

el siglo del gen. biología molecular y genética

GINÉS MORATA

En el siglo xx la sociedad humana ha incorporado de forma masiva el desarrollo tecnológico. Durante gran parte del siglo las mayores contribuciones tecnológicas han venido de los derivados de las ciencias físicas: automóviles, teléfono, aviones, plásticos, ordenadores, etc. La introducción de estos factores ha modificado la sociedad y el comportamiento humano más que los propios acontecimientos políticos y sociales. Sin embargo, durante la segunda mitad del siglo xx, y especialmente en las últimas dos décadas, han aparecido unas tecnologías biológicas que poseen un enorme potencial médico y social. Estas nuevas tecnologías, extraordinariamente poderosas, son las derivadas del progreso explosivo de la biología molecular en la segunda mitad del siglo xx. Ofrecen una nueva imagen de la evolución de la vida en el planeta y están llamadas a revolucionar la propia estructura de la sociedad humana.

Quizá la persona que más lúcidamente ha profundizado en estas ideas ha sido Sydney Brenner, uno de los científicos más brillantes del siglo xx que pasará a la historia de la ciencia por sus enormes aportaciones a la biología molecular, ciencia que contribuyó decisivamente a crear. Afirma Brenner que la nueva biología nos acerca a la comprensión de nosotros mismos, al entendimiento de los humanos como organismos: «Por primera vez podemos plantear el problema fundamental del hombre y empezar a comprender nuestra evolución, nuestra historia, nuestra cultura y nuestra biología como un todo».

En esta exposición trataré de la historia de los acontecimientos científicos que han dado lugar a esta situación y especularé brevemente sobre las implicaciones que tienen estos nuevos descubrimientos en la sociedad del futuro, e incluso en nuestra propia comprensión de la naturaleza humana.

Los hitos del conocimiento biológico

A lo largo de la historia de la biología han existido tres grandes revoluciones, entendiendo el concepto revolución como la introducción de un descubrimiento que es importante por sí mismo y que además da lugar a un cambio radical en el enfoque que hasta ese momento se daba a la disciplina. No sólo se trata del significado de la nueva información, sino también del efecto que tiene en el enfoque general de disciplina.

La primera revolución se produjo en 1860 con las teorías evolucionistas de Darwin y Wallace, que defendían la universalidad del origen de los seres vivos. La segunda revolución fue el descubrimiento de la universalidad del mecanismo de la información biológica propuesta por Watson y Crick en 1953. La tercera revolución ha sido el descubrimiento de la universalidad del diseño animal y de los procesos básicos de regulación de las funciones biológicas. Esta última revolución ha sucedido entre los años 1985-2000 del pasado siglo y, a diferencia de las anteriores, es el resultado de las contribuciones de un grupo relativamente numeroso de investigadores. Estos tres hechos

han conducido a una nueva comprensión del fenómeno evolutivo y de la propia biología de los seres humanos.

El hecho evolutivo

La idea de que las especies cambian con el tiempo es muy antigua y ciertamente anterior a la propuesta darwinista. En el año 520 ANE, Anaximandro de Mileto, en su tratado *On Nature*, introdujo la idea de la evolución y que la vida empezó en los océanos. John Ray en su libro *Historia Plantarum*, publicado en 1686, catalogó 18.600 tipos de plantas y propuso la primera definición de especie basada en una descendencia común. El propio abuelo de Darwin, Erasmus Darwin, propuso explícitamente que las especies animales cambian con el tiempo.

Lo que diferencia a Darwin y Wallace de sus predecesores es que propusieron un mecanismo evolutivo *plausible* basado en la idea de selección natural. Darwin, en particular, proponía que en la supervivencia de los individuos especialmente favorecidos estaba la fuerza de la selección natural ya que su mayor capacidad de supervivencia les dotaba también de una mayor capacidad de transmitir sus características a su descendencia. Mediante este proceso las características de las poblaciones de cada especie en particular se modificaban gradualmente a través de sucesivas generaciones.

Darwin disponía además de información que sus predecesores no conocían y ésta ayudó mucho a la comprensión del fenómeno evolutivo. Por ejemplo, se sabía que la edad de la Tierra era mucho mayor que lo que se había supuesto, lo cual concedía mucho más tiempo para el cambio gradual que preconizaba la teoría de la selección natural. También existía un registro fósil ya muy elaborado que permitía comprobar la existencia de un cambio gradual en muchas líneas de animales y plantas, lo cual apoyaba claramente la propuesta darwiniana. Se sabía también que la selección artificial es capaz de generar cambios morfológicos muy profundos en poco tiempo. Esto es evidente si, por ejemplo, consideramos la gran cantidad de razas de perros que existen. Todas derivan del lobo, pero a través de 5.000 o 10.000 años de evolución artificial, no natural, el hombre ha conseguido crear una gran diversidad de razas caninas, lo que indica hasta qué punto es versátil el material biológico cuando se somete a selección.

