

Genes de colores

Lluís Montoliu
Ilustraciones de Jesús Romero

© 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 **11**

Prólogo. José Antonio Lozano Teruel **15**

1. Nuestros genes de colores **21**
2. La fascinación que suscitan las personas pelirrojas **35**
3. No todas las personas con albinismo tienen el pelo blanco **50**
4. ¿Por qué las personas negras son negras? **71**
5. Ganando o perdiendo pigmentación solo en algunas zonas del cuerpo **89**
6. ¡Qué bonitos son los ojos azules y verdes... si esos colores existieran! **105**
7. Morenos, castaños, rubios..., los casi infinitos colores de nuestro pelo **120**
8. ¿Las cebras son negras con rayas blancas, o blancas con rayas negras? **137**
9. Esos pelajes de colores tan interesantes que tienen los gatos **152**
10. ¿Cómo cambian de color los camaleones y los pulpos? **173**
11. La genética que nos enseñan las mascotas y los animales en general **187**
12. Quiero que mi hijo sea rubio y con ojos azules **205**

Epílogo **221**

Glosario **225**

Genes de colores nombrados en este libro **230**

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 labora-

torio 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 colorea*. 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 SINCrónizados 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



1

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

¹ Hasta 1944 no se confirmó que el ADN, y no las proteínas, era el responsable de almacenar y transmitir la información genética, gracias a los investigadores Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty.

² Jugando con las letras *C* y *c*, solamente había cuatro combinaciones posibles: *CC*, *Cc*, *cC* y *cc*. Las tres primeras deberían corresponder a ratones pigmentados (dado que, en todos estos casos, por lo menos había una *C* mayúscula, que era dominante), y solamente los ratones que eran *cc*, que heredaban la copia albina tanto de su padre como de su madre, eran los ratones blancos, albinos.

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, constatará 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 intermedias que acaban transformándose en el pigmento, en la melanina. Es

³ Las abreviaturas de los nombres de los genes se escriben siempre en cursiva (p.e., *Tyr*). Los genes humanos se escriben con todas las letras en mayúscula (p.e., *TYR*). En el caso de los genes del ratón o de la rata, solo la primera letra va en mayúscula (p.e., *Tyr*). En otras especies, como, por ejemplo, en peces cebra, todas las letras se escriben en minúscula y en cursiva (p.e., *tyr*). Si nos referimos a las proteínas codificadas por esos genes, entonces se escriben sin cursiva (p.e., *TYR*, *Tyr* o *tyr*).

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 pigmen-

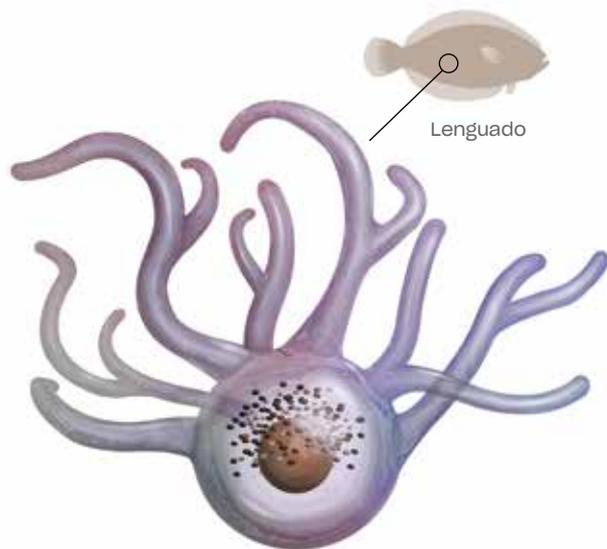


Fig. 1

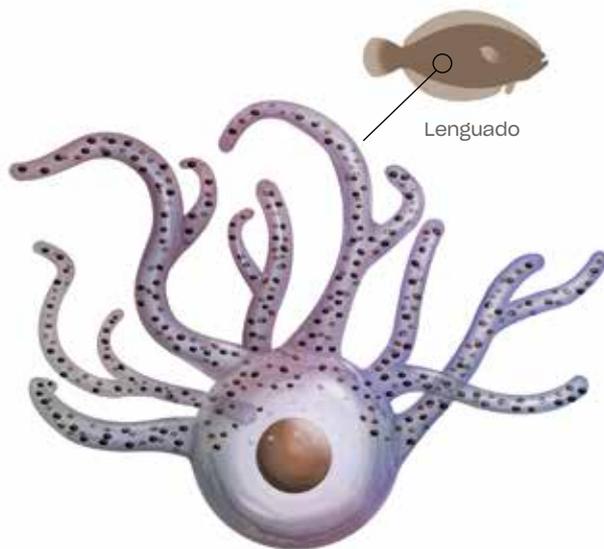


Fig. 2

tarias. 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.

Los melanocitos son las células pigmentarias por excelencia. Contienen unas verdaderas fábricas de pigmento, que llamamos melanosomas. En su interior, encontramos todas las proteínas que se requieren para la síntesis de la melanina. En los melanosomas se produce y se acumula la melanina. Cuando observamos los melanocitos al microscopio óptico, a un aumento considerable, es relativamente fácil ver los puntitos de color muy oscuro que hay en su interior. Esos mismos melanosomas se ven como manchas negras al microscopio electrónico, puesto que son tan densos que no dejan pasar la luz (en el microscopio óptico) o los electrones (en el electrónico).

Los melanocitos tienen una forma estrellada, con una zona central y multitud de prolongaciones, como si fueran brazos, con los que llegan a cubrir una superficie considerable del órgano o tejido donde estén. Los melanosomas están en el citoplasma, en el interior de la célula, inicialmente alrededor del núcleo, pero pueden desplazarse hasta los extremos más alejados. ¡Pueden moverse! ¿No te parece sorprendente? Pues espera a descubrir la consecuencia de que podamos mover los melanosomas dentro de los melanocitos.

► Fig. 1
Melanosomas concentrados alrededor del núcleo del melanocito.

Fig. 2
Melanosomas dispersos en el melanocito y sus prolongaciones celulares.

Si acumulamos todos los melanosomas alrededor del núcleo de la célula, y dejamos todo el resto de la célula, todas las ramificaciones, sin ellos, entonces la mayor parte de la superficie cubierta por el melanocito aparecerá como translúcida, como transparente. Si ocurre lo mismo con centenares o miles de estos melanocitos, al unísono, la piel de aquel animal aparecerá como si no tuviera pigmentación, con un color claro.

