



CEU

*Universidad
San Pablo*

Apertura Curso Académico 2018-2019

**Lo llevamos en el ADN:
La huella genética de nuestra historia**

Nuno Henriques Gil
Catedrático de Genética de la Facultad de Medicina
Universidad CEU San Pablo



CEU | Ediciones

Lo llevamos en el ADN: La huella genética de nuestra historia

Nuno Henriques Gil
Catedrático de Genética de la Facultad de Medicina
Universidad CEU San Pablo

Universidad CEU San Pablo

Lo llevamos en el ADN: La huella genética de nuestra historia

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2018, Nuno Henriques Gil
© 2018, Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU Ediciones
Julián Romea 18, 28003 Madrid
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30
Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es
www.ceuediciones.es

Maquetación: Luzmar Estrada Seidel (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-30277-2018

Desde que muchos personajes públicos supieron de la existencia de algo llamado ADN y que es responsable de que tengamos ojos, nariz y boca, el colocar en alguna frase “está en mi ADN” se ha extendido cual epidemia.

“Estar en el ADN” se asume como legado de lo más profundo del ser, e inamovible frente a las adversidades. Por supuesto, el Ácido Desoxirribonucleico, en primera persona –“está en mi ADN”– se usa para enfatizar una presunta virtud; es bastante curioso que cuando se trata de ciertos desmanes que, por desgracia, abundan en las páginas de la prensa, suele estar en el ADN de otros. Y, claro está, no se emplea para rasgos que de verdad dependen de los genes (“tengo el grupo sanguíneo AB: lo llevo en mi ADN”, tiene poco gancho), sino para comportamientos que tienen poco o nada de genético y mucho de adquirido. Los genes tienen el atractivo añadido de que se transmiten de una generación a otra, y eso nos proporciona una sensación de herederos de un linaje que tal vez nos predeterminara a ser lo maravillosos que nos gustaría ser.

Lo que sí llevamos en el ADN son las huellas de la historia. Una historia que nos une a todos y que a la vez nos diferencia. Pretendo hoy aquí que hojeemos algunas páginas –espero que interesantes– de ese libro.

A los seres humanos nos priva el parentesco. ¿Quién no ha presenciado una reunión familiar con largas descripciones sobre quién es primo segundo de quién, porque sus abuelas eran hermanas, y sobre más parientes a veces lejanos y nada fáciles de ubicar? En el siglo XVII Abraham van Wessel planteó un curioso problema en su obra conocida como el “Enigma de Nimega” (*Nijmegen*, en holandés). El cuadro muestra, abajo a la izquierda, a una dama sentada en cuyo regazo descansa un anciano; en la sala hay otros seis varones: dos, de más edad, van vestidos de rojo, otros dos visten de verde, y el par más joven viste de blanco. La parte superior del cuadro la ocupan lienzos con las palabras de los personajes, si

bien para construir el árbol genealógico que los une nos basta con lo que cuenta la dama:

Escuchad lo que os digo: los dos que van de rojo son hermanos de mi padre. Los dos de verde son hermanos de mi madre. Los dos de blanco son mis hijos y yo, su madre, tengo aquí a mi marido que es el padre de esos seis, sin que hubiera relaciones de consanguinidad que lo impidieran.

Aclara pues que todo es legal ya que nadie se ha casado con un pariente de sangre cercano. Es un ejercicio curioso que los profesores de Genética plantean a sus alumnos para que se familiaricen con los símbolos y practiquen la construcción de genealogías, pero pone de manifiesto el atractivo de las relaciones familiares. Obviamente, no nos vamos a entretener ahora con ello: la resolución se encuentra en el apéndice de esta lección.

Hoy en día existen bases de datos que enlazan genealogías de millones de personas y, más interesante aún, las pruebas de ADN son hoy mucho más asequibles, de modo que algunas de esas mismas bases de datos incorporan una especie de ficha genética. El ADN está en casi todas las células del organismo. Con un poco de saliva y por un precio razonable, tenemos a nuestra disposición un buen número de empresas que nos proporcionarán una lista de variantes genéticas de nuestro genoma. Cuando alguien decide contratar sus servicios, debe tener claro que no le van a revelar nada de lo que pueda presumir diciendo “lo llevo en el ADN”, pero sí ciertos aspectos con un vago interés clínico (como un gen factor de riesgo para tal trastorno) y, con cierta aproximación, algo sobre sus antepasados. Puede ser interesante y divertido pero les aconsejo a no dejarse embaucar por las maravillas de las páginas publicitarias.

Como muestra de lo que se puede abordar 200 años después de un hecho histórico, veamos el caso que rodeó a Thomas Jefferson, el tercer presidente de Estados Unidos (1801-1809). Tras enviudar, corrieron más que rumores sobre su relación con una esclava propiedad suya, de nombre Sally Hemings. Se decía que Jefferson era el padre de uno de los hijos de Sally, Eston, que se le parecía mucho. En descarga del eminente personaje, hubo quien justificó el parecido atribuyéndolo a que el padre de Eston era realmente un sobrino de Jefferson, hijo de su hermana Martha. Tampoco faltaron insinuaciones de que otro hijo de la esclava –éste de nombre Thomas, como el presidente– era también de Jefferson.

En la actualidad viven descendientes por vía masculina de los hijos de la esclava Sally y, también, de la familia Carr, a la que pertenecía el marido de Martha Jefferson. La utilidad de la vía masculina es que se corresponde con la transmisión

del cromosoma Y que se hereda exclusivamente de padres a hijos varones. Por tanto, por lejano que sea el parentesco, mientras sea de varón a varón, el cromosoma Y será el mismo. Jefferson no transmitió su cromosoma Y porque tan solo una hija suya sobrevivió a la infancia. Pero el presidente tenía un tío paterno del mismo apellido –luego con el mismo Y– del que hay varios linajes actuales. Habían pasado dos siglos pero la trama se las traía: uno de los padres de la patria norteamericana, hijos ilegítimos, una amante y, para más, esclava mulata. Suficiente como para reunir a un equipo internacional de investigadores¹ que localizó a todos los descendientes vivos, como se muestra en el árbol genealógico de la figura 1, e hizo las correspondientes pruebas de ADN para caracterizar sus cromosomas Y.