Si tuviéramos que resumir las implicaciones de la teoría evolutiva podríamos centrarnos en tres puntos: 1) todos los seres vivos tienen un origen común, 2) ha habido un proceso de cambio gradual que a lo largo de muchos millones de años ha dado lugar a toda la diversidad biológica del planeta y, por último, 3) la especie humana es simplemente una más de los cientos de millones de especies que existen o han existido. La propuesta darwiniana reflejaba un cambio copernicano en lo que respecta a la posición de la especie humana como entidad biológica; el hombre dejaba de ser el centro de la creación para convertirse en simplemente una especie más de los millones de especies creadas por la evolución. No es sorprendente que se produjera una

gran reacción social en la época. Aún en la época actual no es aceptada por muchos miembros de la sociedad. Según el Instituto Gallup, en 2004 más de la mitad de los norteamericanos creían que el hombre ha sido creado literalmente tal como dice la Biblia, hace unos 10.000 años.

Genética y evolución:

definición operacional del gen

Darwin proporcionó una explicación descriptiva, plausible, pero no mecanística de la diversidad biológica. El asunto es: si todos los organismos vivos tienen un origen común, ¿qué función biológica es común para todos, se transmite de padres a hijos y es modificable para generar la diversidad biológica? En su tiempo, Darwin no podía responder estas cuestiones.

Fue precisamente el planteamiento de estas cuestiones lo que dio origen a la genética, la disciplina que estudia cómo se transmite y modifica la información biológica. La primera señal de la existencia de información genética heredable se debe a Gregor Mendel, un monje agustino que demostró que la forma o el color de los guisantes se transmite fielmente de una generación a otra.

Sin embargo, el progreso de la genética en el siglo xx se debe en gran parte a la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, un organismo que se ha convertido en el objeto de estudio clásico de investigación en genética, ya que se cría fácilmente en el laboratorio, su ciclo biológico es muy corto –lo que resulta muy útil para estudiar la herencia de los diversos caracteres de una generación a otra– y resulta totalmente inocua para los humanos. Los estudios en *Drosophila* permitieron identificar muchos caracteres heredables concretos –genes–, demostraron que están localizados y alineados en el núcleo de las células en unos orgánulos llamados cromosomas y que cada gen está situado en una posición específica del cromosoma. También demostraron que en la naturaleza aparecen variaciones heredables –mutaciones– de los genes y que estas mutaciones son la fuente de variación biológica necesaria para el proceso evolutivo. Estas mutaciones también se pueden inducir de forma artificial mediante irradiaciones o el uso de compuestos químicos. En conjunto, lo que la genética de *Drosophila* descubrió es que el motor real de la evolución son los genes, que constituyen la información genética heredable y que son modificables.

Después de más de un siglo de investigaciones en esta mosca, el conocimiento de su genética es el más completo del Reino Animal y se han desarrollado unos conceptos y tecnologías que permiten realizar experimentos que no se pueden hacer en ninguna otra especie.

Naturaleza de la información genética

El problema que surgió a continuación, aproximadamente en los años cuarenta del pasado siglo, era conocer la naturaleza física del gen; cuál era su composición química.

La solución a este problema dio lugar a lo que yo llamo la segunda revolución de la biología: la dilucidación por

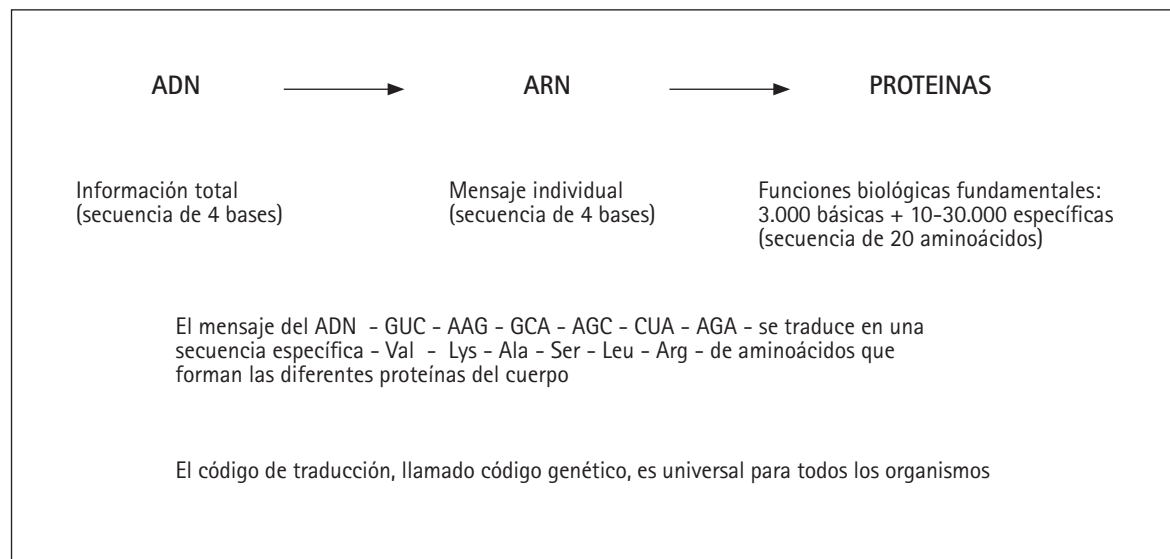


Figura 1. Traducción del texto genético.