Si ahora invertimos el proceso, fomentamos la dispersión de los melanosomas para que cubran la mayor superficie disponible por la célula, y rellenamos todas las prolongaciones de la misma, y si además esto ocurre a la vez en muchos melanocitos, entonces la piel de aquel animal aparecerá más oscura, incrementará inesperadamente su pigmentación. Esto no es magia, es el resultado del movimiento coordinado de los melanosomas en el interior de los melanocitos, al reagruparlos alrededor del núcleo de la célula o dispersarlos al máximo hasta cubrir toda la superficie celular. Acabas de descubrir cómo muchos animales, como los lenguados u otros peces bentónicos del suelo oceánico, los pulpos o los camaleones, son capaces de cambiar de color (algunos muy rápidamente). Sin embargo, en algunos de estos animales son otras células pigmentarias, distintas de los melanocitos, las responsables de estos cambios de color, como te comentaré en el capítulo 10.

En los animales vertebrados (los que tienen una columna vertebral, una espina dorsal, como los mamíferos, los peces, las aves, los reptiles, los anfibios, pero no los pulpos ni las medusas ni los cangrejos), los melanocitos derivan de una estructura biológica muy importante que aparece tempranamente durante el desarrollo: la cresta neural. Situada en la parte más dorsal, en el centro de la espalda en formación, de la cresta neural nacen y salen unas células que acabarán convirtiéndose en melanocitos, pero que, mientras salen de la cresta y se dirigen a su destino, como todavía no lo son, los llamamos melanoblastos. Estos empiezan a migrar y a dirigirse a muchos sitios del cuerpo: a la piel, a las raíces de los pelos, a la cóclea que tenemos en el oído interno, al iris que da color a nuestros ojos, al coroides que envuelve el globo ocular y hasta a las válvulas de corazón, entre otros muchos destinos donde los melanocitos realizan funciones diversas e importantes.

Los melanoblastos, mientras van moviéndose hacia su destino, van completando su conversión a células pigmentarias, van madurando, y em-

piezan a acumular pigmento, hasta convertirse finalmente en melanocitos, cuando ya llegan a su destino definitivo.

Al moverse por determinadas partes del cuerpo, estas células pigmentarias van delimitando territorios, van generando bandas, rayas, que surgen desde el centro de la espalda, desde la espina dorsal, hacia los dos lados, y, si todo va bien, se encontrarán en la parte ventral (en la barriga del animal). Cuando el viaje se interrumpe por alguna razón, se altera el rumbo y se cambia el camino o no se completa en su totalidad, vamos a dejar partes del cuerpo del animal sin pigmentar (por ejemplo, una mancha clara en el centro de la barriga, característica de muchas mutaciones en genes de colores), o vamos a cambiar el patrón original de bandas que estaba programado genéticamente de una manera, para crear otro patrón, que puede ser muy distinto (por ejemplo, en lugar de rayas, generamos puntos, topos) más o menos al azar. Creo que empiezas a intuir cómo, mediante estos movimientos de los melanocitos y conjugándolos con la activación de la producción de pigmento, podemos crear formas, patrones de pigmentación y pelajes que sean característicos de un animal.

Pues bien, detrás de las decisiones que incitan a las células de la cresta neural a comenzar a migrar, a empezar a convertirse en melanoblastos, a proliferar y dividirse, a madurar y especializarse en melanocitos, a llegar hasta un destino u otro del cuerpo, a activar o no la fabricación de pigmento, a decidir qué tipo de pigmento va a producirse, etc., detrás de todas estas decisiones, hay genes de colores cuya activación determinará, en cada caso, el patrón final de la pigmentación que obtendremos.

Los mamíferos solo tenemos un tipo de célula pigmentaria derivada de la cresta neural: los melanocitos. Pero otros animales vertebrados, como los peces (y también anfibios y reptiles), tienen más de un tipo de estas células pigmentarias⁴. La distribución de todas ellas por el cuerpo del animal y su combinación, junto con los nada desdeñables fenómenos de difracción de la luz que incide sobre ellas, es lo que crea estos patrones bellísimos de colores que tanto apreciamos en muchos peces y reptiles (como los cama-

⁴ Además de los melanocitos, conocemos los melanóforos, iridóforos, leucóforos, cianóforos, eritróforos y xantóforos, especializados en acumular distintos tipos de pigmentos y globalmente llamados cromatóforos. Los melanóforos acumulan pigmento oscuro-negro, la melanina, y son equivalentes a los melanocitos de los mamíferos. Los iridóforos acumulan pigmentos iridiscentes (los colores plateados de muchos peces). Los leucóforos acumulan pigmentos blanquecinos; los cianóforos, pigmentos azules; los eritróforos, pigmentos rojos; y los xantóforos, pigmentos amarillo-anaranjados.

leones) que observamos, absortos, tras el cristal en acuarios o terrarios. O, si somos afortunados, en una inmersión en alguna de las barreras de coral que todavía existen en el mundo.

Para generar un determinado color y patrón de pelaje, un color de piel, un color de ojos, no solamente dependemos de la cantidad y el tipo de pigmento que seamos capaces de fabricar, sino que tiene también mucho que ver con cómo los melanocitos logran llegar a su destino correcto, cómo se ubican donde les corresponde y cómo se activan cuando les toca. O cómo se apagan, según nuestro estado de ánimo, de alerta, de estrés o de agitación.

Un ejemplo reciente que ilustra cómo la pigmentación está relacionada con nuestro estado general, con cómo nos sentimos, lo tenemos en la súbita aparición de canas en personas sometidas a elevados niveles de estrés. La mayoría de los gobernantes, tras pasar algún tiempo ejerciendo las altas responsabilidades asociadas al cargo, envejecen de forma muy evidente. Y una de las primeras señales de ello es la aparición de canas, de pelos blancos. Lo vimos con el expresidente de EE. UU. Barack Obama, que ejerció su cargo entre 2009 y 2017, y con nuestro expresidente Felipe González, que habitó en La Moncloa entre 1982 y 1996. Solo hace falta comparar, con cualquiera de ellos, fotografías al inicio y al final de sus mandatos. Otros, sin embargo, tratan de ocultar el implacable paso del tiempo y la pesada responsabilidad de sus cargos con tintes para el pelo, aunque sus barbas blancas los delaten. La sabiduría popular nos recuerda aquello de que todo disgusto conlleva la aparición de canas⁵. Y esta afirmación, que muchos dábamos por cierta y descontada, fue confirmada experimentalmente, en ratones, a principios del año 2020, por investigadores de la Universidad de Harvard. Estos científicos constataron que, tras someter a los animales a situaciones estresantes, estos encanecían. Las hormonas del estrés, como la adrenalina, vaciaban la raíz del pelo de células madre capaces de producir nuevos melanocitos. Al desaparecer estas células productoras de melanocitos, el próximo pelo que salía de ese mismo folículo ya no era

⁵ Que se lo digan a María Antonieta, la última reina francesa, esposa del rey Luis XVI, o a Tomás Moro, filósofo inglés del siglo XVI. Ambos fueron ejecutados y encanecieron notoriamente los días previos a su muerte. Sin embargo, en estos dos casos parece que la explicación sería la caída repentina del cabello, por el estrés o el miedo, que afectó principalmente a los pelos pigmentados, respetando las canas, mucho más resistentes, debido a una enfermedad dermatológica de origen genético llamada alopecia areata.

pigmentado, sino un pelo blanco, una cana. El estrés había provocado la desaparición irreversible de los melanocitos.

