

La revolución biológica y el futuro del hombre

por **D. Ginés Morata**

*Conferencia pronunciada
el 10 de mayo de 2000 en San Sebastián
y el 11 de mayo de 2000 en Bilbao*

Forum Deusto

La revolución biológica y el futuro del hombre

Ginés Morata*

Introducción

El siglo xx que ha sido el de la Física y sus aplicaciones, energía atómica, aeronáutica, computadoras, pero entramos en un nuevo milenio y en una nueva era científica, y entre las novedades del nuevo tiempo destaca la aparición fulminante de los nuevos descubrimientos de la Biología. Todos los días leemos en los medios de comunicación nuevos hallazgos biológicos, los términos clonación, genoma, manipulación genética, organismos transgénicos, etc., han penetrado en el lenguaje popular. Existe la sensación de que algo nuevo e importante ha surgido de los laboratorios y se han generado unas expectativas enormes en los campos de la Biomedicina, la agricultura, la ganadería, etc. Estas expectativas están a su vez contaminadas con una gran aprensión sobre el posible mal uso social de tecnologías tan poderosas.

No es la primera vez que la humanidad se encuentra con aplicaciones científicas de gran impacto social, piénsese en la energía atómica o en los ordenadores. El hecho nuevo es que los descubrimientos biológicos afectan a lo más íntimo de nuestra propia naturaleza como seres

* Ginés Morata Pérez es Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid (1973). Actualmente desempeña el cargo de Profesor de Investigación del Centro de Biología Molecular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Autónoma de Madrid, del que fue Director entre 1990 y 1992. Ha sido Profesor Visitante en la Universidad de California y en la de Zurich, así como en el Centro de Genetique Moleculaire del CNRS de Francia, y ha realizado trabajos de investigación en muchos otros Centros. El Profesor Morata es un especialista en Genética del Desarrollo, disciplina científica en la que lleva trabajando 30 años. Es miembro de diversos Comités y Consejos Científicos y cuenta en su haber con premios como el de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1992), Premio Rey Jaime I de Investigación en Genética (1996), etc.

vivientes. Y las posibles aplicaciones no van a dar lugar a nuevas máquinas o instrumentos sino que pueden ir dirigidas a modificar nuestro propio cuerpo. Quizás podamos mejorararnos a nosotros mismos, hacernos más inteligentes, librarnos de enfermedades, vivir más. En esta exposición se trata la historia del progreso en nuestra comprensión de los hechos biológicos y también de comentar algunas de las perspectivas que se nos presentan.

Algunos hitos históricos

Algunos de los hitos fundamentales de la historia de la vida y de la especie humana se pueden resumir de la siguiente forma: la vida apareció hace unos 2.000 millones de años, los organismos multicelulares hace unos 540 millones y la especie humana tal como es hoy hace unos 100-200.000 años. Como se estima que la vida media de una especie es de varios millones de años, es claro que biológicamente hablando la especie humana aún tiene un largo futuro. Sin embargo, es imposible imaginar cómo será nuestra especie y nuestra sociedad dentro de los márgenes esperados por la propia biología de la especie, por ejemplo, un millón de años. No hay forma de especular con fundamento sobre situaciones tan lejanas. La propia evolución de nuestra especie o de las especies de animales domésticos durante los últimos 10.000 años nos lo demuestran. Para hablar con algún fundamento del futuro del hombre tenemos que restringirnos a un futuro inmediato, de pocas décadas. Aunque lo que más nos interesa es el futuro, es siempre conveniente y revelador mirar al pasado y ver cómo hemos llegado a la situación actual. Por esta razón comentaré brevemente la historia del pensamiento biológico.

El pensamiento biológico hasta el siglo XIX

La especie humana es la única especie que se interroga sobre sí misma y sobre el medio en que vive y trata de encontrar una explicación coherente sobre la realidad que le rodea.

Originalmente, como el resto de las especies, su única finalidad fue la supervivencia, objetivo al que dedicaba toda su actividad. Sin embargo, hace quizás unos 10.000-15.000 años el *Homo sapiens* emergió como una especie extraordinariamente dominante y adaptada, seguramente como resultado de la invención de la agricultura y la domestica-

ción de algunos animales. Hasta cierto punto se independizó del ambiente y de las necesidades inmediatas y parte de su actividad pudo dedicarse a otros fines que no los de la pura supervivencia.

