

GENÉTICA Y BIOLOGÍA: PASADO Y FUTURO

GENETICS AND BIOLOGY: PAST AND FUTURE

Luigi Luca Cavalli-Sforza

Este texto pertenece a la lección inaugural que el biólogo Luigi Luca Cavalli-Sforza, profesor del Departamento de Genética de la Universidad de Stanford, pronunció con motivo de la inauguración del curso académico 1998-99 en la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona.

This text belongs to the opening speech given by biologist and lecturer of The Department of Genetics of Stanford University in the opening ceremony of the Academic Year 1998-99 at The Pompeu Fabra University in Barcelona.

Este importante acontecimiento me empuja a reflexionar un poco sobre toda la actividad de mi vida. Por mi edad, y por la juventud de la genética, que tiene menos de cien años, he tenido la ocasión de seguir el desarrollo de esta ciencia durante más de la mitad de su historia. Algunos de mis recuerdos personales pueden interesar aquí porque tienen una relevancia general.

Cuando comencé a estudiar medicina, en el año 1938 tenía 17 años, pero ya estaba convencido de que quería ser investigador en alguna materia relacionada con el hombre, aunque no sabía exactamente en cuál. En mi familia no había tradición en este campo. Sabía que la carrera del investigador era ardua; en Italia y en aquellos tiempos, tanto por la escasez de puestos de trabajo como por las escasas remuneraciones, desde hace 60 años hasta ahora la situación ha mejorado, pero todavía sigue siendo difícil.

Convencido de la absoluta necesidad de trabajar con un buen maestro para aprender bien el oficio, en los primeros años de la universidad cambié a menudo

de laboratorio, con la esperanza de encontrar un profesor que me inspirase confianza. Estaba tan seguro de la importancia de tener un buen investigador para aprender el oficio que decidí centrarme en encontrar un buen profesor, más que en una materia particular. Era una estrategia razonable, sobre todo en aquellos tiempos y aquellos lugares, porque eran muchas las materias biológicas que me interesaban pero pocos los profesores que me inspiraban confianza. Tuve suerte porque encontré en la Universidad de Pavía (Italia), donde había una bolsa de estudios en el colegio Ghislieri, un profesor excelente. Era Adriano Buzzati-Traverso. Ya de muy joven se había enamorado de la genética y se fue a estudiarla donde esta materia estaba más avanzada, Estados Unidos. Había vuelto con el gran deseo de mejorar la situación de la biología italiana, por aquel entonces todavía decadente. Faltaba casi totalmente la enseñanza de la genética que era considerada como una rama secundaria para los estudiantes que no eran bastante buenos para entrar en las especialidades consideradas principales en aquel tiempo, como la zoología y la botánica.

Buzzati era un joven docente cuando comencé a trabajar con él. Era profesor de genética en Pavia en el año 1948, en el otoño de aquel año, ahora hace exactamente 50 años, pronunció su discurso en el curso de genética. Era un hombre de visiones amplias y revolucionarias. Su discurso se centró en el tema de que la genética es la auténtica biología general, es decir, el centro de la biología. Buzzati seleccionó siempre con mucho cuidado a sus maestros. Después de su primer período en Estados Unidos, en la década de los treinta, fue alumno durante mucho tiempo de Timofeef-Ressowsky, un genetista de poblaciones y radiólogo de origen ruso que trabajaba en Berlín.

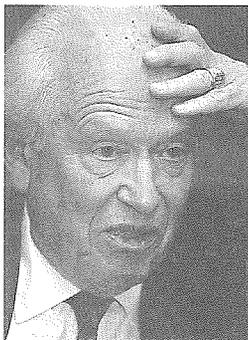
Todavía resulta agradable e interesante leer el libro *What is life?*, escrito durante la guerra por el gran físico Erwin Schrödinger. Se trata de un libro precioso, que no había leído hasta hace poco tiempo. En cierta manera me ha maravillado, sobre todo, leer que la teoría del gen del año 1940 todavía es válida y que nada más ha cambiado en el sentido de que la naturaleza química y física del gen se determinó más tarde. La teoría expuesta por Schrödinger en su libro es la que habían desarrollado pocos años antes, en un famoso artículo, Timofeef-Ressowsky, Zimmer y Delbruck.