Implícitamente, el ejemplo anterior ya te da las claves para explicar la aparición de las canas. En efecto, se trata de pelos que nacen en folículos capilares, pero que ya no tienen melanocitos que puedan aportarles melanosomas en su base que los pigmenten. Son pelos que nacen sin pigmentación. Y, cuando esto ocurre (por estrés, por edad, por enfermedad...), normalmente ese pelo ya nunca más volverá a ser pigmentado. Así que, ya sabes, es cierto, cada cana que te descubras te acompañará el resto de tu vida, por más que te la arranques. El pelo que volverá a salir en el mismo sitio seguirá siendo tan blanco como el anterior. ¡Aunque siempre podrás teñirlo si así lo deseas!

El segundo tipo de células pigmentarias que tenemos en nuestro cuerpo es el epitelio pigmentado de la retina (EPR), situado al fondo de la misma. Es la capa más interna, sobre la cual aparecen las demás capas de células, organizadamente, que conforman uno de los órganos sensoriales más sofisticados que tenemos: la retina. A diferencia de los melanocitos, el EPR no se origina en la cresta neural, sino que proviene del desarrollo del propio ojo, que, a su vez, deriva del cerebro. El pigmento del EPR es el que absorbe la luz que atraviesa la retina, una vez que aquella ha excitado las células sensibles a la luz, que son los fotorreceptores. También cumple una función importante en el reciclado de estos últimos, ya que elimina las partes de estos fotorreceptores que van continuamente degradándose tras convertir la luz que les llega en estímulos eléctricos; que acaban llegando al área visual de nuestro cerebro y allí, finalmente, se interpretan como imágenes. Naturalmente, detrás de todas esas funciones del EPR, también están sus correspondientes genes de colores.

Hace alrededor de diez años sospechábamos que debíamos de tener unos cuatrocientos genes (de los veinte mil que tenemos en nuestro genoma) de cuya actuación dependía, directa o indirectamente, la pigmentación de nuestro cuerpo. Sin embargo, el grupo del investigador William Pavan, de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE. UU., se propuso identificarlos todos y recopiló todas las evidencias científicas experimentales de genes que intervenían en el proceso de pigmentación que teníamos hasta aquel momento. Lo hizo en tres especies: seres humanos, ratones y peces cebras, dos especies de animales vertebrados relaciona-

das con nosotros que, frecuentemente, son usadas en laboratorios como modelos para investigar sobre enfermedades humanas y, cómo no, sobre pigmentación.

El resultado, que conocimos en 2019, fue que no eran cuatrocientos, sino nada menos que seiscientos cincuenta los genes que se necesitaban para pigmentar correctamente, en su gran mayoría compartidos entre las tres especies. Esta lista de genes está constantemente en revisión y a ella se van añadiendo nuevos genes a medida que su papel en la pigmentación se descubre o queda establecido⁶. A principios de marzo de 2021, la lista había alcanzado ya los seiscientos sesenta y dos genes.

Por lo tanto, un nada desdeñable 3,2% de nuestro genoma (662 de 20 442 genes⁷ en total) lo dedicamos a la pigmentación. De ahí se infiere su relevancia fundamental y también el hecho, ya comentado, de que la mayoría de estas funciones son prescindibles para el organismo, dado que las consecuencias, generalmente, no irán más allá de una alteración de los patrones de pigmentación, o de la producción o acumulación del pigmento.

Naturalmente, existen excepciones a esta regla, como, por ejemplo, *SOX10*, uno de los genes de colores, implicado en la conversión de las células de la cresta neural a melanocitos, cuya ausencia es letal para muchos animales ya que realiza otras funciones importantes durante el desarrollo embrionario, además de su papel en pigmentación.

Llegados a este punto, supongo que te estarás preguntando: con la cantidad de funciones tan distintas que deben de realizar las células de nuestro cuerpo, si ya dedicamos más de un 3% de nuestros genes a pigmentar, puede que nos quedemos cortos para el resto de las funciones que

«La sabiduría popular nos recuerda aquello de que todo disgusto conlleva la aparición de canas. Y esta afirmación, que muchos dábamos por cierta y descontada, fue confirmada experimentalmente, en ratones, a principios del año 2020».

⁶ Puedes consultar la lista de los genes involucrados en pigmentación, los genes de colores (en inglés, *color genes*), en la página web de la sociedad IFPCS: <https://www.ifpcs.org/colorgenes/>

⁷ El número exacto de genes que tenemos en el genoma humano va variando en función de lo que se va descubriendo. La cifra de 20 442 es la que aparece asociada al genoma humano en Ensembl, portal europeo que permite visualizar los genomas de muchas especies (consultado el día 12 de octubre de 2021): https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Annotation

requerirán también de otros genes. Bueno, en realidad, este tema (como casi todo en biología) es algo más complejo. Tenemos apenas veinte mil genes, ciertamente, y debemos ocuparnos de más de veinte mil funciones durante nuestra vida. ¿Cómo resolvemos esta paradoja?

Lo cierto es que la mayoría de los genes sirven para más de una función. Son pleiotrópicos (coloquialmente, diríamos que «valen tanto para un roto como para un descosido»). Esta pleiotropía es la que permite explicar que genes que intervienen en el proceso de pigmentación, simultáneamente, sirvan también para otras funciones durante el desarrollo, durante la vida de cada ser vivo. La evolución «aprovecha» lo que tiene a mano para seguir progresando. Si ya existen genes que realizan una función parecida en otras células distintas de las pigmentarias, ¿por qué no aprovecharlos también para los melanocitos? Y si la función que realiza esa proteína es útil en otros procesos celulares diferentes, ¿por qué no reutilizarla antes que crear una función nueva, antes que involucrar a un nuevo gen?

Además, en muchos casos, la evolución ha provocado que aparezcan redundancias, es decir, genes que parecen tener funciones similares y que pueden usarse en situaciones de emergencia si falta el otro gen, el principal de la vía. Todo esto confiere una extraordinaria plasticidad y versatilidad al genoma.