Esta situación dio lugar, entre otras cosas, a una reflexión sobre sí mismo y su entorno que cristalizó en unas preguntas que nunca se habían planteado en este planeta. Esta disponibilidad de tiempo y energía adicionales es un asunto muy importante, ya que permite considerar asuntos que de otra forma se ignorarían. James Watson, uno de los descubridores de la estructura del ADN y premio Nobel de Medicina en 1961, afirmaba que «para realizar observaciones realmente significativas el científico ha de estar algo subempleado». Lo que Watson quería decir es que el pensamiento creativo requiere liberarse de las ataduras de las necesidades inmediatas. Esta capacidad de reflexión de la especie, o de algunos individuos singulares, seguramente representó el comienzo de la Cultura humana.

Por su propia proximidad, el hombre se ha interrogado sobre sus propios hechos biológicos o los de las especies de su entorno. La primera teoría biológica conocida pretendía explicar el desarrollo de los seres vivos. Se observaba que las hembras de la especie humana o de otros mamíferos son capaces de generar dentro de ellas a otro ser de la misma especie. Este hecho fascinante se explicaba en los textos vedas mediante la teoría de la sangre menstrual. Esta hipótesis partía de la observación de que la preñez de las hembras de mamífero se correlaciona con la desaparición del ciclo menstrual. Se propuso entonces que, debido a la intervención del macho de la especie, el material biológico, que de otra forma se perdía, se cristalizaba en el nuevo ser vivo. La teoría proponía que las hembras de la especie proveían de la materia prima mientras que el varón suministraba el fermento informacional. Esta teoría fue recogida por los pensadores griegos y de forma más o menos sofisticada perduró hasta el siglo XVIII. De hecho cuando Leuwenhoek inventó el microscopio y pudo examinar directamente el espermatozoide humano llegó a ver un homúnculo preformado en el propio espermatozoide. Este es uno de esos casos en los que el avance tecnológico no supuso un mejor conocimiento de la realidad sino más bien soporte del error.

Durante muchos siglos la Biología fue esencialmente una ciencia descriptiva. Los naturalistas se dedicaron a catalogar las especies de plantas y animales vivos o fósiles, a estudiar sus costumbres y a establecer un sistema de clasificación. Aunque estos estudios no estaban basados en una concepción realmente nueva de los hechos biológicos,

proporcionaron las bases sobre las que se edificó la primera revolución biológica: la Teoría de la Evolución

La primera revolución en Biología: la Teoría de la Evolución

A finales del siglo XIX Charles Darwin propuso la hipótesis de que todos los seres vivos tienen un origen común que se remonta al origen de la vida sobre el planeta. Esta teoría proponía por primera vez una visión unitaria de los seres vivos que era además coherente con el registro fósil que ya existía. Retrospectivamente, esta teoría aparece como obvia; la propia clasificación de los grupos animales y vegetales por sus afinidades estructurales y somáticas ya establecía un grado de parentesco entre ellos que sugería un origen común.

La teoría de la evolución commovió profundamente los fundamentos de la biología de aquel tiempo. Además, dio lugar a una gran controversia por las implicaciones sociales y religiosas. Sin embargo, la comunidad científica aceptó muy pronto la evolución como la única forma lógica y rigurosa de entender la diversidad de la vida en el planeta. Hoy día la teoría evolutiva forma parte de los fundamentos básicos de la Ciencia Biológica.

La segunda revolución en Biología: la naturaleza de la información genética

La comprensión profunda de los mecanismos que subyacen al hecho evolutivo tuvo que aguardar más de 50 años, hasta que se descubrió la naturaleza exacta de la información genética y cómo ésta se expresa y se transmite de una generación a otra. En 1953, Watson y Crick proponen la estructura del ADN como la molécula en que reside la información genética (Figura 1).

Esta molécula de estructura simple, [aunque de gran tamaño, contiene la clave de la información y replicación genética de los seres vivos de nuestro planeta. Está formada por dos cadenas enrolladas en forma de hélice (Figura 1). Cada cadena está formada por la alineación de un azúcar, una pentosa llamada desoxirribosa, unida a grupos fosfato por un carbono y a una base nitrogenada por otro. Los grupos fosfato son capaces de unirse entre sí formando largas cadenas de azúcar-fosfato que dejan libres a las bases nitrogenadas, que son los elementos crí-