También debo a Buzzati el principio fundamental de pasar al menos dos o tres años en un laboratorio extranjero con los mejores profesionales de este campo.

Era un principio que él aplicó entre sus numerosos alumnos. Asimismo, fue una gran suerte para mí comenzar el trabajo de investigación sobre el organismo que por entonces era una clave de vuelta de la genética: la *Drosophila melanogaster*. Gracias a la profundidad de los conocimientos asumidos sobre esta mosca, es ahora éste el organismo a partir del cual se aprende la genética y sobre el cual se desarrollan muchas de las investigaciones más brillantes y avanzadas. Antes de trabajar con Buzzati me encargaba de la bacteriología. Entonces la genética de las bacterias era inexistente y la idea de desarrollarla se convirtió en mi tarea principal, después del primer período de tiempo pasado con Buzzati. Al cabo de 15 años comencé a trabajar sobre el hombre, se convirtió en mi primer campo de investigación pero todavía siento cierta nostalgia por el trabajo más experimental que se puede hacer con microbios y la drosófila.

En 50 años, la genética ha pasado de la posición de *cenicienta* que ciertamente tenía entonces en Europa (pero no en Estados Unidos, donde había nacido) a la de *reina* indiscutible de la biología. El poder de los conocimientos genéticos es tan importante que esta ciencia se ha convertido en algo temido en algunos ambientes políticos. Está bien que la teman, porque, como cualquier tecnología, puede ser aplicada de forma peligrosa. Pero en un nivel de conocimientos menos

Luigi Luca Cavalli-Sforza



Nacido en Génova (Italia), es miembro del Departamento de Genética de la Universidad de Stanford (Estados Unidos), donde ejerce actividad docente. Autor de la primera síntesis de las bases teóricas de la genética actual de poblaciones y artífice de la diferenciación entre los grupos étnicos humanos, la más aceptada hoy día en el estudio para la reconstrucción del pasado. Su trabajo ha recibido numerosos reconocimientos académicos en diversas universidades de prestigio. Ha publicado numerosos libros relacionados con su trabajo y cuenta, además, con diversos galardones, entre ellos y más reciente el Premio Internacional Catalunya 1994.

genetics-info@genome.stanford.edu



*La teoría del gen del año 1940,
escrita durante la guerra por Erwin
Schrödinger, todavía es válida*

superficial parece claro que las aplicaciones de la genética, si se dirigen bien, pueden enriquecer al hombre más que cualquier otro conocimiento técnico.

Una vez descubierto que los genes formados químicamente por el DNA son las estructuras que permiten el desarrollo, el mantenimiento, la herencia la variación y la evolución de todos los organismos vivos, los biólogos están aprendiendo a estudiar la biología. Primero de todo a través de la química del DNA. El proyecto Genoma humano es un programa ambicioso del análisis de todo el DNA, humano y de otros organismos seleccionados. El trabajo es enorme, porque el DNA humano esta formado en total por tres mil millones de nucleótidos, las unidades de información biológica. Los nucleótidos son cuatro (A, C, G, T) y su orden a lo largo de los cromosomas cuenta con toda la información necesaria para la producción y el funcionamiento de cualquier individuo vivo.

El proyecto Genoma humano es el programa de análisis químico más ambicioso que se ha concebido nunca. La primera contribución práctica de este proyecto será un enorme y rápido progreso en el estudio de las enfermedades hereditarias. Ya conocemos unos cuantos miles, y de unos centenares de éstos se ha identificado el gen de la modificación que es el responsable de la enfermedad. El gen es un segmento del DNA que produce una proteína concreta (una molécula compleja capaz de desarrollar funciones especiales que son necesarias para la vida). Hay 70 000 u 80 000 genes, y es probable que las alteraciones de cualquiera de estos genes puedan producir enfermedades.