En estos casi setecientos genes hay de todo, como en botica: cada uno de ellos cumple distintas y variadas funciones⁸. De ahí que su estudio, además de servir para seguir avanzando en nuestro conocimiento del proceso de pigmentación, nos sea útil también para investigar la función de esas proteínas en un sistema relativamente seguro, en general sin temor a que su inactivación experimental provoque la muerte del animal con el que se investiga. Esto es una bendición para cualquier biólogo interesado en estudiar el desarrollo de los organismos y el funcionamiento normal (fisiológico) y alterado (patológico) de estos genes y de las proteínas que codifican.

Estos son los genes que determinan la pigmentación. Estos son nuestros genes de colores. Con ellos te invito a descubrir, en los siguientes ca-

⁸ Los genes de colores portan información genética para fabricar una amplísima variedad de proteínas, de todas las clases y familias conocidas: polimerasas, oxidasas, isomerasas, fosforilasas, fosfatasa, proteínas de membrana, receptores, ligandos, miembros de una cascada de transducción de señales intra e intercelulares, etc.

píntulos, cómo la genética y la pigmentación logran explicar algunas de las características más comunes que nos describen: nuestro color de la piel, de pelo o de ojos.



Para leer más:

BAXTER, L. L., WATKINS-CHOW, D. E., PAVAN, W. J. y LOFTUS, S. K., «A curated gene list for expanding the horizons of pigmentation biology», *Pigment Cell & Melanoma Research*, vol. 32, núm. 3, 2019 May, pp. 348-358.

BEERMANN, F., RUPPERT, S., HUMMLER, E., BOSCH, F. X., MÜLLER, G., RÜTHER, U. y SCHÜTZ, G., «Rescue of the albino phenotype by introduction of a functional tyrosinase gene into mice», *The EMBO Journal*, vol. 9, núm. 9, 1990, pp. 2819-2826.

NORDLUND, J. J., BOISSY, R. E., HEARING, V. J., KING, R. A., OETTING, W. S. y ORTONNE, J. P., *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology*, 2nd edition, Oxford (UK), Blackwell Publishing Ltd., 2006.

SILVERS, W. K., *The Coat Colors of Mice. A Model for Mammalian Gene Action and Interaction*, New York, Springer Verlag, 1979.

ZHANG, B., MA, S., RACHMIN, I., HE, M., BARAL, P., CHOI, S., GONÇALVES, W. A., SHWARTZ, Y., FAST, E. M., SU, Y., ZON, L. I., REGEV, A., BUENROSTRO, J. D., CUNHA, T. M., CHIU, I. M., FISHER, D. E. y HSU, Y. C., «Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells», *Nature*, vol. 577, núm. 7792, 2020 Jan, pp. 676-681.



2

La fascinación que suscitan las personas pelirrojas

Una persona pelirroja entra en una habitación e, inevitablemente, todos, fascinados, se giran para mirarla. Su peculiar color de pelo, entre anaranjado y rojizo, y las pecas que, habitualmente, motean su piel blanquecina (especialmente en verano) suscitan una inexplicable atracción e interés en los demás. Esta reacción, bien conocida por muchas personas pelirrojas, la pueden usar a su favor y sacar partido de ella, en el buen sentido de la expresión. Suelen ser personas singulares, de quienes todo el mundo se acuerda. Esa unicidad, ese aspecto distinto, las convierte, frecuentemente, en el centro de atención de cualquier grupo o reunión. Si has visto *Luca*, otra más de las estupendas películas de Pixar (2021), recordarás que la niña singular de Porto Rosso, a la que llaman rara, pero que suscita la atención de todos, es Giulia, una niña pelirroja.

Existen asociaciones y grupos de personas pelirrojas que se reúnen periódicamente, para celebrar y exhibir su aspecto diferente. Pueden llegar

a concentrarse centenares o miles de personas orgullosas de ser pelirrojas. Destaca el festival Redhead Day (Día de los Pelirrojos), que se celebra desde 2005 en la ciudad holandesa de Tilburg, el primer fin de semana de septiembre (exceptuando 2020, por la pandemia de la COVID-19). Aquí las personas pelirrojas dejan de ser minoría por un par de días (en general, en todo el mundo, no superan el 2% de la población) y se convierten en el grupo mayoritario de esa ciudad. Ser pelirrojo (en general, ser distinto a la mayoría) puede ser también un problema, un motivo de rechazo, de burlas, sobre todo durante la infancia. Por eso estos festivales son una excelente inyección de ánimo, autoestima y reafirmación personal, como atestiguan los vídeos de estas reuniones⁹.

Quizás te preguntes: ¿por qué las personas pelirrojas tienen el pelo de ese color?

Para responder a esta pregunta, tengo que recordarte primero dónde se fabrica nuestro pigmento, la melanina, y cómo acaba dándole color a nuestra piel, pelo y ojos. También debo explicarte qué tipos de melanina conocemos, y contarte cómo regulamos el tipo de melanina que producimos en cada momento.

Recuerda que solamente tenemos dos tipos de células capaces de producir melanina: los melanocitos, presentes en nuestra piel, en la raíz de nuestros cabellos y en muchas otras partes del cuerpo, y las células del epitelio pigmentario de nuestra retina, que tapizan el fondo de nuestros ojos. Estas últimas no contribuyen a la pigmentación del cuerpo, sino que son esenciales para una correcta función visual. Por el contrario, son los melanocitos los que contribuyen, de forma igualmente importante, a establecer el color de nuestra piel, de nuestro pelo y también de nuestros ojos (no a través de la retina, sino gracias a los melanocitos que colonizan nuestro iris).

La melanina se produce dentro de los melanosomas, en los melanocitos, que vienen a ser nuestras fábricas de pigmento. En la piel de las personas, los melanocitos se ubican en las capas más profundas de la epidermis, lindando con la dermis. Desde allí, los melanocitos transfieren sus melanosomas a las células que tienen a su alrededor, los queratinocitos, que son los que acumulan el pigmento.

⁹ En el canal de YouTube DW Euromaxx puedes encontrar vídeos del Redhead Day: <https://www.youtube.com/watch?v=kPvEREGLMRA>

De forma similar, en las raíces de nuestros cabellos, en el bulbo capilar, se apelotonan los melanocitos, que depositan sus melanosomas en los queratinocitos que rodean y forman la vaina del pelo, acumulando el pigmento.

Así pues, aunque la melanina se produce en los melanosomas de los melanocitos, estos acaban transfiriéndolos a los queratinocitos, de la piel o del pelo, que son los que establecen la pigmentación. Estamos constantemente produciendo queratinocitos nuevos; desde las capas profundas de la epidermis, en contacto con los melanocitos, se van empujando hacia las capas superiores, más superficiales, que van perdiéndose por descamación. De esta manera, una vez que los queratinocitos se han cargado de la melanina recibida de los melanocitos, acabarán llegando a la superficie y será cuando veremos que nuestra piel ha aumentado su pigmentación. Veremos que nos hemos «bronceado» tras haber estado expuestos al sol y haber activado tanto la producción de melanina como el trasvase de melanosomas de melanocitos a queratinocitos.