La estructura del ADN explica la propiedad autoreplicante de la molécula

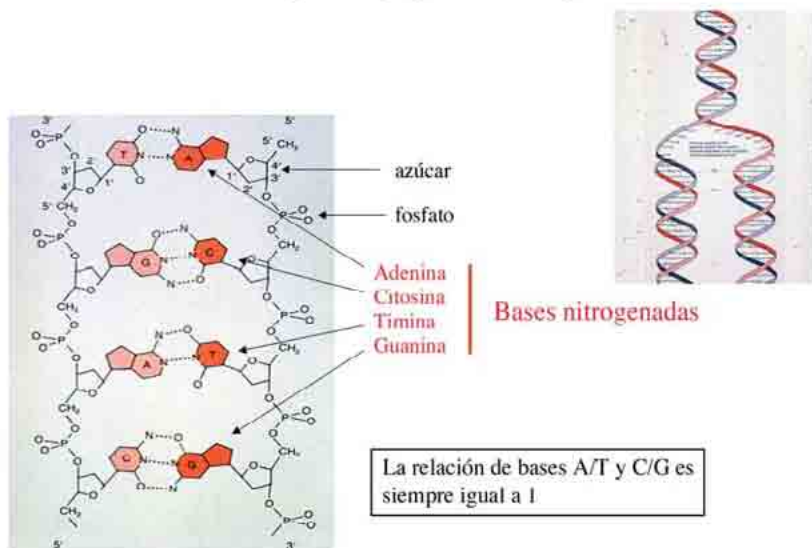


Figura 1

tivos de la molécula, y de las cuales hay cuatro: Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) y Guanina (G). Para que la estructura del ADN sea estable se ha de dar la asociación de A con T y de C con G. La información genética reside en la secuencia de estas cuatro bases, A, T, C y G. Esta configuración del ADN explicaba, además, cómo se reproduce la información genética. El hecho de que sea obligada la complementariedad de las bases Adenina (A) y Timina (T) por un lado y la de Citosina (C) y Guanina (G) por otro hace que al replicarse cada cadena se formen dos cadenas idénticas a la parental. El ADN es la molécula universal donde reside la información genética. Ha existido desde el comienzo de la vida en el planeta, pero permaneció oculta para la humanidad hasta que fue desvelada un día de abril de 1953.

El estudio de la información genética: nacimiento de la Biología Molecular

Muy poco tiempo después del descubrimiento de la estructura del ADN, Brenner, Jacob, Crick, etc. demostraron que el mecanismo de ex-

presión de esta información genética era también universal, y no sólo esto, sino que el código genético, esto es, el lenguaje utilizado para traducir la secuencia de ADN en la de proteínas es también universal y aplicable a todos los animales y plantas. El procedimiento por el cual la información genética se traduce en proteínas, que son los catalizadores de todos los procesos vitales, se expone en la figura 2.

Función del ADN: El Dogma Central de la Biología Molecular

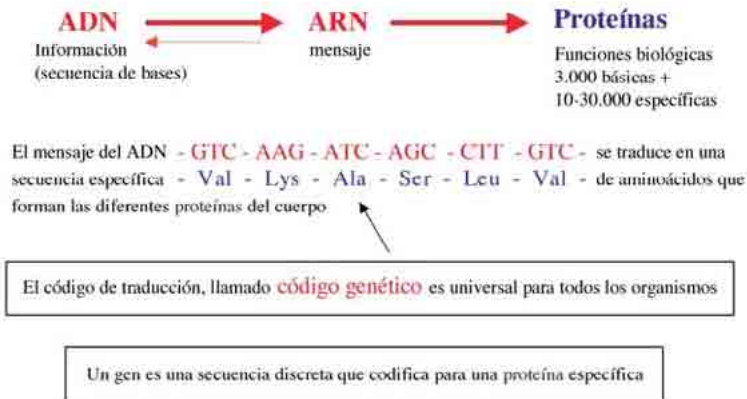


Figura 2

En conjunto, los mecanismos básicos de expresión genética resultaron ser generales para todos los seres vivos. En conjunto, la química de los procesos vitales es común para todos los organismos. Estos descubrimientos parecieron muy sorprendentes a primera vista, pero retrospectivamente resultan obvios una vez que se tiene en cuenta que todos los seres vivos tenemos un origen común y hemos heredado los principios biológicos del ancestro original.