Por tanto, hay mucho trabajo hasta llegar al conocimiento completo de todas las enfermedades hereditarias existentes. Las más fáciles de estudiar son las mendelianas porque se comportan de manera muy simple en la transmisión a las generaciones sucesivas, según el esquema previsto por el abad Mendel en su famoso trabajo de 1865. En las enfermedades mendelianas es más fácil identificar el gen responsable porque suele haber sólo uno y en centenares de enfermedades ya se están identificando los genes que las causan.

Cuando los genes que determinan una enfermedad son bastantes, el análisis genético es bastante más difícil, sobre todo si los diferentes genes que determi-

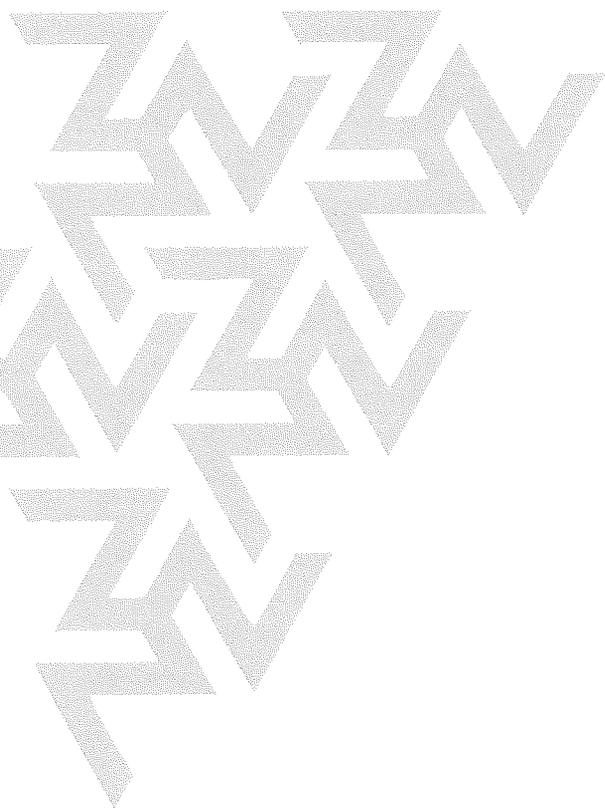
nan una enfermedad interactúan entre ellos de manera compleja o si actúan en conjunción con factores ambientales (como los excesos dietéticos o malas prácticas dietéticas) y otras condiciones de vida, el ataque de parásito, etc. De estas enfermedades, que se denominan poligénicas y multifactoriales, se sabe todavía muy poco, por no decir casi nada.

Hoy día podemos prever con mucha seguridad si un niño que va a nacer se verá afectado por alguna de las enfermedades mendelianas de las cuales conocemos el gen responsable. Desgraciadamente, la terapia todavía queda lejos, con poquísimas excepciones, y lo poco que es posible saber hoy es muy reducido. Mientras tanto ha tenido un gran éxito la práctica de la interrupción selectiva del embarazo, en el caso de un feto con enfermedades hereditarias, actualmente realizada con un riesgo mínimo.

Pero la práctica topa con las disposiciones de algunas religiones, y en particular con la más común en España y mi país de origen, la católica. Yo esperaba que el argumento de los conocimientos genéticos y de las posibilidades terapéuticas provocaran una reflexión de las máximas autoridades católicas sobre esta cuestión, pero desgraciadamente esto no ha sucedido, sino que ha aumentado. Sobre todo en las zonas donde ciertas enfermedades genéticas son más comunes (por ejemplo, en el Mediterráneo, la talasemia), incluso a la población más católica no parece preocuparle la imposición eclesíástica. Cuando una de estas enfermedades especialmente temible es conocida por propia experiencia en casos personales o familiares, por su alta frecuencia o tan sólo mediante la observación directa en otros sujetos no emparentados, prácticamente todos los que conocen la gravedad de la enfermedad aceptan la interrupción preventiva del embarazo con la liberación de graves penas y preocupaciones para los enfermos y para la familia.

Estoy convencido de que el primer derecho de los niños es el de nacer sanos, siempre que sea posible. Deseo que las religiones y las legislaciones que todavía no permiten el acceso a la interrupción voluntaria del embarazo, por razones médicas, acaben reconociendo la necesidad.