Watson y Crick de la naturaleza y estructura de la información genética, el ADN. El famoso artículo publicado en la revista *Nature* el año 1953 fue el comienzo de una revolución biológica destinada a cambiar el propio rumbo de la humanidad. El ADN es una molécula con estructura de doble hélice formada por dos largas cadenas de moléculas de un azúcar -deoxi-ribosa- unidas por fosfatos. Conectando ambas cadenas, como peldaños de una escalera, otras moléculas llamadas bases nitrogenadas mantienen la estabilidad de la estructura. Como notaron inmediatamente Watson y Crick, la propia estructura de la molécula explica el mecanismo de replicación dando lugar a moléculas iguales y, por lo tanto, asegurando la fidelidad de la información biológica a través de generaciones.

Pero además, la estructura del ADN indicaba que la información biológica radicaba en la secuencia a lo largo de la molécula de las cuatro bases nitrogenadas llamadas timina (T), guanina (G), adenina (A) y citosina (C). Lo que un organismo hereda de sus progenitores y que va a condicionar sus características biológicas es simplemente una secuencia escrita en un lenguaje de cuatro letras.

El descubrimiento de la estructura y función del ADN modificó el enfoque experimental de la biología: todos los organismos están cifrados en un lenguaje de cuatro letras, A, T, C y G. A partir de entonces la biología se centró en el estudio del ADN, sus propiedades y su estructura. La primera secuencia completa de ADN que se obtuvo de un organismo, el bacteriófago ØX174, contiene 5.000 letras -llamadas bases-. Por comparación la secuencia de ADN de un gusano nemátodo consta de 90 millones de pares de bases; la secuencia de la mosca del vinagre *Drosophila* consta de 120 millones de pares de bases y la del ser humano consta de 3.300 millones de pares de bases. Cada una de estas secuencias representa una especie de fórmula para construir la especie en cuestión.

Un código genético universal

El problema es que los procesos vitales no están catalizados por el ADN, sino por las proteínas; el ADN es simplemente una receta que ha de ser traducida en toda la variedad de proteínas, unas 3.000 básicas, que se encargan de las funciones vitales, entre ellas de la propia replicación y expresión del ADN.

Las proteínas están constituidas por combinaciones de 20 aminoácidos, de forma que cada proteína es diferente de las demás debido a que está formada por una secuencia específica de aminoácidos. Así pues, hay que traducir la secuencia de cuatro bases heredada de los progenitores en secuencias de 20 aminoácidos para producir las proteínas que son el sostén de las funciones biológicas. El desciframiento del código de traducción, el código genético, fue uno de los grandes primeros éxitos de la biología molecular. Los laboratorios de Ochoa, Nirenberg y Brenner fueron decisivos para descifrar el mecanismo de traducción. Estos investigadores demostraron que cada aminoácido está codificado por una secuencia específica de tres bases -tripleto-, asegurando de ese modo que cada gen, que es una secuencia particular del ADN total, se traduce en una proteína específica. El tripleta AAG codifica para el aminoácido lisina, mientras que GCA codifica alanina y AGA arginina. De esta forma el ADN de secuencia AAGGCAAGA se traduciría en la secuencia de aminoácidos lisina-alanina-arginina (figura 1).

Lo interesante del código genético es que es universal para todos los organismos. La universalidad del código es, en sí misma, una prueba de la evolución. Todos los organismos tenemos el mismo código genético simplemente porque todos lo hemos heredado de un antepasado ancestral.

En este contexto un gen es simplemente una secuencia concreta de ADN que codifica para una proteína específica encargada de una función concreta, por ejemplo la hemoglobina necesaria para la respiración o la miosina del músculo.

Desarrollo de la biología molecular

El descubrimiento de que el ADN es el manual de instrucciones para hacer un ser vivo y el desciframiento de los mecanismos básicos de la función génica, el código genético y la manufactura de proteínas, marcan el comienzo de la biología molecular. El estudio del ADN, su estructura y sus propiedades se convirtió en el principal foco de esta disciplina a partir de los años setenta del pasado siglo. Esta concentración de esfuerzos ha dado lugar a conceptos y técnicas extraordinariamente poderosas que permiten manipular el ADN con gran eficiencia. Son estas técnicas las que permiten el clonaje de genes, la generación de animales y plantas transgénicas, la posibilidad de terapia génica y los Proyectos Genoma. La generación de organismos transgénicos, esto es, organismos a los que se les ha introducido genes de otra especie, se deriva del hecho de que todos los ADN, de cualquier origen, son químicamente idénticos y que un gen es simplemente un fragmento de ADN. Esto permite mezclar por métodos químicos fragmentos de ADN —genes— de origen heterólogo. Una vez que se han desarrollado métodos para introducir estos fragmentos en el organismo receptor, éste dispone ahora de un gen de origen diferente. Un ejemplo claro lo constituyen, por ejemplo, las estirpes de levaduras a las que se les ha introducido el gen humano que codifica para la insulina. Mediante este procedimiento las levaduras transgénicas manufacturan insulina humana.

El gran desarrollo de estos procedimientos en años recientes ha permitido generar plantas —trigo, soja, arroz, etc., que ya están en el mercado— y animales transgénicos de muchas especies, ratas, ratones, cerdos, moscas, etc. Es importante señalar que los métodos que se utilizan para las varias especies animales son muy parecidos y constituyen la base de aplicaciones para su uso terapéutico en la especie humana, con objeto de curar enfermedades genéticas

mediante terapia génica. En el año 2000 se publicó en la revista *Science* el primer ensayo de terapia génica mediante el que se logró curar una inmunodeficiencia severa a varios niños. Desgraciadamente, estos ensayos se tuvieron que interrumpir debido a efectos perjudiciales del procedimiento; tres de los niños curados desarrollaron posteriormente un cáncer. Este ejemplo ilustra, al mismo tiempo, el potencial de estos nuevos métodos y el hecho de que todavía están en una fase muy temprana de su desarrollo. Dada la velocidad con la que se está progresando es de esperar que estén disponibles en un futuro no demasiado lejano.