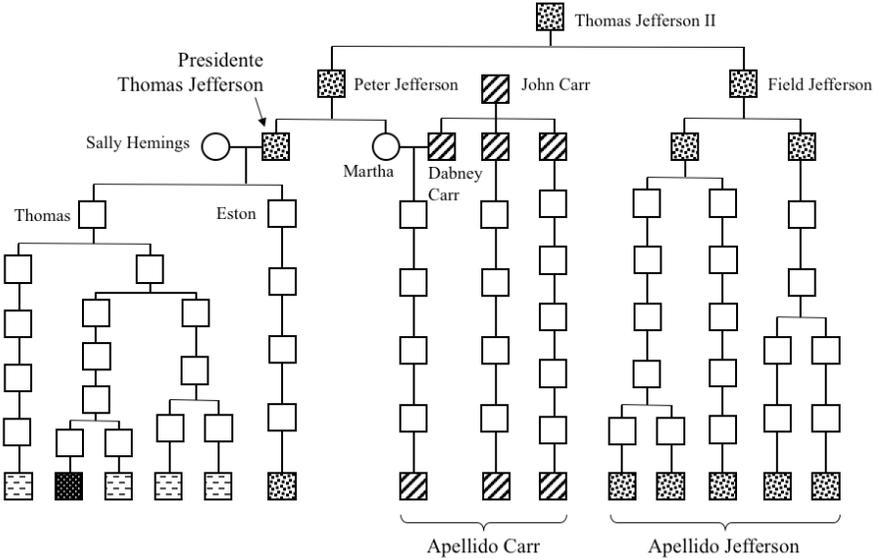


Figura 1. El caso de la descendencia de Jefferson. Se analizó el ADN de los varones de la generación actual (línea inferior); los tipos de sombreado indican los distintos cromosomas Y.²

Los Carr mostraron todos ellos un Y bastante común en Europa pero que, desde luego, no coincidía con la descendencia de Sally, lo que exoneraba de la paternidad al sobrino del presidente. El cromosoma Y de los Jefferson era de un tipo poco común y –lo que es muy significativo– coincidía con el descendiente de Eston Hemings, hijo de Sally. La conclusión está por tanto clara: el parecido físico con Jefferson no fue casualidad. En cambio, los descendientes de Thomas

¹ FOSTER *et al.*, (1998).
² Modificado de RAYMONDS *et al.*, (2011), p. 169.

tenían un tipo diferente de Y, así que o bien Jefferson no era el padre de este hijo de Sally, o los hijos de este no eran tales. Nótese que la coincidencia de cromosomas Y entre los varios linajes de raíz masculina común, implica que las paternidades fueron realmente las registradas; excepto en un caso que dejo al lector localizarlo en la figura.

Que la huella genética interesa también mucho a la policía no es nada nuevo. Lo que sí es novedad es la utilidad de las genealogías cuando la huella de ADN de la escena del crimen no corresponde a nadie fichado ni a los primeros sospechosos. Con tanto perfil genético disponible por el mundo, se han dado ya casos en los que la policía ha podido cotejar el ADN recogido en el lugar del crimen con la información genética de bases de datos genealógicas; de ahí, se ha localizado a parientes cercanos al poseedor de ese ADN, y se ha llegado al asesino. Este uso de los parentescos no deja de crear una cierta incomodidad en los genealogistas puros, pero es absolutamente lícito y no parece que haya marcha atrás³. En conclusión, quien tenga en mente cometer un crimen debe recordar que, por mucho cuidado que tenga, algo de ADN dejará en la escena de la fechoría, y debe asegurarse de que sus parientes no sean aficionados a publicar genealogías.

La red de conexiones familiares ha crecido de tal manera en los últimos años que podemos remontarnos a muchos siglos atrás. De hecho, las simulaciones basadas en modelos matemáticos bastante realistas indican que cualquier persona actual descende de toda la población humana de hace 3600 años y, hablando de Europa, descendemos literalmente de *todos* los europeos de la Edad Media⁴ (se entiende que de aquellos de los que perduró su linaje, que se estiman en un 80 por ciento; los demás no es que no tuvieran hijos, sino que su linaje se extinguió en algún momento). Si conoce a alguien que presume de descender de algún personaje notable de época medieval, no se deje achantar: usted también descende de él; la diferencia es que no se ha tomado la molestia de buscarlo.

Un estudio genealógico exhaustivo podría sin duda probarlo, pero es algo que se desprende fácilmente de la llamada “paradoja de los bisabuelos”. El padre y la madre de usted son 2, sus abuelos 4 y sus bisabuelos 8; esto son 3 generaciones. Si lo calcula para 30 generaciones (algo menos de mil años) debería tener 2^{30} o, lo que es lo mismo, más de mil millones de ancestros. Teniendo en cuenta que hasta finales del siglo XIX la población mundial no alcanzó esa cifra, y que hace mil años los europeos no llegaban a los 57 millones, no solo descendemos

³ Editorial de Nature 557, (2018).

⁴ ROHDE *et al.*, (2004).

de toda la humanidad del año 1000 sino que las genealogías materna y paterna de cualquiera de nosotros se conectan mucho antes de lo que quizá creíamos. Todos los europeos tenemos algún antepasado común hace unos pocos siglos y, obviamente, si nos limitamos a una misma región, el ancestro es mucho más cercano: usted tiene un cierto parentesco con la persona que tiene ahora mismo al lado, o con aquella, tres filas más allá (y no elija: vale para todas).

El genoma es un libro de historia⁵

Una aclaración previa: en lo que sigue, hablaré de los europeos en concreto y no por prejuicios étnicos. Por un lado, existen más datos sobre la prehistoria, tanto por la arqueología clásica como porque hay más ADN antiguo conservado: ambientes fríos, secos o ácidos son especialmente buenos para preservar el ADN en buen estado durante miles de años. Por otro lado, casi todos los que estamos aquí tenemos raíces europeas. Si no es el caso de alguno de ustedes, puede tomar los europeos como sujetos de un interesante experimento cuyas conclusiones, con ciertos matices, son igualmente adaptables a otras poblaciones humanas.

Antes hemos prestado atención al cromosoma Y por representar linajes masculinos. Los demás cromosomas están por parejas (excepto el X que en los hombres solo hay uno, mientras que en mujeres hay un par como los demás). En cada generación la dotación de origen paterno y materno se recombinan, de modo que aproximadamente un cuarto de los genes viene de cada uno de nuestros cuatro abuelos (un octavo de los bisabuelos, etc.). Queda una pequeñísima cantidad de ADN, pero de enorme valor por su papel biológico y por su utilidad en los estudios poblacionales que abordaremos ahora: el ADN mitocondrial. Las mitocondrias son unos orgánulos celulares encargados de algo tan fundamental como la respiración y la obtención de energía. Tienen su propio ADN y se transmiten por vía exclusivamente materna porque todo el citoplasma del cigoto lo aporta el óvulo: unas 100.000 mitocondrias frente al medio centenar que lleva el espermatozoide, desgastadas por el esfuerzo de llegar hasta allí (figura 2). Poseo por tanto las mitocondrias de mi madre, de mi abuela materna y así sucesivamente; yo no las transmito pero mis hermanas y sus hijas, sí. El genoma mitocondrial es muy pequeño (unos 16.500 pares de bases, frente a los más de 3 mil millones del genoma nuclear) y varía poco de unas personas a otras, excepto en un segmento de algo más de 1000 pb, denominado *D-loop* o región de control.

⁵ Frase tomada de RUTHERFORD (2016), p. 379.