Quiero aclarar un equívoco que aparece a menudo a causa de la confusión entre esta práctica y la eugenesia. He de aclarar que la práctica eugénica no tiene



nada que ver con la interrupción del embarazo por la profilaxis de graves enfermedades hereditarias. Soy contrario a la eugenesia y muy favorable a la interrupción preventiva en los casos graves. Conviene aclarar que la eugenesia es el programa de mejora de la especie humana mediante la eliminación de genes responsables de características genéticas perjudiciales (eugenesia negativa) o mediante el enriquecimiento de la especie en aquellas consideradas beneficiosas (eugenesia positiva). La palabra *eugenesia* fue acuñada en el siglo pasado por Francis Galton y se define concretamente como la extensión/aplicación al hombre de las prácticas utilizadas por los agricultores y ganaderos en los últimos dos mil años. Es decir, desde que se cultivaban plantas y animales se ha extendido su selección artificial a un gran número de organismos explotados en la producción de comida para el uso del hombre.

Sabemos que la eugenesia negativa es bastante poco eficaz para reducir la incidencia de enfermedades hereditarias y que la eugenesia en general es incluso peligrosa. El motivo principal por el cual soy contrario a la eugenesia es que no se conoce demasiado bien la herencia de los factores físicos y psicológicos ni qué cualidades son realmente necesarias y más útiles para alcanzar una calidad de vida satisfactoria en las sociedades humanas. La selección artificial en los animales ha mostrado qué peligros posibles implican los errores de diagnóstico al juzgar los caracteres hereditarios buenos o malos para la especie. Algunos errores en la cría selectiva de plantas y animales, especialmente si se producen con la fecundación artificial, han llevado a extender ampliamente los tipos genéticos que tienen defectos escondidos. En la cría de animales o en el cultivo de plantas los errores pueden costar dinero, pero

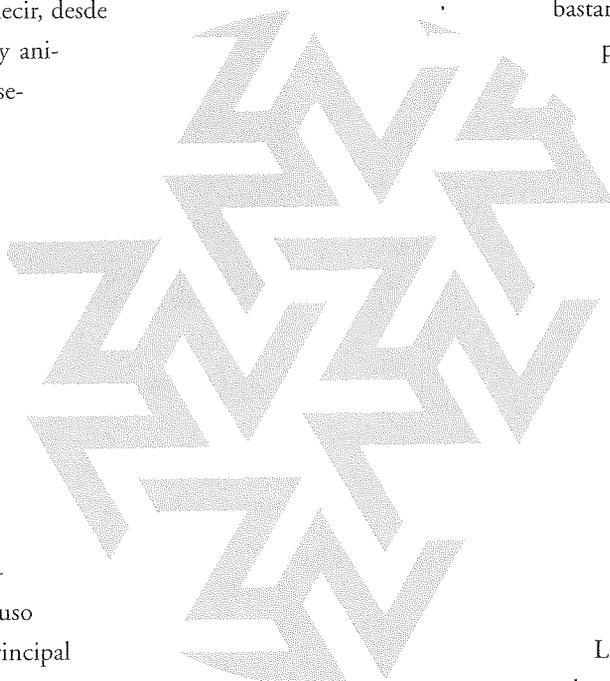
siempre son reparables. En el hombre pueden costar mucho más que dinero.

Algunas enfermedades genéticas como la esquizofrenia y formas maniaco-depresivas se encuentran a menudo en sujetos que han hecho enormes contribuciones al arte y a la literatura. Se ha dicho que si se elimina antes del nacimiento a todos los afectados por estas enfermedades corremos el riesgo de eliminar de golpe el arte, la literatura, el teatro, etc. Es cierto que si supiésemos distinguir entre aquellos esquizofrénicos que en el futuro pueden llegar a ser autores de graves atentados de aquellos que nos darán una gran obra de

arte, el discurso sería diferente. Pero dudo bastante que estos diagnósticos estén pronto disponibles y puede ser que nunca lo estén. A menos que no se deje que sigan siendo los poderosos los que realicen estas selecciones. Este razonamiento puede reducirse en decir que no se debe sustituir la selección natural por la artificial, porque nuestra ignorancia o ambición daría lugar a muchos daños.