En otras palabras, el color de nuestra piel lo determinan la cantidad de pigmento y la forma en la que este se acumula en los queratinocitos, no en los melanocitos, como podría suponerse. Aunque, en efecto, sean estos últimos los responsables de producir la melanina.

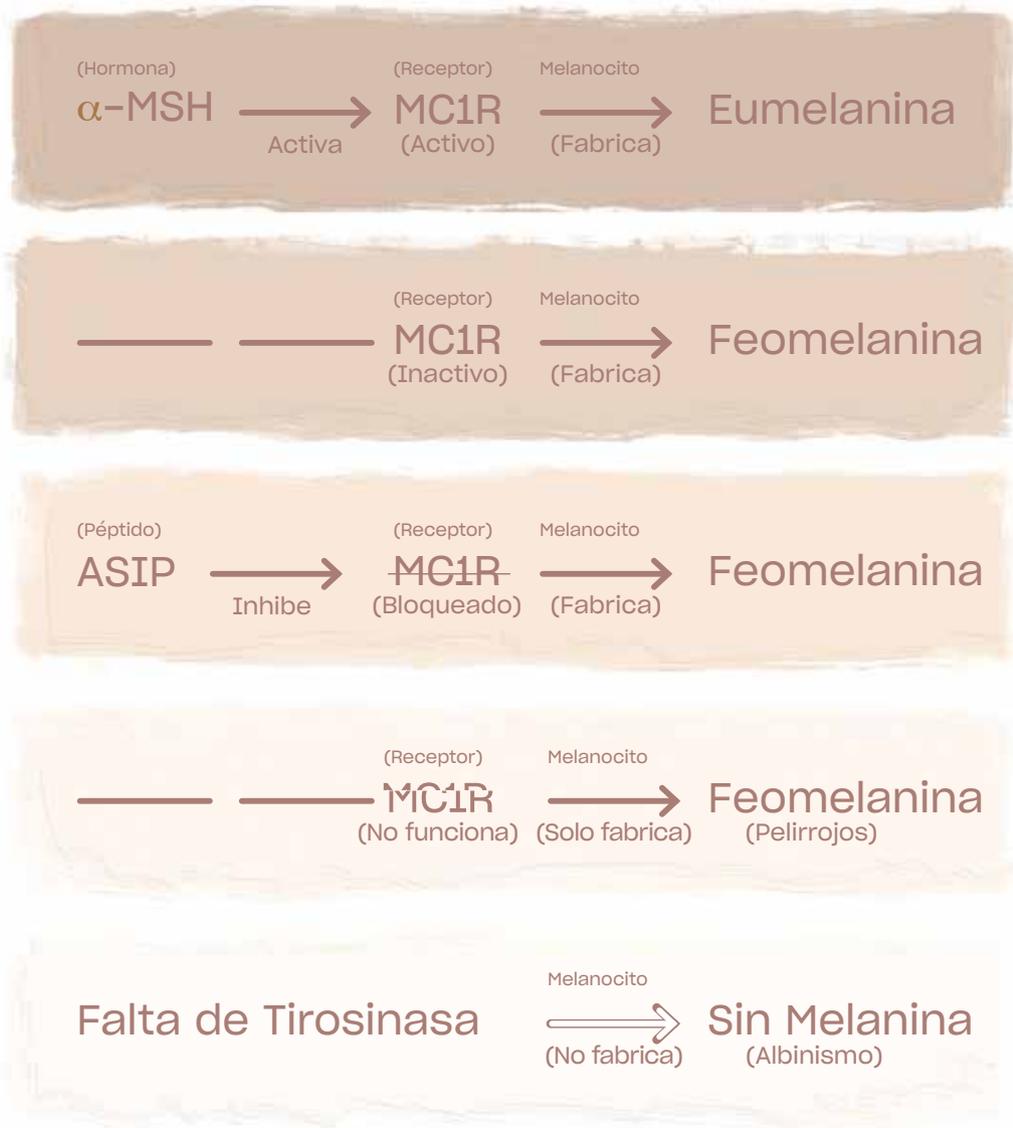
Esto explica por qué, cuando tomamos el sol sin protección y nos quemamos, primero la piel enrojece y, posteriormente, al cabo de unos días, aparece esa piel morena, bronceada. Esto denota que nuestro cuerpo ha respondido a la agresión a la que lo hemos sometido debido a la radiación solar, y se ha protegido de los dañinos rayos ultravioleta gracias al pigmento, a la melanina. Normalmente, en los seres humanos, los queratinocitos tardan dos semanas en ascender desde las capas basales de la epidermis hasta la superficie de la piel.

Pero volvamos a las personas pelirrojas. ¿De dónde sale ese color de pelo tan característico?

Ese color anaranjado-amarillento-rojizo, el color pelirrojo, es el de uno de los tipos de melanina: la feomelanina. El otro tipo de melanina, mucho

«Las personas pelirrojas, además de su color de pelo característico y de su piel clara, pueden presentar otras particularidades fisiológicas, como ser más sensibles a los cambios de temperatura».

► Fig. 3
 Biosíntesis de
 Eumelanina y
 Feomelanina.



más oscura, prácticamente negra, es la que conocemos como eumelanina. En general, todas las personas somos capaces de producir las dos melaninas, en diferentes proporciones, lo cual contribuye a generar esa inmensa variedad de colores de piel y de pelo que observamos en las personas. Cuanto mayor sea la proporción de eumelanina y menor la de feomelanina, más oscura será la tonalidad de la piel. Pero las personas pelirrojas solo son capaces de producir feomelanina. No producen eumelanina.

¿Cómo regulamos el tipo de melanina que producimos en los melanosomas de los melanocitos y quién se encarga de organizarla? La responsable principal que determina si se produce eumelanina (oscura) o feomelanina (más clara, anaranjada) es una proteína que está en la membrana de los melanocitos: el receptor de melanocortina de tipo 1, codificada por el gen *MC1R*.

MC1R funciona como un interruptor en los melanocitos. Cuando *MC1R* está encendido, entonces se produce, fundamentalmente, eumelanina, mientras que, cuando *MC1R* está apagado, se genera feomelanina. La hormona estimuladora del melanocito (α -MSH) es la que enciende al receptor *MC1R*. Y otras moléculas, como la proteína señalizadora agouti (ASIP), son capaces de apagarlo o bloquearlo¹⁰.

¿Y qué pasa si el gen *MC1R* está mutado? ¿Qué sucede si el receptor *MC1R* es anómalo e incapaz de realizar su función? Exactamente, lo has adivinado: el melanocito no puede sintetizar eumelanina y solamente producirá feomelanina. Y ahí tienes a una persona pelirroja, que, generalmente, será mutante en las dos copias de este gen *MC1R*¹¹.