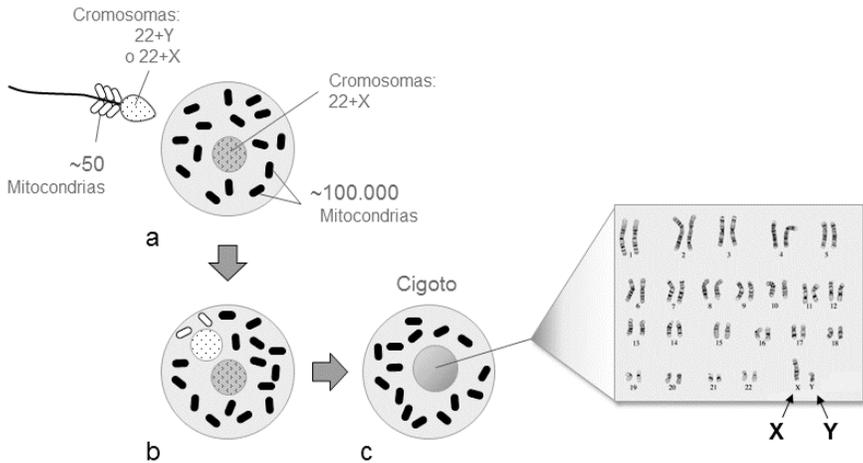


Figura 2. En la fecundación tanto la madre como el padre aportan 23 cromosomas; en el óvulo, uno de ellos es el cromosoma X, mientras que en el espermatozoide puede ser un X (y el descendiente será una mujer) o un Y (que dará lugar a un hombre). Por el contrario, en el gameto femenino hay unas 100.000 mitocondrias (a), frente al espermatozoide que posee algo más de medio centenar que, además, son rápidamente eliminadas tras la fecundación (b), por lo que todas las mitocondrias del hijo (sea hombre o mujer) son las maternas (c). (Las mitocondrias no están representadas a escala).

En la Península Ibérica casi la mitad de las personas –para ser precisos, el 44 por ciento– tiene el tipo de ADN mitocondrial denominado H (definido por la secuencia de nucleótidos en la región de control). Hay algunos subtipos que difieren en una u otra letra (A, G, T o C) que, por cómo son estas variantes y cómo están distribuidas por el continente europeo en la actualidad, se estima que este grupo H se originó hace más de 25.000 años, en algún punto al sur de los Alpes. Esto significa que hay un linaje continuo femenino desde todas estas personas hasta una antepasada que vivía en aquella región, en el Paleolítico Superior. Los descendientes de esa mujer, además de llegar a la Península Ibérica, han dispersado el tipo H por toda Europa en proporciones similares. Por dar algunos ejemplos, en Francia el porcentaje es del 44,3; del 44,8 en Alemania; 40,2 en Italia; 45,8 en Suecia y 40,5 en Grecia. Recordemos que, por aquella época del Paleolítico Superior, media Europa estaba cubierta de hielo y estaba aún por llegar el máximo glacial. Para quienes tengan un poco olvidada la prehistoria sirva de orientación la cronología de la figura 3.

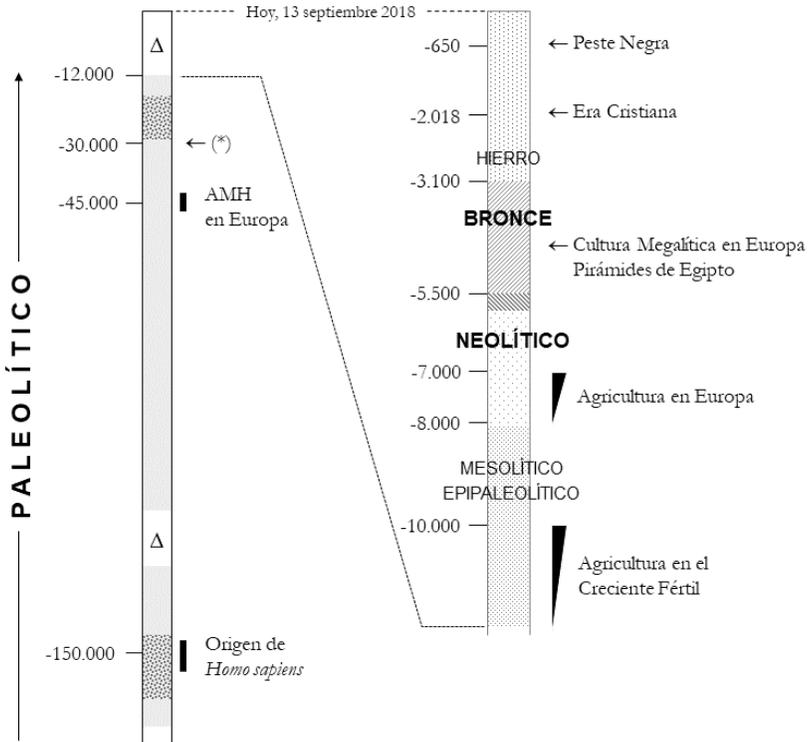


Figura 3. Cronología simplificada de *Homo sapiens*. Las cifras se refieren a los años antes del presente. En la parte izquierda, los tramos punteados corresponden a los máximos glaciares, y los tramos blancos, señalados con Δ , a las épocas calientes. AMH: hombre anatómicamente moderno; (*) últimos neandertales.

El otro 56 por ciento de los que estamos aquí hoy se reparte entre un puñado de otros tipos de ADN mitocondrial, algo diferentes del anterior, pero que dibujan el mismo panorama: originados en distintos lugares y momentos del Paleolítico Superior, y hoy muy repartidos por todo el continente. Solo el denominado linaje J viene de fuera, llegado desde Próximo Oriente a Europa, más tarde ya en época neolítica. De forma ocasional, aparecen otras secuencias de ADN mitocondrial de orígenes más remotos, debidos a la incorporación de mujeres de Asia, Sudamérica o África al acervo genético europeo en los últimos siglos.

Por su parte, la distribución de cromosomas Y –por tanto, los linajes masculinos– señala igualmente a una mayoría de linajes muy antiguos, a los que se suman unos pocos neolíticos llegados del Mediterráneo oriental. La diferencia es que, pese a que las poblaciones actuales están también bastante mezcladas,

albergan más diferencias regionales que las que se hallan en las mitocondrias: los hombres se han movido menos que las mujeres.

Veamos el caso de Islandia, un buen “experimento natural” para trazar ascendencias paternas y maternas. Se trata de una población poco numerosa (menos de 350.000 habitantes) y, por lo que cuenta la historia, fundada por los escandinavos (mal llamados vikingos). Cuando surgieron los estudios de ADN, los islandeses fueron pioneros en emplearla a gran escala, analizando a toda la población. Las relaciones genealógicas quedaron definitiva y científicamente probadas y, de paso, se pudo saber de dónde exactamente procedían los islandeses. Como se suponía, la gran mayoría de los cromosomas Y se correspondían muy bien con los que se hallan en Noruega. Más curioso fue que de allí provenía tan solo uno de cada tres ADN mitocondriales, mientras que los dos tercios restantes procedían de Escocia e Irlanda⁶. De ello se desprende que, junto con los escandinavos (hombres), llegó una amplia mayoría de irlandesas y escocesas y muchas menos fueron sus paisanas nórdicas. Lo que no sabemos es si aquéllas embarcaron por su propia voluntad o si lo hicieron coaccionadas.