El diseño genético del cuerpo animal

Uno de los aspectos en que la biología molecular ha progresado de forma importante y con considerables aplicaciones en lo que respecta a la biología humana es en el área del diseño genético del cuerpo de los animales.

Inicialmente, los experimentos en biología molecular utilizaban organismos unicelulares, bacterias o virus para el estudio de las propiedades y función del ADN. Estos estudios produjeron resultados muy importantes, como se ha descrito anteriormente, pero por su propia naturaleza no permitían conclusiones sobre cuál es el control genético del desarrollo de los organismos complejos, como una mosca o un ratón, formados por asociaciones de células que han de agruparse de forma correcta en una estructura tridimensional.

Tomemos como ejemplo una mariposa (figura 2); cada célula individual tiene que realizar las funciones biológicas primarias, síntesis de proteínas, replicación del ADN, etc., pero además tiene que disponerse, agruparse con otras y diferenciarse para hacer órganos específicos, ojos, alas, patas etc., los cuales han de ensamblarse con los demás órganos de forma que cada uno de ellos aparezca en el lugar adecuado. En el diseño de un animal hay que disponer las diversas partes del cuerpo en las tres dimensiones del espacio; los ejes antero-posterior, dorso-ventral y próximo-distal. Este problema del diseño corporal ha sido uno de los grandes retos de la genética de los organismos superiores: cómo los genes especifican la información posicional de las diversas partes del cuerpo de forma que las células que van a hacer ojo saben que han de disponerse en la parte anterior del cuerpo y las que van a formar la patas deben de estar en la parte ventral. En otras palabras, ¿cuál es la descripción genética de un organismo tridimensional? En un insecto como una mariposa distinguimos morfológicamente una parte cefálica, una parte torácica y una parte abdominal, pero no hay garantía de que esta descripción corresponda a la verdadera descripción genética del organismo. Es en este asunto de la descripción genética de los animales donde se ha progresado de forma notable en los últimos treinta años.

Las claves del diseño genético del cuerpo animal están en los llamados genes homeóticos, ahora llamados Hox. Estos forman una maquinaria genética que ha sido estudiada con gran detalle en la mosca del vinagre *Drosophi-*

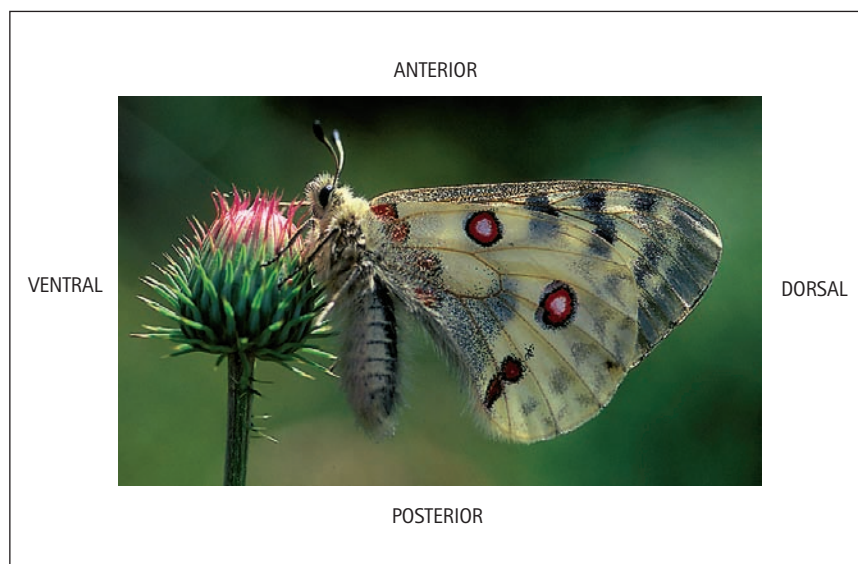


Figura 2. Ejes del cuerpo animal.