La mayor parte de las personas pelirrojas lo son porque han heredado variantes mutantes del gen *MC1R* tanto de su padre como de su madre. Por lo tanto, necesitas heredar dos copias defectuosas del gen para ser pelirrojo. Unos padres que no sean pelirrojos (pero que sean portadores de

10 El receptor *MC1R* es capaz de responder a diversos estímulos hormonales, tanto positivos (activa la producción de eumelanina) como negativos (cesa la producción de eumelanina y se activa la ruta de síntesis de la feomelanina, que funciona por defecto en el melanocito). Normalmente, los estímulos positivos derivan de la hormona estimuladora del melanocito alfa (α -MSH), que es un pequeño péptido procesado de otro mayor: proopiomelanocortina (POMC), codificado por un gen del mismo nombre (*POMC*). Los estímulos negativos pueden ser transmitidos a través de otras pequeñas moléculas peptídicas, codificadas por otros genes, como la proteína señalizadora agouti (ASIP) o la beta-defensina (HBD), que bloquean el receptor *MC1R*.

11 Naturalmente, también podemos llegar a las personas pelirrojas si la mutación afecta al gen *POMC* y este produce una hormona α -MSH defectuosa (o no produce nada de hormona). Entonces, no será posible activar el receptor *MC1R* y no se promoverá la producción de eumelanina, con lo que se sintetizará, mayoritariamente, feomelanina, que, como habrás podido deducir ya, es la vía por defecto, la vía basal de producción de pigmento.

una copia del gen *MC1R* con una mutación) pueden tener un hijo pelirrojo, con una probabilidad (según las leyes de la herencia de Mendel) del 25 % en cada embarazo.

Si uno de los dos progenitores es pelirrojo, pero el otro no (y tampoco es portador de mutaciones en *MC1R*), entonces ninguno de sus hijos será pelirrojo. Pero todos heredarán y serán portadores de una copia mutada del gen.

Si uno de los dos padres es pelirrojo y la pareja no lo es (pero sí es portadora de una mutación en el gen *MC1R*), entonces la probabilidad de que nazca un hijo pelirrojo será del 50 % en cada embarazo.

Finalmente, si los dos progenitores son pelirrojos, entonces todos sus hijos (100 %) serán también, generalmente, pelirrojos, a no ser que los dos miembros de la pareja sean pelirrojos debido a mutaciones en genes diferentes. Si así fuera, entonces ninguno de los hijos sería pelirrojo (la mutación heredada de cada uno de los progenitores se compensaría con la copia correcta del mismo gen heredada del otro progenitor), pero todos serían portadores de las mutaciones en los dos genes distintos causantes del aspecto pelirrojo.

Las mutaciones en el gen *MC1R* son las que explican el color de pelo de la mayor parte de las personas pelirrojas, pero no todas. Recientemente, en el Reino Unido, tras analizar los genomas de trescientos cincuenta mil británicos, un grupo de investigadores, liderados por Ian Jackson (Instituto Roslin, Universidad de Edimburgo, Escocia), encontraron, en menor medida, mutaciones que afectan a la hormona α -MSH, la que enciende el receptor *MC1R*; o mutaciones en el gen *ASIP*, el que apaga el receptor *MC1R*, que aumentan su capacidad de bloqueo, y que también podían ser causantes del carácter pelirrojo.

Por supuesto, no todas las personas pelirrojas presentan el mismo color de pelo o de piel, dado que son muchos otros los genes de colores que pueden modular la pigmentación final que tendrán la piel y el cabello de una persona. Existen pelirrojos en los que el color predominante es un naranja/amarillento, casi rubio, muy claro, y otros con un rojo brillante mucho más oscuro. Y, a veces, el aspecto pelirrojo solo se aprecia claramente en algunas partes del cuerpo (en hombres, por ejemplo, en la barba, como la del futbolista Leo Messi, el actor germano-irlandés Michael Fassbender, o las que lucían el rey Enrique VIII de Inglaterra y el pintor Vincent van



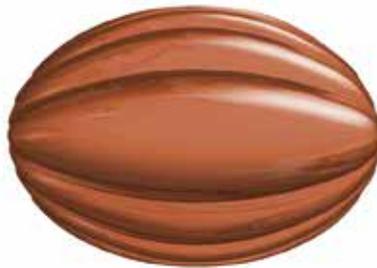
Melanosoma Fase I



Melanosoma Fase II



Melanosoma Fase III
(Eumelanina)



Melanosoma Fase III
(Feomelanina)



Melanosoma Fase IV
(Eumelanina)



Melanosoma Fase IV
(Feomelanina)

◀ Fig. 4
Melanosomas en
distintas fases
de maduración.

Gogh), mientras que en otras partes puede no ser tan evidente. Da igual. Si una persona tiene alguna parte de su cuerpo con pelos pelirrojos, es pelirroja. Las diferencias son producto de la interacción con el resto de los genes y con la edad, que también tiende a alterar la pigmentación que muestra nuestro pelo.

Y, aunque suele coincidir el carácter pelirrojo con los ojos claros, no siempre las personas pelirrojas presentarán los ojos azules característicos, que forman habitualmente parte de lo que llamamos el fenotipo (aspecto) pelirrojo.

Las personas pelirrojas son mutantes, suelen ser portadoras de mutaciones en el gen *MC1R*. Pero recuerda siempre: todos somos mutantes. Todos llevamos mutaciones en alguno de nuestros veinte mil genes, frecuentemente, en una de las dos copias de algún gen (lo cual, en general, no conlleva consecuencias). Lo que sucede es que muchas de las mutaciones que portamos no se manifiestan externamente y son más difíciles de percibir, mientras que las mutaciones que afectan a nuestro aspecto externo son las más obvias. Y, naturalmente, las que afectan a la pigmentación son las primeras en percibirse.

La falta de eumelanina y la producción casi en exclusiva de feomelanina no solo cambian el color del pelo, sino que aclaran el color de la piel. La piel de las personas pelirrojas es más blanquecina, contiene menos pigmento oscuro protector frente a la radiación solar. Y, lo que es peor, sabemos hoy en día que la feomelanina no solamente no protege de la radiación solar, sino que puede causar todavía más daño en el ADN porque es más sensible a la luz que la eumelanina, lo que provoca más mutaciones que pueden tener consecuencias graves. Por eso las personas pelirrojas deben protegerse muy bien del sol, con cremas solares con un factor de protección 50 o superior, con ropa adecuada o, simplemente, evitando exponerse al sol. De no ser así, corren un alto riesgo de desarrollar algún cáncer de la piel y, en particular, el más peligroso y agresivo de todos: el melanoma, de muy mal pronóstico si no se detecta pronto, antes de que logre colonizar diversas partes del cuerpo, lo que conocemos como metástasis.