Actualmente la tecnología permite recuperar muestras ínfimas de ADN y analizar el genoma completo o partes significativas de él. De un hueso se lima la parte externa para obtener ADN limpio del tejido óseo. Los dientes son envases muy preciados para estos fines: de gran dureza y resistencia, con tan solo una pequeña abertura en la raíz que, una vez seca, taponan el interior protegiendo de manera casi indefinida el ADN de las células que allí se encuentran. Prueba de todo ello es que se ha podido ensamblar el genoma neandertal a partir de muestras con 100.000 años de antigüedad⁷.

La genética y la historia se hallan ya indisolublemente ligadas aunque, como en muchas uniones, las partes se miran con cierto recelo: unas veces porque se emplean mal las técnicas modernas, otras porque obligan a desmontar alguna teoría mucho tiempo admitida⁸.

A los muchos miles de genomas modernos se suma ahora el ADN prehistórico: hasta marzo de este año eran ya más de 1300 los genomas antiguos analizados⁹. Los protagonistas estelares son esqueletos muy bien conservados que han proporcionado genomas completos. Uno en Stuttgart (Alemania), otro en

⁶ HELGASON *et al.*, (2001, 2009), Krzewiska *et al.*, (2015).

⁷ PRÜFER, (2014).

⁸ Editorial de Nature 555 (2018).

⁹ CALLAWAY, (2018).

Loschbour (Luxemburgo) y siete más en Motala (Suecia). El primero, con 7000 años, hallado junto a artefactos agrícolas; los demás de hace 8000 años eran cazadores-recolectores¹⁰.

El conjunto viene a mostrar que, desaparecidos los hielos, el centro y el norte de Europa fueron reocupados, primero desde los refugios meridionales, luego desde las llanuras de Europa oriental y, finalmente, por la llegada de gentes del Próximo Oriente¹¹. Actualmente aún hay muchas huellas de esos orígenes: el tipo de cromosoma Y más común en la Península Ibérica también lo es en Francia y en las Islas Británicas, para ir disminuyendo gradualmente hacia el este europeo; otras variantes de cromosoma Y se extendieron por distintas regiones del continente. Pero es solo una cuestión de frecuencias, y un gen común en España puede hallarse en un ruso de Moscú y viceversa. Me tomo la libertad de contarles lo que, al parecer, llevo en mi propio ADN: tengo un 87,3 por ciento de ibérico, más un poco de griego (8,5 por ciento) y una pizca de europeo oriental (4,2 por ciento). Una mínima reflexión nos hace ver lo arbitrario de esas denominaciones pues ni ibérico, ni griego ni askenazi (sic) fueron nunca razas puras que pudiéramos ahora considerar mezcladas en tales porcentajes. Sí me informan de que algunos de mis genes son relativamente más comunes en Europa oriental, otros lo son en Grecia, mientras que la mayoría de mis secuencias de ADN son típicas de esta Península en que nos encontramos.

Tanto los ya comentados marcadores mitocondriales, como el reciente estudio de 130 muestras de ADN del periodo neolítico procedentes de varios países europeos, prueban una mezcla dinámica y compleja de distintos linajes¹². Para más, el estudio de miles genomas actuales repartidos por todos los países, pone de manifiesto que, dentro del continente europeo, las ascendencias muestran muy poco respeto por las fronteras de nacionalidades, tanto oficiales como pretendidas¹³.

Estos hechos, por lo pronto, eliminan cualquier base étnica ancestral para grupos particulares en Europa. No niego que pueda haber identidades más o menos marcadas, pero lo que desde luego carecen es de una base genética. Sin ir más lejos, estoy dispuesto a defender con vehemencia la singularidad del país luso,

¹⁰ LAZARIDIS *et al.*, (2014).

¹¹ BARBUJANI & BERTORELLE (2001).

¹² LIPSON *et al.*, (2017), Pinhasi *et al.*, (2012).

¹³ RALPH & COOP, (2013).

frente a su pudiente y único país vecino... aunque la genética se empeñe en no darme la razón.

De nuevas costumbres a cambios genéticos

Habrán ustedes oído hablar de la llamada “dieta paleolítica” como ideal de comida sana, apropiada a nuestra naturaleza. La idea es que, como especie, el *Homo sapiens* lleva casi toda su existencia como cazador-recolector pero solo unos pocos miles de años como agricultor y ganadero, y mucho menos viviendo en grandes urbes. Estaríamos así adaptados para comer y vivir como lo hacíamos en el Paleolítico, y buena parte de los achaques que padecemos se deberían al tipo de vida a la que nos hemos sometido desde que subsistimos de la agricultura. La inferencia es que si comemos como los hombres, mujeres y niños de entonces viviríamos mejor. Podría contener algo de verdad –si bien habría que matizar algunos puntos (entre ellos, cómo de bien vivían las personas en aquella época)– pero no es éste el lugar para un tema que merece una discusión más profunda. El error está en despreciar esos últimos milenios como poco tiempo para que la humanidad experimente cambios genéticos. Unas decenas de generaciones pueden ser suficientes para que la selección natural lleve a que un gen hasta entonces presente apenas en una minoría de personas, se convierta en predominante en la población, y ésta se adapte a nuevas circunstancias ambientales.

Pongamos por caso algo tan básico como el pan, al que la “paleodieta” no mira con buenos ojos. Decididamente posterior a la agricultura, aunque bien podría ser que ya antes se cocinara algo parecido al pan: hace tan solo un par de meses se publicaba el descubrimiento de migas similares a las del pan con 14.400 años¹⁴. En todo caso, ¿fue el pan un alimento nuevo para el cual no estábamos del todo preparados? En unos aspectos sí, y en otros, no.

Para hidrolizar el almidón tenemos las enzimas llamadas alfa-amilasas: AMY1 se segrega en la saliva y AMY2 en el páncreas. Los grandes simios, el hombre del neandertal e incluso unas pocas personas actuales tienen dos genes, uno para cada una de aquellas enzimas, pero la mayoría de los seres humanos tenemos varias copias de esos genes, hasta 19 de *AMY1* y 4 de *AMY2*. Con la expresión de más genes se consigue más cantidad de las enzimas, lo que hace más fácil la digestión del almidón¹⁵.

¹⁴ ARRANZ-OTAEGUI *et al.*, (2018).

¹⁵ INCHLEY *et al.*, (2016).