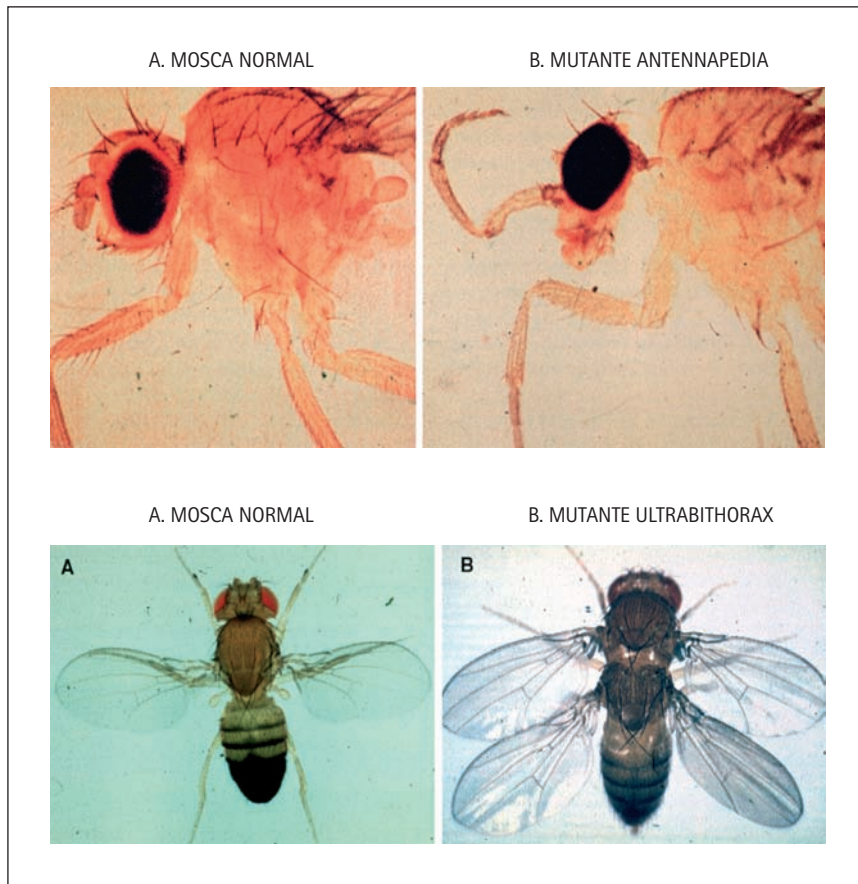


Figura 3. Mutaciones homeóticas de *Drosophila*.

la. Lo característico de estos genes es que sus mutaciones transforman unas partes del cuerpo en otras (figura 3). Una mutación como *Antennapedia* (*Antp*) por ejemplo transforma la antena en pata, o una mutación como *Ultrabithorax* (*Ubx*) transforma el apéndice halterio en ala, dando lugar a una mosca con cuatro alas. Lo interesante de estas transformaciones es que, a pesar de que la construcción general del cuerpo es errónea, la morfología de las partes es normal: la pata que aparece en la antena de *Antp* es normal, lo que es anómalo es el sitio donde aparece. Igualmente, las alas transformadas que aparecen en la mosca *Ubx* tienen morfología y tamaño normal de alas. Lo único anormal es el sitio donde aparecen. La implicación de estos fenotipos es que lo que controlan los genes Hox no es la morfología de las estructuras sino el diseño general del cuerpo, la información posicional a la que me refería anteriormente, que hace que cada órgano aparezca en el lugar correspondiente.

Los genes homeóticos son pues genes reguladores de alto rango que determinan el tipo de desarrollo de las diversas partes del cuerpo de *Drosophila*. Una pregunta muy importante que se hizo en los años ochenta del siglo pasado fue cuántos genes homeóticos existen. La identificación de todos ellos era de esperar que permitiera dilucidar la lógica genética que subyace en el diseño del cuerpo.

Estudios realizados en Estados Unidos y en España demostraron que, sorprendentemente, el número de genes Hox es pequeño. En la *Drosophila* solamente existen nueve genes Hox que establecen las coordenadas espaciales en el eje antero-posterior, reconocen los valores posicionales en este eje y determinan la adquisición del programa de desarrollo adecuado para generar la parte correspondiente del cuerpo. Estos resultados eran ciertamente interesantes pero se referían a la mosca del vinagre; en principio no se sospechaba que pudieran tener un valor general para explicar el diseño del cuerpo de otros animales, incluyendo la especie humana.

Sin embargo, el progreso de la biología molecular en los años setenta-ochenta del pasado siglo permitió el aislamiento molecular —clonaje— y la secuenciación de los genes Hox de *Drosophila*. A finales de 1985 todos estos genes ya había sido clonados y secuenciados. Un descubrimiento extraordinariamente importante que se realizó cuando se compararon sus secuencias es que todos estos genes contenían una secuencia en común, que se llamó homeobox. Las implicaciones del descubrimiento de la homeobox fueron muy importantes: 1) Esta secuencia codifica para un motivo de unión al ADN, indica que las proteínas homeóticas funcionan como factores de transcripción y regulan la actividad de otros genes subsidiarios, 2) la presencia de la misma secuencia en todos los genes Hox indica que estos genes tienen un origen común y 3) la secuencia homeobox es un marcador molecular de los genes Hox que permitió identificarlos en organismos —la especie humana, por ejemplo— en los que es imposible detectarlos por procedimientos genéticos convencionales. Como veremos a continuación este último aspecto resultó ser de gran importancia.

Un diseño genético universal

El hecho de que la homeobox sea un marcador molecular de los genes Hox permitió identificar el complejo Hox en muchos grupos del Reino Animal, e hizo de estos genes el objeto fundamental de estudio de la biología del desarrollo durante los años ochenta y hasta principios de los noventa. El resultado general es que el complejo Hox se ha encontrado en todos los grupos animales en los que se ha buscado. Es, pues, una característica universal del genoma de todos los animales, incluyendo a la especie humana. Los humanos tenemos un complejo Hox muy parecido al de *Drosophila*, sólo que en vez de tener una copia por genoma tenemos cuatro.

Los estudios de *Drosophila* habían establecido previamente que la función de estos genes era determinar el desarrollo de las diversas partes del cuerpo, pero no existía evidencia de qué función realizan en otros organismos. La dificultad para estudiar este aspecto es que el análisis genético realizado en *Drosophila* no es posible en muchos vertebrados y totalmente imposible en la especie humana, por lo tanto hubo que recurrir a otros métodos.

