambios epigenéticos. Así, “Pharmion Corporation” en USA ha creado un nuevo fármaco llamado *Vidaza*, que bloquea la metilación del ADN en las células cancerígenas y estimula los genes que detienen el desarrollo tumoral, mientras

que en Alemania se ha creado la empresa “Epigenomics” que desarrolla pruebas de diagnóstico de los cánceres de mama y próstata basándose en la **epigenética**.

Reflexiones psicopsiquiátricas forenses

Hasta aquí un escueta presentación del significado que tienen en las ciencias actuales *los estudios epigenéticos*. Lo esencial es tener en cuenta que éstos intentan explicar cómo es posible que ciertas características adquiridas a lo largo de la vida de un ser vivo, se trasmita a su descendencia, sin implicar por ello una modificación del ADN en su contenido esencial. Aparece de tal modo la concepción de la modificación de la expresión del gen.

*

Desde el punto de vista de la psicopsiquiatría, las implicancias que surgen de este concepto con claro tinte lamarckiano, abren el camino a la comprensión del porqué situaciones carenciales y/o altamente traumáticas en el orden del psiquismo, pueden ser transmitidas o no a la descendencia. Es posible que, como ocurre cuando en el campo del derecho penal y la criminología se habla de la puesta en cuestionamiento actual del libre albedrío –lo que acarrea no pocos problemas en la temática de la culpabilidad–, se impute a quienes hacen referencia a la escasa o nula libertad que tienen no pocas conductas delictivas en función de mecanismos fallidos neurocerebrales, el haber retornado al determinismo, desenterrando a Lombroso y sus geniales adláteres. Pero cabe apuntar que las intuiciones de Lombroso tenían sus fundamentos, errando tal vez en sus métodos y en no pocas de sus conclusiones. Pretender calificar minusvalorativamente como “determinismo trasnochado” a realidades científicas que son verificables, suena más bien a un absurdo. Después de todo, Lombroso ancló la conducta criminal –o al menos pretendió hacerlo– en bases orgánicas, apuntando, dentro de sus limitaciones, a líneas similares a las que hoy en día aportan tanto las neurociencias como la genética y la epigenética. Es cierto que se han perdido décadas procurando aislar los genes criminales sin mayor resultado hasta la fecha, pero la epigenética está comenzando a proveer explicaciones razonables sobre el porqué de la transmisión de no pocos caracteres adquiridos, los que ciertamente no viajan en el ADN, pero sí junto a

él, si uno se atiene a las evidencias científicas actuales. Por otra parte, el determinismo colaboró con el derecho penal y la criminología en el esfuerzo sobre humano para mantener una culpabilidad basada en el libre albedrío del “degenerado” y del “perverso” o figuras disparatadas similares, descalabrándose ahora estas construcciones a la luz de los nuevos logros del pensar humano. Es tiempo entonces de aceptar las nuevas realidades que manan por doquier iluminando la misteriosa complejidad del hombre, y comenzar a repensar, a la luz de todo ello, la concepción del derecho en lo que hace a los actos humanos, a la culpa, al sentido y significado de la pena, teniendo empero bien a la vista y sobre el tapete, los innumerables escollos que en tamaña labor surgen en el diálogo entre las ciencias y el derecho. Además, en el fondo, la libertad humana es tema complejísimo que no podrá ser explicada en toda su esencial policromía, por una u otra ciencia, como tampoco por el derecho. Quienes desde estos planos lo intentan, olvidan que egresan al hacerlo de su área específica y se introducen por al vasto campo de la *filosofía*.

*

Tomando distancia de lo hasta aquí expuesto, pasando a un plano de reflexión, abonada por intuición nacida en más de medio siglo de experiencia profesional, así como a diario se habla ya en medios especializados, del riesgo que conllevaba la aceptación de las limitaciones psiconeuro orgánicas humanas, cuando a la vez se tomaba a éstas como estandarte para predicar “la peligrosidad” y prevenir sus consecuencias en formas que bordean la frontera de una franca violación a los derechos humanos, mucho es de temer que los cuestionamientos en que introduce la epigenética puedan en un futuro no muy lejano, ser tomados y elaborados por discursos político sociales, como el de la “seguridad” y/o similares, surgiendo así novedosas concepciones que aterran a las imaginaciones aún menos fértiles. Si la manipulación genética es hoy en día un hecho con consecuencias impredecibles, la perspectiva del dominio de las técnicas que la epigenética está investigando, apabulla. La historia ya registra intentos eugenésicos, discursos sobre razas superiores e inferiores y manipulaciones que espeluznan, blanqueadas no sin cierta timidez por el arte filmico (por ejemplo: *El tercer mellizo*), pero sin que el ciudadano común sepa muy bien qué cosa hacen realmente no pocos laboratorios de investigación, bajo subsidios de Estados que no blanquean sus objetivos reales. En este sentido el derecho penal está resultando absoluta-