Sin embargo, los estudios genómicos demuestran que tal multiplicidad es muy antigua, unos 300.000 años. El antes mencionado esqueleto de Loschbour, de cuando la agricultura no había llegado aún a Europa central, tenía 13 copias de *AMY1*¹⁶, y otros ADN prehistóricos han dado cifras parecidas. Está claro que por aquel entonces no todo era cazar renos y recolectar frutos silvestres: llevábamos ya tiempo adaptados a tomar cantidades considerables de almidón.

Hoy en día hay poblaciones con más o menos copias de los genes para las amilasas, hecho que se ha correlacionado con las costumbres ancestrales de consumir almidón en gran cantidad. Incluso se ha demostrado que grupos humanos que abandonaron hace mucho el consumo de cereales han perdido, por mutación, algunas copias de esos genes y poseen menos que en la prehistoria. (Una curiosidad: también varias razas de perros han experimentado un aumento de los genes de amilasas¹⁷; los lobos no comen fécula, pero muy a menudo alimentamos a los perros con parte de lo que comemos; es de suponer que tuvieron ventaja aquellos que la digerían mejor).

Ahora bien, en otros aspectos no estábamos preparados. Las *gluteninas* son proteínas del trigo y especies afines, ante las que el intestino de ciertas personas reacciona con furia. No existe el gen de la celiaquía, pero hay factores genéticos de riesgo que aumentan claramente las probabilidades de llegar a ser celiaco. A partir del ADN de muchos genomas prehistóricos se infiere que cuando irrumpió el trigo en la alimentación humana había muchos más celíacos que hoy en día¹⁸. Desconociendo la causa del problema y sin las alternativas de un supermercado actual, la calidad de vida de los afectados debió estar muy mermada.

El consumo de leche y sus derivados fue otro gran protagonista de la cultura humana en Europa y en algunas regiones de África y Asia. Entre los muchos componentes de la leche, el disacárido lactosa debe escindir-se en glucosa y galactosa, por acción de la enzima lactasa, en el intestino delgado. Es lo que ocurre en los primeros años de vida pero, en gran parte de la población mundial, la producción de lactasa cesa y los adultos se vuelven intolerantes; la lactosa no se absorbe y provoca trastornos intestinales muy incómodos. De hecho, sabemos que en el Neolítico temprano nuestros antepasados eran intolerantes a la lactosa¹⁹. Por el contrario, en la actualidad la mayoría de los adultos europeos

¹⁶ LAZARIDIS *et al.*, (2014).

¹⁷ REITER *et al.*, (2016).

¹⁸ MATHIESON *et al.*, (2015).

¹⁹ BURGER *et al.*, (2007).

puede beber leche sin gran problema, debido a lo que parece un mínimo detalle en su ADN: 13.910 pares de bases antes del inicio del gen de la lactasa, en vez de una Citosina (“C”) hay una Timina (“T”) (figura 4). Este simple cambio afecta a la regulación del gen de modo que su expresión no se ve alterada por la edad²⁰.

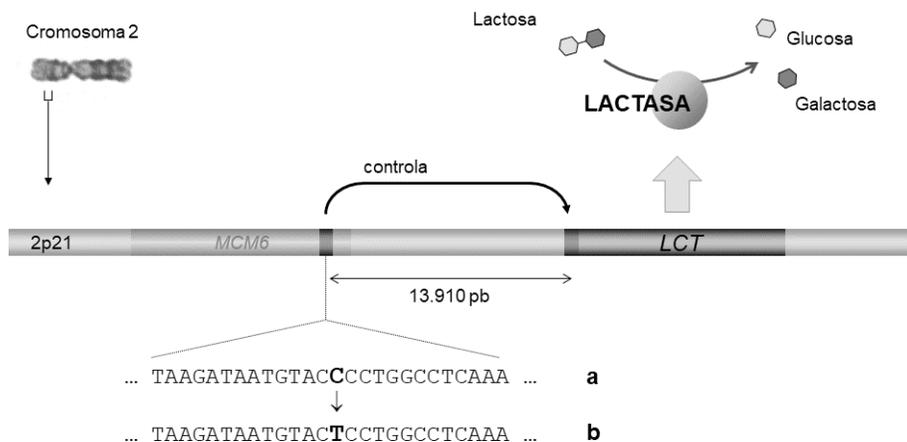


Figura 4. El gen LCT, situado en el cromosoma 2 humano, codifica la enzima lactasa que cataliza la escisión de lactosa en glucosa y galactosa. Cambio C→T en la posición -13.910: la variante original (a) se asocia con la intolerancia a la lactosa en el adulto porque LCT se expresa solo durante la niñez; la variante b expresa la lactasa de forma continuada, de ahí la tolerancia a la lactosa. Se conocen otras variantes que también afectan al grado de expresión del gen de la lactasa.

El estudio de genomas modernos indica que la mutación C→T ocurrió hace unos 7500 años, posiblemente en lo que hoy es Eslovaquia, y de allí se extendió por el resto del continente²¹. La ventaja de beber leche se ha venido atribuyendo a la ingesta de Calcio para compensar la falta de vitamina D en las regiones septentrionales, pobres en luz solar, pero no parece que fuera la única causa. Hay pruebas arqueológicas del consumo de lácteos hace 6000 años y de queso hace 5500, pero la variante genética de la tolerancia no se extendió hasta 5000 años antes del presente²². Además, la extensión por Europa luego fue rápida, incluso por poblaciones que seguían siendo recolectoras o que no estaban tan al norte, lo que implica que el consumo de leche supuso una ventaja no solo por la falta de sol.

²⁰ ENATTAH *et al.* (2002), aunque se han descrito otras variantes que producen igualmente la persistencia de lactasa con la edad; véase, por ejemplo, Enattah *et al.*, (2008).

²¹ ITAN *et al.*, (2009).

²² BURGER *et al.*, (2009).

Nuestro aspecto

Al decir que descendemos directamente de los cazadores-recolectores, tendemos a imaginarnos a gente parecida a nosotros, ciertamente más endurecidos por un tipo de vida expuesto a las inclemencias del tiempo, tal vez como el actor de cine caracterizado para una película ambientada en la prehistoria. El parecido incluye un color de piel claro (es lo que asociamos con el frío) y, si la película es taquillera, el protagonista será rubio con ojos azules²³.

Tanta importancia damos al color de la piel que nos separamos de un zulú y de un etíope, a los que llamamos “negros”, ahora “subsaharianos” que ni son razas ni Etiopía está debajo del Sahara. Sin embargo, el etíope está mucho –pero mucho– más emparentado con nosotros que con el zulú.