En particular, las personas pelirrojas deben protegerse más del sol incluso que las personas con albinismo. Esto es así porque las primeras tienen feomelanina, lo que las predispone a sufrir mayores daños en las células de la piel por el sol, mientras que las segundas carecen de pigmento y el

daño que también les ocasiona el sol solo está causado por la falta de protección. El cáncer de piel que pueden desarrollar las personas pelirrojas, si no se protegen, es el melanoma, que puede ser mortal si no es detectado y tratado a tiempo. Por el contrario, el cáncer más frecuente que pueden desarrollar las personas con albinismo, sin protección a la radiación solar, es el carcinoma¹², que, si no se trata, puede también acabar causando la muerte por metástasis.

Existe una relación muy importante entre algunas mutaciones del receptor MC1R y la alta probabilidad de desarrollar melanoma. A pesar del mal pronóstico que puede tener este cáncer de piel, especialmente si acaba produciendo metástasis, el melanoma puede controlarse bien en la gran mayoría de los casos si podemos detectarlo y eliminarlo (quirúrgicamente) a tiempo. Es oportuno recordar la regla ABCDE, que hace referencia a las características de asimetría, bordes, color, diámetro y evolución. Cualquier cambio en el aspecto de pecas y lunares en alguno de estos cinco parámetros debe alertarnos y hacernos visitar, cuanto antes, a un dermatólogo para que valore cualquier posible lesión cutánea y determine lo que hay que hacer. Esto es un consejo recomendable para todo el mundo, pero especialmente para las personas pelirrojas, más propensas a presentar pecas y lunares cuya evolución debemos monitorizar, dado que, en un momento dado, pueden tener un desarrollo patológico.

Los individuos pelirrojos procedentes de países septentrionales, cuando se trasladan a zonas más meridionales, buscando el sol, pueden sufrir las consecuencias en forma de un incremento en melanomas y otros cánceres de piel. Esto no sucede solamente debido a los periodos vacacionales que, por ejemplo, les gusta disfrutar a los ciudadanos británicos en España (y a las desagradables sorpresas con las que se puedan encontrar algún tiempo después si les diagnostican un melanoma, por exponerse innecesariamente y sin protección a la radiación solar), sino que también ha sucedido históricamente en países como Australia, colonia original británica, a la que acudieron, probablemente, muchos pelirrojos, procedentes del Reino Unido, que transmitieron las mutaciones *MC1R* entre la población. Tuvieron que aprender a vivir en un lugar cuya radiación solar es muy superior a la que se recibe en su país de origen. Por eso, el melanoma es uno

¹² Los dos tipos principales de carcinoma que también afectan a las personas con albinismo son el llamado carcinoma de células escamosas y, en menor medida, el carcinoma de células basales.

«Hay más pelirrojos en el norte de España que en el resto de la península debido al flujo histórico de navegantes entre el Reino Unido e Irlanda y el litoral cantábrico, del País Vasco a Galicia, y a las probables parejas mixtas que se establecieron entre marineros del norte y personas locales».

de los cánceres con mayores tasas de aumento de personas afectadas tanto en el Reino Unido como en Australia¹³, países que han lanzado múltiples iniciativas para concienciar a su población de la necesidad de protegerse del sol, especialmente si se es una persona pelirroja.

En general, el porcentaje de personas pelirrojas en España es de aproximadamente 1-2 %, con más casos en el litoral cantábrico y atlántico que en el resto del país, pero con algunas excepciones. En el Reino Unido e Irlanda, el porcentaje de personas pelirrojas se multiplica por diez, y puede llegar a superar el 10 % de la población. Por ejemplo, Escocia es el lugar del mundo con más pelirrojos, pues se estima que entre un 10 y un 30 % de los escoceses lo son. En Irlanda hay zonas en las que los pelirrojos superan el 20 % de la población, y en Gales el porcentaje es superior al 15 %. También en Rusia, alrededor de la zona de Moscú, hay una gran presencia de personas pelirrojas.

Parece que el carácter pelirrojo habría aparecido diversas veces a lo largo de la evolución en los países del norte de Europa. Tenemos noticias de la descripción de individuos pelirrojos por parte de los antiguos griegos y romanos, refiriéndose a los celtas, a los habitantes de las actuales Gran Bretaña e Irlanda.

En nuestro país, hay más pelirrojos en el norte de España que en el resto de la península debido al flujo histórico de navegantes entre el Reino Unido e Irlanda y el litoral cantábrico, del País Vasco a Galicia, y a las probables parejas mixtas que se establecieron entre marineros del norte y personas locales a lo largo de los años. Las excepciones son aquellos territorios en los que hubo colonias británicas asentadas durante algún tiempo, que mezclaron sus genes con la población local. Como la isla de Menorca, que fue conquistada y gobernada por británicos durante prácticamente todo el siglo XVIII (1708-1802), o como los alrededores de las minas de Riotinto (Huelva) o Portmán (Murcia), dirigidas por personal británico durante muchos años. Como curiosidad interesante, aunque hoy en día puede no ser evidente la presencia mayor de personas pelirrojas en esos territorios, si consultamos la base de datos de apellidos que mantiene el Instituto Nacional de Estadística (INE) por provincias, constataremos que

¹³ El Gobierno australiano informó de más de dieciséis mil casos de melanoma diagnosticados durante 2020, lo que representa un 11% del total de cánceres diagnosticados en ese país, siendo el tercer cáncer más frecuente después del de mama y el de próstata: <https://www.canceraustralia.gov.au/>

apellidos como Bermejo, que seguramente derivan de un calificativo a una persona pelirroja, son mucho más frecuentes en Huelva que en cualquier otra provincia costera andaluza.

La presencia de personas pelirrojas de ascendencia británica, anglosajona o del norte de Europa es evidente entre actores, actrices y músicos. Algunos ejemplos son: Simply Red, Emma Stone, Julianne Moore, Rita Hayworth, Damian Lewis, David Caruso, Ed Sheeran, Julia Roberts o Nicole Kidman, aunque, en algunos casos, los tintes hayan hecho desaparecer ese color anaranjado tan característico.

En origen, la piel oscura o negra es la que los ancestros de los seres humanos tenían en África, donde aparecimos por primera vez y desde donde nos dispersamos. Esa piel oscura debió de evolucionar al perder la tupida capa de pelo que cubría, inicialmente, a nuestros antepasados (como la que cubre a los chimpancés actuales, que tienen una piel clara debajo del pelaje, que es el que los protege también de la radiación solar), y que servía muy bien para protegerlos del sol. Pero a medida que las poblaciones fueron desplazándose a latitudes más septentrionales, la radiación solar disminuía considerablemente, y la necesidad de protegerse frente a la radiación ultravioleta se reducía de forma proporcional.