Las tecnologías moleculares que se desarrollaron en los años ochenta y noventa permiten generar individuos, moscas *Drosophila* en este caso, a los que se les puede introducir un gen de otra especie y estudiar en este sistema heterólogo su función. Diversos experimentos de este tipo han permitido concluir que los genes Hox humanos y de otros vertebrados funcionan de forma parecida o igual a sus homólogos de *Drosophila*. La conservación funcional llega al extremo de que genes humanos o de ratón son capaces de reemplazar a sus homólogos de *Drosophila*, éste es el caso del gen de ratón Hoxd13 que si se introduce en la mosca es capaz de programar el desarrollo de la parte posterior de *Drosophila* como el propio gen de la mosca. Otros ejemplos muy llamativos son, por ejemplo, genes de *Drosophila* *apterous* y *eyeless* que tienen homólogos conocidos en humanos. *Apterous* es necesario para hacer alas; las mutaciones de este gen producen individuos sin alas; *Eyeless* se necesita para programar el desarrollo del ojo; los mutantes en este gen no tienen ojos.

Cuando a una mosca mutante *apterous* se le introduce el gen humano es capaz de formar alas de mosca. Aunque los humanos no tengamos alas de mosca, tenemos un gen capaz de reemplazar al de *Drosophila* que programa la formación de las alas de mosca gracias a un mecanismo de conservación funcional.

Igualmente, el gen de ratón homólogo de *eyeless*, llamado *small eye*, es capaz de inducir ojos de mosca (figura 4). Experimentos similares con genes de otros organismos han llevado a la conclusión de que el diseño genético de los ojos de todos los animales, moscas, pulpos, seres humanos, es el mismo. El invento evolutivo de un órgano

receptor de luz conectado al cerebro tuvo lugar hace 540 millones de años y ha sido heredado por todos los organismos multicelulares. Estos experimentos ilustran un principio general del fenómeno evolutivo: cuando aparece un mecanismo que opera adecuadamente, la programación genética de este mecanismo queda fijada en el genoma y, a partir de ahí, no se modifica o se modifica muy poco.

La conclusión general de todo lo anterior es que el mecanismo general de diseño genético de los animales, basado en los genes Hox y derivados, es común para todo el Reino Animal. Seguramente la explosión del Cámbrico, esto es, la aparición repentina de los Bilateralia con los órganos dispuestos a lo largo de los tres ejes espaciales, es el resultado de la aparición en el Cámbrico Inferior del complejo Hox y sus derivados. La similitud en secuencia de los genes del complejo indica que derivan de un gen ancestral que sufrió varias duplicaciones en tándem, originándose así el conjunto de genes ligados que forman el conjunto.

Por tanto, podemos afirmar que todos los seres vivos comparten las mismas funciones biológicas básicas. De todos estos estudios ha surgido una visión unificadora de los procesos biológicos basada, en última instancia, en el proceso evolutivo. Los organismos tienen un origen común, como propusieron Darwin y Wallace, comparten el mecanismo de almacenamiento y liberación de la información genética basado en la universalidad de la función del ADN, del ARN y en el mecanismo de código genético. Por último, todos los componentes del Reino Animal comparten el mismo proceso genético de diseño corporal.

Una implicación de importancia que deriva de estas observaciones es que muchos de los aspectos del desarrollo del cuerpo humano se pueden estudiar en organismos modelo, moscas, gusanos, ratones, en el entendimiento de que la base genética/molecular de estos procesos es común para todas las especies y, por lo tanto, muchos de los procesos involucrados también lo serán. Un ejemplo típico de este enfoque lo constituyen los estudios de regeneración que se están llevando a cabo en anfibios y en pollos. Es una observación muy antigua que los anfibios y reptiles son capaces de regenerar las extremidades mientras que las aves o los mamíferos no. Los estudios en marcha están permitiendo identificar los genes relacionados con el proceso regenerativo, varios de los cuales están también presentes en especies que no regeneran. Parece ser que la facultad de regenerar un órgano o no hacerlo depende no tanto de la presencia o ausencia de uno o varios genes como del mecanismo de regulación de genes comunes. Las especies que regeneran son capaces de activar estos genes después de un trauma físico, mientras que las que no regeneran no lo son. Una especulación bien fundada es que, cuando se conozca bien el proceso de regulación de estos genes, se podría intervenir en el control de su función con objeto de inducir artificialmente el proceso regenerativo en especies como la humana, que de forma natural no lo harían.