En cuanto a las diferencias en el color de piel de la humanidad, los genes responsables no llegan a una docena. ¿Qué dicen los análisis de ADN antiguo? La sorpresa: quienes pintaron las cuevas de Altamira en España o las de Lascaux en Francia eran bastante oscuros, como lo era también el ya citado hombre de Loschbour (siguiendo la agrupación errónea a la que antes aludimos: “negros”). Son varios los factores que conceden ventaja a la piel clara en los países del norte (más resistencia al frío, más vitamina D), y a la piel morena en el sur (menos quemaduras y cáncer de piel, más resistencia a la sequedad, menos defectos congénitos por una menor destrucción del ácido fólico)²⁴, pero lo cierto es que la piel clara es relativamente nueva y solo fue reemplazando a la oscura tras la agricultura²⁵. (Dicho sea de paso, los ojos claros son muy anteriores y en tiempos de piel oscura ya existían varios colores de ojos.) Lo que ya no sorprende tanto es que la primera noticia de rubios con ojos azules, por la presencia de los genes *HERC2* y *OCA2*, sea del yacimiento de Suecia.

En definitiva, el ADN antiguo y la genómica evolutiva demuestran nuestro parecido y descendencia de la prehistoria europea. Pero también señalan que en algunos aspectos hemos cambiado, a lo largo del Neolítico y de la Edad del Bronce, por la adaptación a nuevos modos de vida.

²³ Muy apropiada la frase de Alan Berra, citada por Blyth & Winston (2008): “Those who do not study history are forced to get it from Hollywood”.

²⁴ Véase la revisión de JABLONSKI & CHAPLIN (2017).

²⁵ OLALDE *et al.*, (2014).

En época histórica

A los habitantes del valle del Pas en Cantabria les pasa algo muy curioso: en términos genéticos, la población se diferencia notablemente con respecto a las comarcas vecinas. Entre los pasiegos no hay diabetes insulino-dependiente, porque el factor genético de riesgo (DR3, del Complejo Principal de Histocompatibilidad) allí no existe, mientras que es frecuente en el resto de la Península; en cambio tienen una mayor incidencia de otras enfermedades con causa genética como la esclerosis múltiple²⁶. Como suele suceder ante casos insólitos, no han faltado quienes sugirieran la adaptación de los lugareños a particularidades del valle por descubrir, a la colonización desde el norte de Europa o a causas misteriosas. La realidad no es tan sofisticada: en poblaciones pequeñas una variante genética puede hacerse predominante o desaparecer en pocas generaciones sin más que una cuestión de buena o mala suerte (este fenómeno se conoce como deriva genética). Los pasiegos llevan mucho tiempo siendo poco numerosos por la geografía de la comarca, con apenas entradas de gentes de otros lugares. En este tipo de poblaciones, la casualidad de que ésta o aquella persona tenga varios hijos o ninguno hace que la frecuencia de un gen varíe sustancialmente en unas pocas generaciones (por exagerar un poco, si al único portador de cierto gen lo mata un rayo antes de ser padre, ese gen habrá desaparecido para siempre y, desde luego, la culpa no será del genotipo).

Para las épocas históricas tenemos una idea bastante más precisa de qué ha ido sucediendo en Europa. Exceptuando aquellas enfermedades genéticas muy graves, letales en los primeros años de vida, tendemos a pensar que para las personas eso de la selección natural es cosa del pasado. No somos antílopes huyendo de los leones. Sin embargo, el progreso de la genómica permite observar dónde y qué tipos de mutaciones se han ido acumulando, poniendo de manifiesto claras evidencias de selección reciente.

De forma más general, ¿sobre qué genes ha estado actuando la selección en los últimos milenios? Por supuesto, ha habido selección para los genes relacionados con lo que comemos o con las características físicas que hemos tratado antes (el color de piel o los ojos)²⁷. Lamento informar que nada apunta a que genéticamente nuestra inteligencia haya mejorado desde la prehistoria. Pero el otro gran grupo de genes influenciados por la selección tiene que ver con la resistencia a enfermedades infecciosas.

²⁶ Citado por MACA-MEYER *et al.*, (2003).

²⁷ Véase HARRIS (2015), pp. 136-160.

Un buen número de enfermedades conllevan la selección de individuos resistentes frente a susceptibles, pero hay una que nos ha impactado de manera radical: las epidemias de peste que castigaron duramente a Europa en el pasado, fueron capaces de generar historias que aún nos dan miedo, y obras de arte que hacen temblar. El cuadro clínico incluye la aparición súbita de fiebre aguda, tumores dolorosos a los pocos días de la infección, dolores generalizados, debilidad, náuseas y vómitos; y, muy a menudo, la muerte²⁸. Esta enfermedad sigue existiendo hoy en día pero, afortunadamente, no con las consecuencias del pasado. Es cierto que la humanidad se ha transformado social y culturalmente (más higiene, menos pulgas) pero también hemos cambiado en algunos puntos clave de nuestro genoma. El caso es que la bacteria causante de la peste, *Yersinia pestis*, no existía antes de la Edad del Bronce: *Y. pestis* surgió hace unos 5000 años a partir de una cepa parecida, *Y. pseudotuberculosis*, que vive a costa de roedores de las estepas asiáticas con la ayuda de las pulgas²⁹. Los cambios genéticos entre una y otra cepa fueron pocos; el más importante se produjo en un gen llamado *Ymt* que permite a *Y. pestis* vivir más tiempo en el intestino de la pulga, lo que facilitó que los insectos infectados transmitieran las bacterias a las personas, originando la terrible enfermedad³⁰.

Como es típico de muchas infecciones, la peste se extendió primero de forma lenta. La primera noticia histórica fue la epidemia del siglo VI: de Asia alcanzó Constantinopla (donde resultó especialmente dañina) y de allí al resto del continente europeo. Aunque lo peor de la peste estaba por llegar. Sin duda el año 1348 marcó un antes y un después en la historia de Europa con la llegada de la “peste negra”: se calcula que murió un tercio de la población, con pueblos enteros desaparecidos, la debacle económica y un trauma social sin precedentes.

La peste siguió azotando en los siglos sucesivos, pero se fue haciendo menos agresiva. Esto es algo que sucede con frecuencia con las enfermedades infecciosas, bien porque el parásito se hace menos virulento, o bien porque los hospedadores se vuelven más resistentes. Hace poco se compararon los genomas de las cepas actuales de *Y. pestis* con ADN bacteriano recuperado de víctimas de la peste del siglo XIV: resultaron prácticamente iguales. Es decir, la bacteria era la misma antes que ahora³¹. Esto no debe sorprendernos porque –para más

²⁸ Existen tres formas de peste, según las vías de infección: peste bubónica (ganglios linfáticos), peste neumónica (pulmones; es la más grave) y peste septicémica (sangre).

²⁹ RASMUSSEN *et al.*, (2015).

³⁰ SUN *et al.*, (2014).

³¹ BOS *et al.*, (2011).

ironía– a la bacteria las personas no le importamos en absoluto: somos más bien un daño colateral o un callejón sin salida, puesto que de la víctima humana no pasan a ningún lado. Una mayor o menor virulencia no tiene efectos selectivos sobre las poblaciones bacterianas.