Adicionalmente, otro factor a considerar es que, en el norte, la piel oscura evitaba que la poca radiación solar produjera la cantidad diaria necesaria de vitamina D¹⁴. Recuerda que la fabricación de vitamina D en nuestro cuerpo requiere de los rayos del sol para poder completarse. En esas condiciones, la aparición de mutaciones en el gen *MC1R* habría sido beneficiosa, al aclarar significativamente la piel y poder aprovechar la poca radiación solar para conseguir producir la vitamina D necesaria. Hay que tener en cuenta que, en estos entornos más septentrionales, precisamente a causa de la escasa intensidad de la radiación solar, el riesgo de desarrollar melanoma u otros cánceres de piel es más bajo, por lo que la pérdida de protección debida a la menor pigmentación de la piel debió de constituir un riesgo asumible desde el punto de vista biológico. Aunque esta explicación pudo haber jugado algún papel en la evolución humana, hoy en día sabemos que otras mutaciones en otros genes también podrían haber contribuido a aumentar la producción de vitamina D. Probablemente, apare-

¹⁴ La vitamina D se llama también colecalciferol o vitamina D3.

cieron múltiples mutaciones de forma independiente que acabaron siendo seleccionadas con un mismo fin.

También se han encontrado mutaciones en el gen *MC1R* en neandertales (*Homo neanderthalensis*), que hoy sabemos que convivieron y se cruzaron con nuestros antepasados más recientes (*Homo sapiens*) antes de desaparecer, aproximadamente hace cuarenta mil años. De ahí que, en algunos test genéticos recreativos, directos al consumidor, que se han hecho populares actualmente (como el que ofrece la empresa 23andMe), uno de los datos que se obtiene sea el porcentaje aproximado de ADN derivado de los neandertales que uno tiene en su genoma, dato que suele oscilar entre el 1 y el 2%, sin que ello signifique que el carácter pelirrojo actual nuestro derive de los neandertales, ni que las personas pelirrojas se parezcan más a los neandertales. La explicación más plausible es que diferentes mutaciones en este gen aparecieron de forma independiente tanto entre neandertales como en *Homo sapiens*.

La irrupción de las técnicas genéticas en las investigaciones forenses ha sido toda una revolución, tanto para incriminar a posibles delincuentes (para lo cual se necesita constatar múltiples coincidencias genéticas) como para descartar a sospechosos de un hecho delictivo (para lo cual puede ser suficiente un solo dato genético si es relevante). En estos temas, los genes de colores, los genes de la pigmentación, han sido especialmente útiles. Por ejemplo, si de los restos biológicos, de las evidencias forenses que ha dejado un posible asesino en el escenario del crimen, se deduce que dicho individuo era portador de mutaciones en el gen *MC1R*, eso querrá decir que cualquier sospechoso que no sea pelirrojo puede descartarse, y que la investigación debe centrarse en aquellos que sí tengan este característico aspecto.

Las personas pelirrojas, además de su color de pelo característico y de su piel clara, pueden presentar otras particularidades fisiológicas, como ser más sensibles a los cambios de temperatura, es decir, la percepción incómoda tanto del frío como del calor, antes que el resto. También es conocida su percepción diferencial del dolor, que puede exigir la administración de dosis superiores de anestésicos que las que se dan al resto de personas. Y, al contrario, las personas pelirrojas experimentan un mayor efecto analgésico de los opiáceos que el resto de la población. Estas alteraciones adicionales no están necesariamente presentes en todas las

personas pelirrojas ni con la misma intensidad. La explicación de estos fenómenos radica en la existencia de otros receptores de la misma familia que el MC1R, que están directamente involucrados en la percepción del dolor¹⁵. Algunos de estos receptores, como el MC4R, también controlan la ingesta de comida a través de la misma hormona, α -MSH, por lo que mutaciones en el gen *POMC*, del cual deriva α -MSH, no solo pueden dar lugar a personas pelirrojas, sino también a personas con posibles manifestaciones de obesidad.

Ahora ya sabes por qué las personas pelirrojas son fascinantes y mutantes. Como el resto de las personas no pelirrojas, que son igual de fascinantes y mutantes.

El carácter pelirrojo (debido a las mutaciones en el gen *MC1R*) no solo lo encontramos en personas, también está presente en muchos otros animales, como perros, vacas, caballos, zorros, aves, ratones... Me ocuparé de estas variaciones de color en el capítulo 11.

¹⁵ Este es el caso de MC4R, que puede interaccionar o interferir con MC1R en diferentes procesos. Esta interacción resultaría alterada cuando el gen *MC1R* está mutado, en las personas pelirrojas.



Para leer más:

BOROVANSKY, J. y RIELY, P.A., *Melanins and Melanosomes*, Weinheim (Germany), Wiley-Blackwell, 2011.

HERRÁIZ, C., GARCÍA-BORRÓN, J. C., JIMÉNEZ-CERVANTES, C. y OLIVARES, C., «MC1R signaling. Intracellular partners and pathophysiological implications», *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, vol. 1863, núm. 10 Pt A, 2017 Oct, pp. 2448-2461.

JABLONSKI, N. G. y CHAPLIN, G., «The evolution of human skin coloration», *Journal of Human Evolution*, vol. 39, núm. 1, 2000 Jul, pp. 57-106.

LALUEZA-FOX, C., RÖMPLER, H., CARAMELLI, D., STÄUBERT, C., CATALANO, G., HUGHES, D., ROHLAND, N., PILLI, E., LONGO, L., CONDEMI, S., DE LA RASILLA, M., FORTEA, J., ROSAS, A., STONEKING, M., SCHÖNEBERG, T., BERTRANPETIT, J. y HOFREITER, M., «A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals», *Science*, vol. 318, núm. 5855, 2007, pp. 1453-1455.

LIEM, E. B., JOINER, T. V., TSUEDA, K. y SESSLER, D. I., «Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads», *Anesthesiology*, vol. 102, núm. 3, 2005 Mar, pp. 509-514.

MAROÑAS, O., SÖCHTIG, J., RUIZ, Y., PHILLIPS, C., CARRACEDO, Á. y LAREU, M. V., «The genetics of skin, hair, and eye color variation and its relevance to forensic pigmentation predictive tests», *Forensic Science Review*, vol. 27, núm. 1, 2015, pp. 13-40.

MORGAN, M. D., PAIRO-CASTINEIRA, E., RAWLIK, K., CANELA-XANDRI, O., REES, J., SIMS, D., TENESA, A. y JACKSON, I. J., «Genome-wide study of hair colour in UK Biobank explains most of the SNP heritability», *Nature Communications*, vol. 9, núm. 5271, 2018.