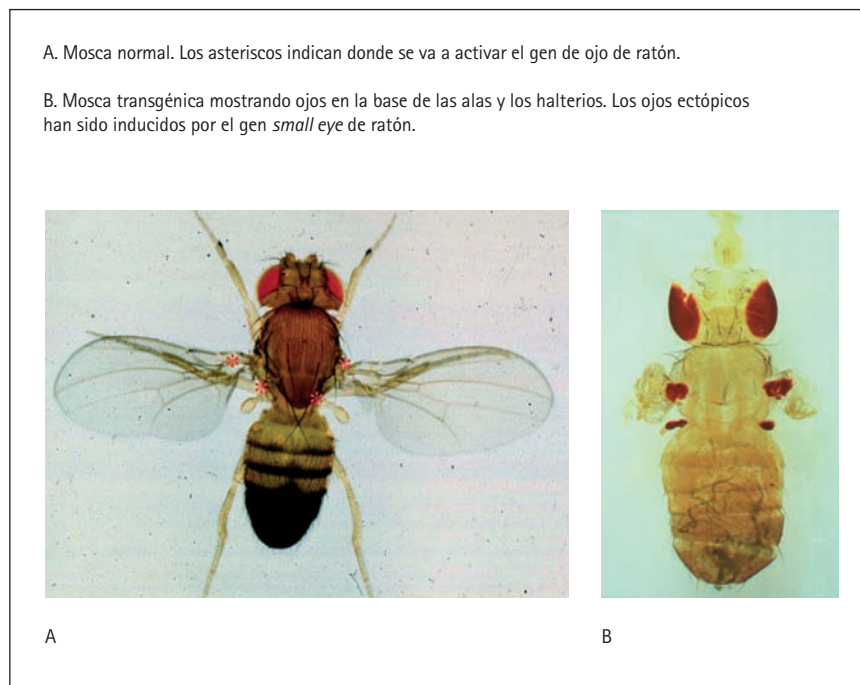


Figura 4. Conservación funcional de la programación genética del ojo.



Figura 5. Presentación oficial del Genoma Humano por el presidente Clinton (al centro de la fotografía). La finalización del Proyecto Genoma Humano fue posible gracias a la colaboración del consorcio público, liderado por Collins (a la derecha), y del privado, liderado por Venter (a la izquierda).

Los Proyectos Genoma

La exposición anterior es en sí misma una reivindicación de todo el fenómeno evolutivo, al exponer claramente la universalidad funcional de los fenómenos biológicos. Pero, además, las nuevas tecnologías moleculares nos han proporcionado una demostración más directa de esta universalidad. Durante los últimos años se ha terminado la secuenciación completa del ADN —los Proyectos Genoma— de muchas especies animales y vegetales, lo cual ha permitido comparar directamente el grado de similitud o diferencia de la información biológica entre especies diferentes.

En este contexto son particularmente relevantes los genomas de nemátodo *Caenorabditis elegans*, que contiene un ADN de 90 millones de pares de bases, el de la mosca *Drosophila* con 120 millones de pares de bases y el genoma humano con 3.300 millones de pares de bases. En el proyecto Genoma Humano (fig. 5) se utilizó el ADN de cinco personas —tres mujeres y dos hombres— de cuatro grupos étnicos diferentes —hispano, asiático, afro-americano y caucasiiano—. Es interesante destacar que no se detectaron diferencias significativas entre ellos.

El gusano nemátodo <i>C. elegans</i> (1998)	90 x 106 bp	19.000 genes
La mosca del vinagre <i>Drosophila</i> (2000)	120 x 106 bp	14.000 genes
La especie humana (2001)	3.300 x 106 bp	40.000 genes

Las técnicas informáticas nos permiten comparar las secuencias de ADN de especies diferentes, es decir, su grado de similitud genética:

Los humanos tenemos 50% de identidad con el gusano *C. elegans*
60% de identidad con la mosca *Drosophila*

Figura 6. Comparación de algunos genomas importantes.

Estos proyectos han conseguido identificar todos los genes de cada especie, determinar su secuencia y acumular esta información en bases de datos, lo cual, junto con el desarrollo de instrumentos informáticos muy sofisticados y poderosos ordenadores, ha permitido comparar las secuencias significativas. La comparación ha producido muchos resultados de interés, pero uno particularmente importante (fig. 6) es el descubrimiento de que la especie humana comparte aproximadamente un 50% de los genes con el nemátodo *Caenorabditis elegans* y un 60% con la mosca *Drosophila*. Esta observación es un saludable recordatorio de nuestros orígenes biológicos, que compartimos con el resto de los animales. Naturalmente, esto se refleja en el ADN que es el trazo evolutivo común que nos une a todos.

Estudio de la enfermedad humana en organismos modelo

El alto grado de similitud genética en las especies mencionadas y, de hecho, en todo el Reino Animal no sólo valida el fenómeno evolutivo, sino que también tiene implicaciones poderosas en el estudio de la biología y patología humana. Al tener tantos genes en común con organismos como *Drosophila* hay muchos aspectos de la biología y de la enfermedad humana que se pueden estudiar en moscas sin las limitaciones experimentales y éticas que impone el material humano. La filosofía que subyace es que mucho del progreso en el conocimiento que consigamos en *Drosophila* será aplicable a nosotros mismos. Como vimos anteriormente, el estudio de los genes Hox de las moscas está arrojando información muy importante sobre la función de esos mismos genes en nuestra propia especie.