En cambio, cuando se comparan los genomas humanos actuales con los anteriores a las epidemias de peste, es posible detectar una selección muy intensa en varios puntos como, por ejemplo, el gen que codifica la proteína TLR que se expresa en el sistema inmunitario y es eficaz manteniendo a raya las infecciones³². Antes también habría personas resistentes como hoy las hay sensibles, pero los que estamos aquí ahora somos descendientes de quienes han sobrevivido a la peste en el siglo VI, en el siglo XIV y en los sucesivos brotes. Por tanto, somos en conjunto mucho más resistentes a la peste que nuestros antepasados de no hace tantos siglos. En consecuencia, dado que un porcentaje alto de resistentes hace difícil al patógeno extenderse, es muy improbable que la peste vuelva a constituir una nueva pandemia.

Señores profesores, vivimos una época apasionante (y no me refiero ahora a la peste). El año en que empezaba mis estudios de biología se descubría que los genes se hallan fragmentados en el genoma y se inventaban los primeros métodos de secuenciación eficaz de ADN. Hallazgos fundamentales que tardaron algo en llegar a los libros de texto y fueron conocimientos que aprendería más tarde.

Cuando la Universidad CEU San Pablo se inauguró, el Proyecto Genoma Humano se había puesto en marcha hacía muy poco y, entre muchas incógnitas, no se tenía una mínima idea realista de cuántos genes poseeríamos; la publicación de la versión final del Genoma³³ coincidió con el décimo cumpleaños de la USP-CEU. Desde entonces la secuenciación de un genoma ha pasado de costar miles de millones de euros a cifras que se pueden permitir personas individuales sea con fines médicos o por la curiosidad de conocer *grosso modo* qué tienen en su ADN o por dónde andaban sus antepasados. Cada día aparecen nuevos datos sobre el ADN de pueblos antiguos y modernos que nos fascinan y nos hacen comprender mejor cómo somos en la actualidad. Hay preguntas que obtienen respuestas, pero –lo que es mucho más seductor– a su vez generan nuevas preguntas que hace muy poco ni se nos ocurría formular.

³² LAAYOUNI *et al.*, (2015).

³³ Presentado en abril de 2003, coincidiendo con el 50º aniversario de la publicación del modelo de la doble hélice de ADN; véase International Human Genome Sequencing Consortium (2004).

Seguimos teniendo mucho que descubrir, y no dejamos de aprender. Algunos, con su investigación, aportan un grano de arena al cuerpo de conocimientos. En todo caso, tenemos la hermosa labor de reflexionar, integrar, y finalmente transmitir el saber a los alumnos como los que ahora empiezan el curso, y para lo que os deseo, como siempre, mucho ánimo.

Muchas gracias.

Agradecimientos

El autor desea expresar su gratitud a la Dra. Ana Margarita Figueiras Merino (Universidad Complutense de Madrid), a la Dra. Silvia Martín Lluesma (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne) y al Dr. Hipólito Sanchiz Álvarez de Toledo (Universidad CEU San Pablo) por sus comentarios y consejos en la preparación del manuscrito.

Referencias

ARRANZ-OTAEGU, I. A.; GONZÁLEZ CARRETERO, L.; RAMSEY, M. N.; FULLER, D. Q.; RICHTER, T. (2018). "Archaeobotanical evidence reveals the origins of bread 14,400 years ago in northeastern Jordan". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115: 7925-7930.

BARBUJANI, G.; BERTORELLE, G. (2001). "Genetics and the population history of Europe". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 3736-3741.

BLYTH, M.; WINSTON, C. (2008). *How to raise an American*. Three Rivers Press, New York.

BOS K. I.; SCHUENEMANN, V. J.; GOLDING, G. B.; BURBANO, H. A.; WAGLECHNER, N. *et al.* (2011) "A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death". *Nature* 478: 506-510.

BURGER J., KIRCHNER M., BRAMANTI B., HAAK W., THOMAS M. G. (2007) "Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 3736-3741.

Callaway B. (2018) "The battle for common ground". *Nature* 555: 573-576.

Editorial: Family connections. (2018) *Nature* 555: 5.

Editorial: Use and abuse of ancient DNA. (2018) *Nature* 557: 559.

ENATTAH, N. S.; SAHI, T.; SAVILAHTI E.; TERWILLIGER J. D.; PELTONEN, L., JARVELA, I. (2002) "Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia". *Nature Genet.* 30: 233-237.

ENATTAH, N. S.; JENSEN, T. G. K.; NIELSEN, M.; LEWINSKI, R.; KUOKKANEN, M., *et al.* (2008) "Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture". *American Journal of Human Genetics* 82: 57-72, 2008.

FOSTER, E.; JOBLING, M.; TAYLOR, P.; DONNELLY, P.; DE KNIJFF, P. (1998) "Jefferson Fathered Slaves's last child". *Nature* 396: 27-28.

HARRIS, E. E. (2015) "Ancestors in our Genome". Oxford University Press.

HELGASON, A.; HICKEY, E.; GOODACRE, S.; BOSNES, V.; STEFANSSON, K., *et al.* (2001) "mtDNA and the Islands of the North Atlantic: Estimating the Proportions of Norse and Gaelic Ancestry". *American Journal of Human Genetics* 68: 723-737.

HELGASON, A.; LALUEZA-FOX, C.; GHOSH, S.; SIGURÐARDÓTTIR, S.; SAMPIETRO, M. L., *et al.* (2009) "Sequences From First Settlers Reveal Rapid Evolution in Icelandic mtDNA Pool". *PLoS Genet.* 5(1): e1000343.

INCHLEY, C.E.; LARBHEY, C.D.; SHWAN, N.A.; PAGANI, L.; SAAG, L. *et al.* (2016) "Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals". *Sci. Rep.* 6: 37198.

ITAN, Y.; POWELL, A.; BEAUMONT, M.A.; BURGER, J.; THOMAS, M. G. (2009) "The origins of lactase persistence in Europe". *PLoS Comput. Biol.* 5: e1000491.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM (2004) "Finishing the euchromatic sequence of the human genome". *Nature* 431: 931-945.

JABLONSKI, N.G.; CHAPLIN, G. (2017) "The colours of humanity: the evolution of pigmentation in the human lineage". *Phil. Trans. R. Soc. B.* 372: 20160349.

KRZEWSKA, M.; BJØRNSTAD, G.; SKOGLUND, P.; OLASON, P. I.; BILL, J. *et al.* (2015) "Mitochondrial DNA variation in the Viking age population of Norway". *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 370: 20130384.

LAAYOUNI, H.; OOSTING, M.; LUISI, P.; IOANA, M.; ALONSO, S. (2014) "Convergent evolution in European and Rroma populations reveals pressure exerted by plague on Toll-like receptors". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111: 2668-2673.