La interrupción profiláctica del embarazo se ha de limitar a las enfermedades hereditarias graves y siempre debe ser autorizada por la madre. Tiene como objetivo evitar graves sufrimientos al futuro enfermo y a la familia que se ha de encargar de él. En los sistemas sociales en los que los gastos médicos van a cargo del Estado, esa interrupción también evita cargas financieras enormes que impiden dedicar fondos a otros casos menos desesperados. Todas las sociedades humanas más avanzadas se encuentran en un punto en el que el gasto público para la salud está llegando a ser insostenible y se controla con inteligencia.

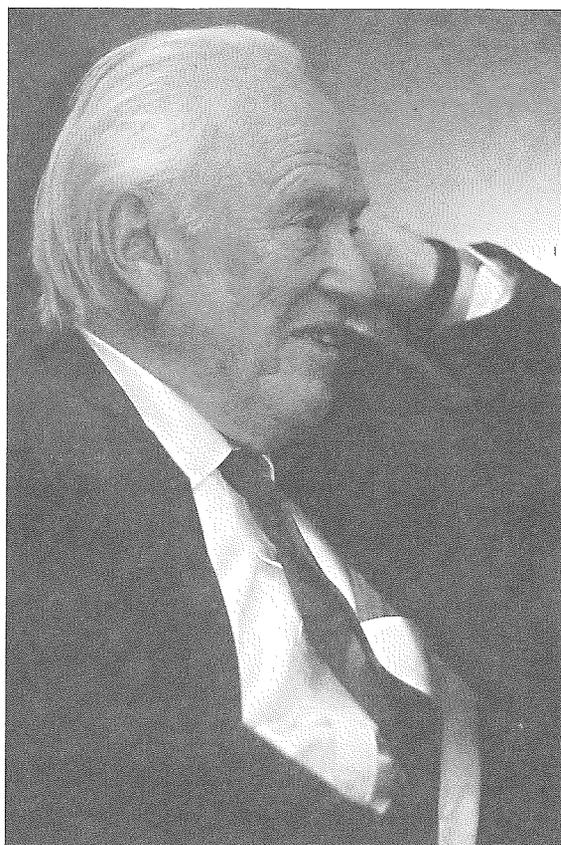
La interrupción profiláctica del embarazo no tiene nada que ver con la eugenesia porque la eugene-



sia es la imposición de una selección artificial que se sobrepone a la natural y la modifica. La interrupción del embarazo en casos de enfermedades hereditarias graves no modifica el proceso de selección natural, porque estas enfermedades serían eliminadas igualmente más tarde si el embarazo llega a un término (probablemente en generaciones posteriores, sino en la primera). La eugenesia modifica el *pool* genético (el conjunto de genes de una especie), mientras que la interrupción del embarazo en enfermedades hereditarias graves no lo hace. Naturalmente hay otros problemas, por ejemplo definir el grado de gravedad de una enfermedad hereditaria, y pienso que lo mejor es dejar en cualquier caso la decisión al padre y a la madre, sobre todo a uno de ellos: la madre, en completa libertad; pero la decisión se ha de tomar después de que los dos sean plenamente conscientes de los riesgos que comportan las diferentes decisiones posibles.

El proyecto Genoma humano se ha extendido a otros organismos y el número de éstos, sin duda, aumentará por su mucha importancia no sólo para las aplicaciones de la agricultura y la ganadería, sino también, y sobre todo, para las aplicaciones sobre nuestra salud. Bacterias y virus están siempre al ataque, y su DNA se modifica continuamente para mantener alta la agresividad. En nuestro siglo ha tenido lugar una enorme mejora de los éxitos en la lucha contra las enfermedades infecciosas, sobre todo gracias a la introducción de la quimioterapia y de los antibióticos. La mortalidad humana se ha reducido a niveles bajísimos y la duración de la vida continúa en aumento. No hace falta que hablemos de inmortalidad.