mente estéril en procurar la erradicación de esta suerte de manipulaciones, cuando de legislación en países en particular se trata. Un laboratorio que ve limitado su campo de acción en un país, se mudará a otro en donde no lo esté. ¿Acaso la legislación internacional puede impedirlo y resultar más eficaz al respecto? *Ipsa res loquitur*.

Lo que ciertamente concierne a todos aquí y ahora es señalar que en función de lo ilustrado en esta comunicación y a través de las páginas de un libro pronto a salir, la criminalidad no se disminuye por cierto, con más penas, más instituciones represivas y mayor número de tipificaciones penales –algunas de ellas francamente carnalescas, sustitutivas del pan, garbanzos y circo para acallar a la plebe romana–. Para disminuir la criminalidad es necesario conocer a fondo las causales profundas que le permiten no solamente subsistir –algunas formas existen desde Caín y Abel– si no también expandirse en número, modalidad y crueldad. Y aquí entra a tallar la temática de la carencia en las edades tempranas y los traumas físicos y psicoemotivos, que se inscriben –al parecer a toda edad– a nivel de determinadas áreas cerebrales y permiten el desencadenamiento del cerebro primitivo del ser humano, ante la disminución o pérdida de la función superior valorativa y reguladora de la conducta.

Es obvio que cuando se habla de carencias y de traumas –sobre todo psicoemotivos– a la luz del desarrollo de la epigenética, la genética conductual y las psico neuro ciencias, el primer puesto en cuanto a creación de estados de riesgo, se lo lleva indudablemente el ejercicio del *Poder de acondicionamiento* y sus hermanos –volviendo al esquema del pensador P. Prini ya citado *longe lateque*–, es decir, el *embrutecer* al ser humano en todas las formas posibles.

En lo que hace al *Poder Penal* –hermano del anterior– en cuanto se excede éste de los límites que hacen a una legítima –por ende prudente y medida– coerción, es obvio que produce toda suerte de traumas que dejan su huella en el psiquismo de quienes lo sufren y en este punto cabe mencionar en primer término a *la privación de la libertad*, en todos sus grados, pero mucho peor cuando ésta se aplica en forma infrahumana, que es lo habitual, sobre todo en algunos países que viven preocupados por la vigencia de los derechos humanos en otras naciones que no sean la propia, a las que denuncian de continuo, sin mirar en el patio propio. Ya lo decía el viejo dicho: *Ven la brizna en el ojo ajeno y no alcanzan a tomar conciencia de la existencia de la viga en el propio*.

*

En síntesis, la epigenética entreabre el portón para el acceso a numerosos beneficios para la salud humana y a una mejor comprensión del factor hereditario, permitiendo efectuar la distinción entre el real *nature* (ADN estricto transmitido) y aquello del *nurture* que ciertamente puede transmitirse a la descendencia, aun cuando no se sepa bien todavía ni en cuanto, ni cómo. Por tal razón se impone tomar muy en cuenta que la aplicación de toda suerte de violencia sobre un ser humano deja una huella indeleble en su psiquismo global, lo que incluye la dimensión orgánica –aun cuando no se puede detectar ello aún en toda su riqueza– y que esta huella indeleble puede ser transmitida a la descendencia.

El riesgoso corolario a lo afirmado consistiría en sostener que esta suerte de avance de la ciencia, expresada en discurso a los campos del derecho –en especial el penal– y de la criminología, corre el riesgo desde el ser mal interpretada o incluso desechada por absurda, a ser manipulada en función de las avideces o conveniencias de las formas de poder que dominan nuestra sociedad supuestamente *libre*. Y el campo más fecundo para ello parecería ser el uso y abuso del concepto altamente equívoco de la peligrosidad.