- LAZARIDIS, I.; PATTERSON, N.; MITTNIK, A.; RENAUD, G.; MALLICK, S. *et al.* (2014) "Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans". *Nature* 513: 409-413.
- LIPSON, M.; SZÉCSÉNYI-NAGY, A.; MALLICK, S.; PÓSA A.; STÉGMÁR, B. *et al.* (2017) "Parallel palaeogenomic transects reveal complex genetic history of early European farmers". *Nature* 551: 368-372.
- MACA-MEYER N., SÁNCHEZ-VELASCO P, FLORES C., LARRUGA J.M., GONZÁLEZ A.M., *et al.* (2003) "Y Chromosome and Mitochondrial DNA Characterization of Pasiegos, a Human Isolate from Cantabria (Spain)". *Annals of Human Genetics* 67: 329-339.
- MATHIESON I.; LAZARIDIS I.; ROHLAND N.; MALLICK S.; PATTERSON N., *et al.* (2015) Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature* 528: 499-503.
- OLALDE, I.; ALLENTOFT, M.E.; SÁNCHEZ-QUINTO, F.; SANTPERE, G.; CHIANG, C.W.K.; *et al.* (2014) "Derived Immune and Ancestral Pigmentation Alleles in a 7,000- Year-old Mesolithic European". *Nature* 507: 225-228.
- PINHASI, R.; THOMAS, M.G.; HOFREITER, M.; CURRAT, M., BURGER, J. (2012) "The genetic history of Europeans". *Trends in Genetics* 28: 496-505.
- PRÜFER, K.; RACIMO, F.; PATTERSON, N.; JAY, E., SANKARARAMAN, S.; *et al.* (2014) *The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains*. *Nature* 505: 43-49.
- RALPH, P.; COOP, G. (2013) "The Geography of Recent Genetic Ancestry across Europe". *PLOS Biology* 11(5): e1001555.
- RASMUSSEN, S.; ALLENTOFT, M. E.; NIELSEN, K.; ORLANDO, L.; SIKORA, M., *et al.* (2015) "Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago". *Cell* 163: 571-582.
- RAYMONDS, G.; KING, T.; HEY, D. (2011) *Surnames, DNA, & Family History*. Oxford University Press. Oxford.
- REITER, T.; JAGODA, E.; CAPELLINI, T. D. (2016) "Dietary variation and evolution of the gene copy number among dog breeds". *Plos One* 11(2): e0148899.
- ROHDE, D. L. T.; OLSON, S.; CHANG, J. T. (2004) "Modelling the recent common ancestry of all living humans". *Nature* 431: 562-566.

RUTHERFORD, A. (2016) *A brief history of everyone who ever lived*. Weidenfeld & Nicolson, Londres.

SUN, Y. C.; JARRETT, C.O.; BOSIO, C. F.; HINNEBUSCH, B. J. (2014) "Retracing the Evolutionary Path that Led to Flea-borne Transmission of *Yersinia pestis*". *Cell Host Microbe* 15: 578-586.

Apéndice

Resolución del Enigma de Nimega

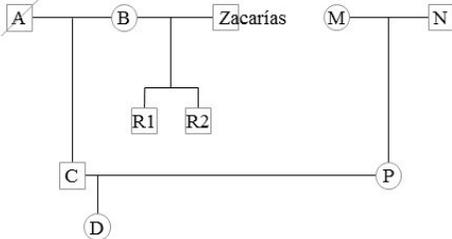
El detalle esencial a tener en cuenta es que por “hermanos” nos podemos referir tanto a doble vínculo –es decir, hermanos de padre y madre– como a aquellos que lo son de uno solo de los progenitores, y que se suelen designar como “medio hermanos”.

Digamos que Andrés y Berta se casan y tienen a su hijo Carlos. Por su parte, María y Nicolás tienen a Paula.

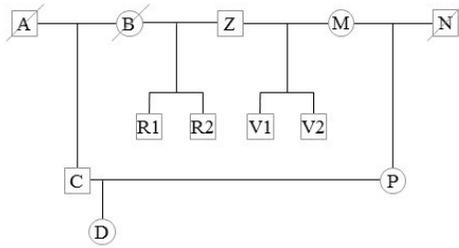
Las dos familias no tienen relaciones de parentesco y, al tiempo, Carlos y Paula se casan; su hija es la Dama del cuadro, la que expone el enigma.



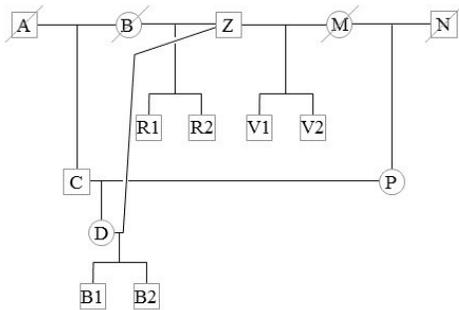
Berta enviuda y se casa en segundas nupcias con Zacarías. Sus hijos son los vestidos de rojo (R1 y R2) y son, por tanto, medio hermanos de Carlos.



Fallecen Berta y Nicolás. Los viudos, Zacarías y María, deciden casarse. Sus hijos son los dos mozos de verde (V1 y V2), medio hermanos de Paula.



Por último, María fallece y Zacarías se casa por tercera vez, ahora con la joven Dama, y son los padres de los muchachos retratados de blanco (B1 y B2).



Así que Zacarías no tiene ningún parentesco genético con la Dama (sí lo tendría por afinidad: es la nieta de sus dos primeras esposas), y es el padre de los otros seis varones que aparecen en la pintura.

La Dama se refiere a su marido como anciano. Según adjudiquemos fechas a los distintos matrimonios es posible que, en efecto, así lo sea; pero también podría no haber tanta diferencia de edad si, en sus dos primeras bodas, un joven Zacarías se hubiese casado con viudas de bastante más edad que él.

Nuno Henriques Gil (Lisboa, 1958), es licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid y Doctor por la misma Universidad, con Premio Extraordinario Fin de Carrera.

Ha desarrollado toda su carrera profesional como profesor de Genética en el CEU: primero en el Colegio Universitario San Pablo CEU y luego en la Universidad CEU San Pablo, pasando por las categorías de Profesor Adjunto (1994), Agregado (2000), Titular (2011), para acceder finalmente a Catedrático en 2014, tras la obtención de la correspondiente acreditación nacional. Desde 2013 es Director del Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Medicina. Es de destacar su implicación en el proyecto académico de organización del Grado en Genética, del que es coordinador, ya en su segundo año de implantación.

Su investigación se ha centrado en la diversidad genética de poblaciones y su significado evolutivo en los últimos años con especial interés por la evolución molecular en organismos con genomas mínimos. Fruto de sus publicaciones tiene reconocidos cinco sexenios de investigación. Ha dirigido tres tesis doctorales.

Siempre ha concedido esencial importancia a la divulgación científica, con una larga lista de conferencias y seminarios sobre muy diversos temas, a los que se suma la participación en foros de discusión humanística y bioética.

Si la biología y las ciencias lo son por vocación y profesión, la predilección por la historia es esencia de familia, donde siempre ha habido acaloradas discusiones sobre gestas del pasado. Genealogías primero, pero sobre todo desde que la genética se ha aplicado a personas de hace siglos y milenios, permiten abordar temas como esta lección.