Estos descubrimientos produjeron un cambio de talante en los biólogos experimentales. Los hechos biológicos más importantes, desde la división celular o el metabolismo hasta quizás las funciones superiores de la inteligencia, pueden en última instancia resumirse en la secuencia de ADN de un organismo. Todo estaría contenido en la secuencia de bases del ADN. Un virus, una mosca o una persona estarían contruidos por la fórmula escrita en el ADN. Desde el punto de vista químico

la única diferencia entre un virus o un ser humano es que la secuencia de este es mucho más larga. Los virus más pequeños pueden tener 5.000 pares de bases y la especie humana unos 3.000 millones de pares de bases.

Una vez identificada la molécula de ADN como la depositaria de la información genética, mucha de la investigación biológica se centró en el estudio del ADN, su estructura, expresión y función. Se descubrieron las enzimas de restricción que permiten fragmentar el ADN rompiéndolo en secuencias específicas, se desarrollaron las técnicas de clonaje, esto es el aislamiento de fragmentos específicos de ADN de un organismo, las técnicas de secuenciación rápida de ADN, técnicas de amplificación rápida mediante Polymerase Chain Reaction (PCR), etc.

Todas las células tienen la misma cantidad de ADN. Posibilidad de clonación de individuos

Una de las observaciones que se hicieron es que todas las células de un organismo contienen la misma cantidad de ADN, esto es, disponen de toda la información genética para hacer al individuo. Cada tipo celular solamente utiliza una fracción de esta información, el resto está inerte. Esto ya hizo pensar en los años sesenta que se podrían crear nuevos individuos a partir de clones de células adultas. Estos individuos serían genéticamente idénticos a los donantes de las células y serían por lo tanto todos iguales. Sería un sistema de reproducción sin intervención del macho de la especie. Los primeros organismos clónicos se crearon en 1960 por John Gurdon en Cambridge (Inglaterra). Se trataba de ranas de la especie *Xenopus*. Del intestino de un renacuajo se obtuvieron núcleos celulares, cada uno de los cuales se inyectó en un huevo al que previamente se le había inutilizado el núcleo normal que contenía. Los huevos así inyectados dieron lugar a ranas genéticamente idénticas a las del donante. Experimentos similares en mamíferos sólo han podido realizarse cuando se han resuelto los problemas técnicos que planteaba el desarrollo interno de los embriones.

La tercera revolución en Biología: la universalidad del diseño genético de los organismos multicelulares

Todos los descubrimientos básicos de información genética primaria, estructura del ADN, expresión génica, código genético, etc., operan

en todas y cada una de las células de un organismo. Los mecanismos de función fueron estudiados en organismos unicelulares, bacterias, virus, etc., que ofrecen ventajas experimentales y fueron sobre los que se edificó la Biología Molecular a partir de los años sesenta. Sin embargo, los organismos multicelulares, como la especie humana, han desarrollado unos procesos biológicos nuevos, que no ocurren en los unicelulares. En los multicelulares se trata no solamente de hacer funcionar la célula, replicar el ADN, expresarlo convenientemente, manufacturar las proteínas, etc. En estos organismos se crean muchos tipos diferentes de células especializadas y órganos que además se han de ensamblar en la posición adecuada en relación a los demás órganos. En un organismo tridimensional la posición de los grupos de células ha de establecerse la relación a la de los otros grupos. La comprensión de este proceso de información posicional y su universalidad ha sido uno de los descubrimientos más fascinantes de la Biología del final del siglo xx. Los resultados más significativos se han obtenido en la mosca del vinagre, que es el objeto clásico de investigación en genética durante gran parte del siglo xx

La mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*: los genes homeóticos

Drosophila es un insecto pequeño, de 1 mm de largo y aproximadamente un millón de células, que abunda en todo el mundo, con un ciclo biológico muy corto de 9-10 días, y que es muy fácil de cultivar en el laboratorio. Ha sido un modelo clásico de investigación en Genética durante el siglo xx y es con gran diferencia el organismo multicelular donde las tecnologías y métodos genéticos son más sofisticados.

Una característica importante de la organización del cuerpo de *Drosophila* es que es un organismo metamerizado. El cuerpo consiste en una cadena de segmentos o metámeros que se desarrollan de forma independiente unos de otros y que confieren la estructura segmentada característica de los insectos. Esta organización metamerizada se establece ya en el embrión temprano, en el que ya se encuentran separadas las células que formarán cada segmento, el cual se desarrolla de forma particular tanto en sus aspectos externos como las estructuras internas, musculatura, sistema nervioso, etc.