En lo que respecta a los procesos patológicos, las últimas estimaciones indican que el 74% de los genes relacionados con enfermedades humanas están presentes en *Drosophila*. Se trata, por tanto, de una fuente de información de enorme importancia para el conocimiento básico de la enfermedad humana. Actualmente, muchos laboratorios en todo el mundo están usando *Drosophila* como organismo para estudiar patologías como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, ataxias, etc. Un ejemplo de este enfoque lo constituyen los experimentos para inducir el síndrome molecular de la enfermedad de Alzheimer en *Drosophila*. La deposición de la proteína amiloide (A β) en las neuronas es una característica de la enfermedad. La forma patológica contiene 42 aminoácidos en vez de 40 y forma agregados llamados placas amiloides. La tecnología de *Drosophila* permite inducir la enfermedad en los ojos o el cerebro de la mosca y estudiar la evolución de la enfermedad. Se pueden producir cientos de individuos y probar gran cantidad de posibles remedios o compuestos que interfieren con el desarrollo de la enfermedad. Estos experimentos han permitido identificar una droga —Congo Red— que mitiga grandemente el efecto de la enfermedad en moscas. Aunque desgraciadamente esta droga es

tóxica para los humanos y no serviría para el tratamiento de la enfermedad, indica claramente el potencial de este tipo de tecnología. Experimentos de este tipo ya han identificado varias drogas dirigidas a tratar el cáncer y otros procesos degenerativos.

¿Se puede alterar la duración de la vida humana?

El altísimo grado de conservación en todo el Reino Animal de los fenómenos biológicos fundamentales permite especular sobre las posibilidades de manipular procesos considerados, hasta hace poco, inaccesibles a la intervención humana. Uno de los paradigmas fundamentales de la sociedad y cultura humana es la idea de que el envejecimiento y la muerte son procesos biológicos inevitables. Se supone que existe una programación interna que establece, dentro de un rango relativamente estrecho, la duración máxima de la vida de los individuos de cada especie.

Durante el siglo xx la duración media de la vida humana ha aumentado considerablemente, principalmente debido a la mejoría en el nivel de vida, las condiciones higiénicas y el progreso en medicina, pero se estima que la duración máxima está en torno a los 120-125 años. ¿Se podría sobrepasar este límite? Éste es un tema que ha suscitado gran atención en las revistas científicas internacionales (véase *Nature* 458, 1065-1071, 2008), debido fundamentalmente a que recientemente se han hecho descubrimientos que tienen que ver directamente con la programación genética de la duración de la vida.

El hecho fundamental es que se han identificado en el gusano nemátodo *Caenorhabditis elegans* y en la mosca *Drosophila* varios genes cuya función está directamente relacionada con el programa de envejecimiento de estas especies. Dada la facilidad de manipulación genética en estos organismos, se ha conseguido alargar de forma sustancial la vida en individuos de estas especies. En el caso del nemátodo se han conseguido gusanos que llegan a vivir entre seis y siete veces más de lo normal. Extrapolando a la especie humana, la vida media de la población sería de unos 350 años y habría individuos que sobrepasarían los 500.

Un aspecto importante de estos descubrimientos es que los genes de envejecimiento identificados en el gusano nemátodo y en *Drosophila* están también presentes en la especie humana. El mejor estudiado de estos genes, llamado DAF-16 en el gusano y FOXO en *Drosophila* y en humanos, está relacionado con la vía de la insulina y se han detectado formas variantes de FOXO que parecen ser particularmente frecuentes en individuos mayores de cien años. Mutaciones en la especie humana que afectan la

actividad de la vía de la insulina también se han detectado en individuos centenarios.

DAF-16/FOXO ha sido clonado y se han construido gusanos modificados genéticamente, en los que se han alterado los niveles funcionales de este gen y que se traducen en alteraciones que llegan a duplicar la duración de la vida de los gusanos. El hecho de que manipulando un solo gen se logre este resultado ilustra el potencial de estas técnicas.

Como se mencionaba anteriormente, este gen está presente en nuestra propia especie, lo que abre la posibilidad de que su manipulación pudiera utilizarse para modificar la duración de la vida de los seres humanos.

La futura evolución de la especie humana: el hombre tecnológico

Para terminar, me gustaría reflexionar brevemente sobre la propia evolución de la vida en el planeta y la de la especie humana. La vida en el planeta comenzó hace 2.000-3.000 millones de años. Los animales Bilateralía —los grupos animales existentes en la actualidad—, aparecieron hace 540 millones de años. Hace unos 100.000-200.000 años la selección darwiniana dio origen a la especie humana, como ha originado muchos millones de especies más, vivas o extintas. Sin embargo, el desarrollo intelectual/tecnológico de nuestra especie la ha hecho esencialmente inmune al proceso de selección natural, por lo tanto las reglas evolutivas normales nos afectan poco o nada en la actualidad.

La cultura humana comenzó hace unos 10.000 años y el desarrollo tecnológico hace doscientos años, mientras que la tecnología del ADN comenzó hace veinticinco. El progreso de esta tecnología ha sido rapidísimo y ha dado lugar a métodos muy poderosos de manipulación. Esto es, el vehículo de la evolución, el ADN, está siendo modificado directamente por la intervención humana. Estas metodologías, todavía muy crudas, se están usando en animales de experimentación, moscas, ratones, gusanos, etc., pero dada la gran similitud genética no está lejos el día en que se podrán aplicar a la especie humana. El potencial de estos métodos es enorme, sobre todo si se considera que comenzaron hace veinticinco años. Resulta imposible imaginar lo que serán capaces de realizar dentro de cincuenta años, por no hablar de 500 o 5.000. La especie humana tendrá la posibilidad de modificarse genéticamente a sí misma de forma controlada. Esta perspectiva ofrece enormes posibilidades de determinar su propio futuro biológico, su propia evolución. La tecnología del ADN ofrece un nuevo paradigma social; podrá cambiar completamente la propia esencia del ser humano.