Pero también hay un escenario opuesto, ya que las bacterias y los virus contraatacan. Las mutaciones de resistencia a los antibióticos aumentan continuamente. Uno de los mejores y más nuevos antibióticos es la vancomicina, activa contra los estafilococos que han desarrollado una resistencia prácticamente universal. Pero, ¡pobres de nosotros! Se están encontrando las primeras cepas de estafilococos resistentes a la vancomicina. El peligro es especialmente grave porque en muchas bacterias hay cromosomas pequeñísimos denominados plásmidis, en cada uno de los cuales se concentra la resistencia a muchos antibióticos, quizás



Algunos errores en la cría selectiva de plantas y animales pueden costar dinero, pero en el hombre pueden costar mucho más que dinero

La eugenesia modifica el pool genético, mientras que la interrupción del embarazo en enfermedades hereditarias graves no lo hace

en todos. Los plasmidias pueden difundir la resistencia a los antibióticos en bacterias de especies muy diferentes. Estos portadores de resistencias múltiples son bombas ultramicroscópicas que podrían destruir todos los resultados beneficiosos de cien años de terapia antibacteriana, y volvernos a llevar a la elevada mortalidad de siglos pasados, cuando no había protección alguna contra las enfermedades contagiosas.

Desde una perspectiva esperanzadora, cabe destacar que hoy conocemos ya el genoma de diversos microorganismos y que eso permitirá encontrar terapias antibacterianas completamente nuevas. Es difícil prever qué equilibrio se establecerá al final en la guerra entre humanos y bacterias. La posibilidad de que pueda perder el control en la lucha contra las enfermedades bacterianas o víricas es tan aterradora que los remedios que nos vienen a la mente se sitúan en los límites de la fantasía. Es difícil conseguir el mantenimiento de una situación de control absoluto de las infecciones, y no es nada absurdo pensar que, de aquí a un siglo o dos, ya no será posible escapar de todas las infecciones si no es viviendo en condiciones de esterilidad bacteriológica. Esto es lo que se hace ahora con los

que han perdido las defensas inmunológicas. Para vivir en esterilidad bacteriológica se necesitaría establecer ambientes estériles y controles epidemiológicos rigurosísimos, podrían ser escafandras antibacterianas individuales como probablemente ya se han pensado para la defensa contra la guerra bacteriológica. Podría ser que se realizasen ambientes estériles para una pequeña población que aceptase vivir en una colonia aislada, como por ejemplo una colonia espacial. Pero probablemente se podrá evitar, por razones epidemiológicas, contactos con otras colonias en el espacio, y estaría prohibido volver a la Tierra durante mucho tiempo, tal vez para siempre, porque estaría infectada con microorganismos contra los cuales no habría terapias.

Desde una perspectiva más tranquilizadora y que se refiere a un futuro más inmediato, encontramos otras aplicaciones de los conocimientos sobre el genoma humano relativos a la farmacología. Muchos fármacos, sobre todo los que tienen un uso psicoterapéutico o antiinflamatorio, muestran una gran diversidad de respuestas individuales. En buena parte, esta variación ha de ir ligada a las diferencias con las que los individuos metabolizan los diversos fármacos, y ya conocemos algunos ejemplos.

Por otro lado, puede ser tan importante e interesante como el anterior, esta variación se debe a diferencias individuales en los mecanismos psicológicos en lo referente a los fármacos psicoterapéuticos, y en los mecanismos inmunológicos en lo que se refiere a los fármacos antiinflamatorios. Se aplican consideraciones parecidas a muchos otros fármacos, pero me parece haber escogido las dos categorías donde existen una mayor variabilidad e imprevisibilidad de acción. El estudio de las diferencias individuales de sensibilidad a los fármacos a través del DNA del paciente permitirá efectuar selecciones terapéuticas menos empíricas y mejor enfocadas.

Mi principal interés continúa dirigiéndose a la evolución humana. Estoy convencido de que estos estudios son importantes sobre todo para ayudarnos a combatir una grave enfermedad social: *el racismo*. Todo lo que hemos aprendido hasta ahora nos muestra que las diferencias genéticas reales entre las poblaciones humanas son mínimas, tal como se puede esperar

por el hecho de que estas diferencias han sido generadas en un tiempo muy reciente, después de la gran diáspora del hombre moderno desde África, que probablemente se produjo hace cincuenta o sesenta mil años. Las diferencias que observamos entre los individuos están ligadas todas ellas a la necesidad de adaptarse a climas muy diferentes, y por eso se encuentran sobre todo en la superficie del cuerpo. Una necesidad claramente comprensible ya que nada más modificando la superficie corporal podemos controlar mejor la constancia de nuestra temperatura interna y hacerla más independiente de la externa.

Naturalmente, las diferencias externas son las más visibles y nos inducen a considerar que sí hay grandes diferencias entre blancos y negros no sólo por el color de la piel o la morfología del cuerpo y de la cara, sino también por el resto de características. En realidad, estas diferencias escondidas son prejuicios. También hay otras causas de racismo y hay que esforzarse para disminuir el daño que continúan provocando. Una de estas es la inmigración de los países pobres a los ricos, que siempre ha existido, pero que está en continuo y fuerte aumento. El contacto con el extranjero provoca a menudo un shock, pero es beneficioso si la migración y los contactos están bien regulados.

La migración provocará la disminución en el futuro, aunque lentamente, de las diferencias que hoy observamos, y que son consecuencia de las decenas de miles de años en los que diversos grupos humanos han vivido en climas diferentes. En cambio no desaparecerán las diferencias entre los individuos de una misma población, y eso no es preocupante, sino que es necesario. En los sistemas de herencia mendeliana como es el DNA, la variación de los individuos continúa prácticamente constante en el tiempo. Hoy está distribuida alrededor de 1/7 (más exactamente el 15 %) entre poblaciones diferentes, y por el resto 6/7 (o el 85 %) entre individuos de la misma población.

El aumento de la migración hará disminuir posteriormente la variación entre poblaciones de origen geográfico diferente. La variación genética total continuará siendo la misma, pero la que se da entre poblaciones será absorbida por la que se encuentra dentro de las poblaciones. Tendremos, por tanto, una población

mundial donde la variabilidad media entre los individuos seguirá siendo la misma, pero la variación entre regiones geográficas diferentes estará probablemente en continua disminución. No habrá cambios rápidos o importantes en la especie humana, ya que los factores de cambio genético más rápidos, la selección natural y la deriva genética (también denominada *drift*) están claramente en disminución de intensidad.

La selección natural está perdiendo importancia en el hombre porque la medicina moderna ha abolido prácticamente la mortalidad diferencial en edad pre-reproductiva, al menos en los países con tecnología más avanzada. Los efectos de deriva casi han desaparecido porque el número de habitantes sobre la Tierra es muy alto, y los cambios migratorios aumentan continuamente.

Pero hay actualmente una causa de variación evolutiva entre los grupos étnicos, ligada a las diferencias de velocidad de reproducción que hay entre: las poblaciones de piel blanca, que se reproducen poco y están sobre todo en disminución numérica; mientras que las de piel morena o negra aumentan numéricamente a una velocidad altísima. Se trata de fenómenos temporales, porque el mundo no puede continuar reproduciéndose a las velocidades actuales, ya que de lo contrario la velocidad media de reproducción se reducirá a cero. Ésta ya ha pasado los límites más razonables y son muy activos los frenos que la naturaleza impone cuando hay superpoblación: hambre, epidemias y guerras. Lo leemos cada día en los diarios. Es cierto que las epidemias son las más peligrosas y son las que pueden cambiar más profundamente la situación en el futuro. La del sida en particular tiene el potencial de alterar profundamente la situación demográfica, si no encontramos formas eficaces para detenerla. Es necesario que el comportamiento de las sociedades humanas llegue a ser más racional. Sólo así las noticias de los diarios podrán ser menos terroríficas que a las que estamos acostumbrados a leer y escuchar hoy día. ¶