Un primer problema que se planteó hace ya muchos años en *Drosophila* fue identificar el proceso genético responsable de la diversidad

metamérica a lo largo del eje antero-posterior del cuerpo. En la base de este proceso están las llamadas mutaciones homeóticas, que transforman un órgano o un segmento en otro. Los ejemplos más notables son las mutaciones *Antennapedia* que transforman la antena en pata o *Ultrabithorax* que transforman el halterio en ala dando lugar a una mosca con cuatro alas. Claramente existe un elemento posicional involucrado, de forma que las células en la posición antena o halterio desarrollan estructuras normales, pero correspondientes a otra posición del cuerpo. La transformación homeótica inducida por la mutación *Ultrabithorax* se ilustra en la figura 3.



Figura 3

El descubrimiento de estas mutaciones tiene gran importancia teórica ya que indican la existencia de mecanismos de control general del desarrollo que reconocen referencias espaciales. En una mosca mutante con cuatro alas como la producida por la mutación *Ultrabithorax* de la figura 3 no se produce un desarrollo aberrante, ya que las alas adicionales que se forman en lugar del halterio son normales, lo que es anómalo es la posición del cuerpo donde aparecen. La conclusión es que la función normal del gen sería reconocer la posición de células que han de formar el halterio y establecer en ellas el programa de desarrollo apropiado. En las moscas mutantes este grupo de células no es reconocido correctamente y adquieren un desarrollo inapropiado para esa posición pero apropiado para otra. Estas transformaciones sugieren

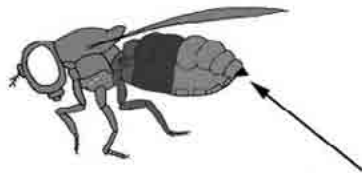
que genes como Ultrabithorax son reguladores de alto rango que especifican el desarrollo característico de un órgano o segmento. Un análisis más detallado de las diversas mutaciones homeóticas indica que todas ellas producen alteraciones de tipo segmental, transformando unos segmentos en otros siempre a lo largo del eje antero-posterior del cuerpo. La transformación afecta no solamente los elementos externos sino también todas las estructuras internas, sistema nervioso, musculatura, etc. Todo el desarrollo del segmento está modificado en la misma dirección. En conclusión los genes homeóticos reconocen los diversos valores posicionales a lo largo del eje antero-posterior del cuerpo y establecen programas específicos de desarrollo.

Es importante resaltar que este tipo de mutaciones no son una especialidad de *Drosophila*. Curiosamente, se descubrieron el siglo pasado en la especie humana como una serie de anomalías congénitas que transformaban unas vértebras en otras. El término homeosis alude precisamente a transformaciones de este tipo entre órganos homólogos. Como veremos más adelante, las anomalías encontradas en seres humanos muy probablemente reflejan una alteración genética similar a las encontradas en *Drosophila*.

El análisis sistemático de los genes homeóticos de *Drosophila* reveló que el número de genes homeóticos es pequeño, un total de nueve y que además no están distribuidos al azar. Los resultados más recientes han establecido que el conjunto de genes homeóticos primarios, el llamado complejo Hox, consiste en nueve genes que dan cuenta del desarrollo de los segmentos cefálicos, torácicos y abdominales (Figura 4).

El conjunto de nuevos genes homeóticos, llamado complejo Hox, controla la diversidad morfológica en el eje anteroposterior del cuerpo *Drosophila*

The Hox complex in *Drosophila*



lab - pg - Dfd - Ser - Antp - Ubx - abd-A - Abd-B - - - cad

Figura 4

Una observación muy importante es que estos genes no están distribuidos al azar en los cromosomas, sino que forman tres grupos; un primer grupo lo forman cinco genes adyacentes del llamado subcomplejo Antennapedia, el segundo grupo los tres genes del subcomplejo Bithorax y, por último, el gen caudal, que aparece aislado. El hecho de que varios estén agrupados es muy significativo ya que sugiere que derivan de un gen ancestral por duplicación. Posteriormente se observó que en otras especies de insectos como el coleóptero *Tribolium* y en otros lepidópteros y dípteros los complejos de los genes de los subcomplejos Antennapedia y Bithorax forman un único grupo, abundando en la idea de un origen común para todos los homeóticos. Como nosotros hemos argumentado recientemente también el gen caudal deriva de un complejo primordial que dio origen a todos los genes homeóticos primarios. Puesto que están agrupados y tienen una evidente relación funcional y evolutiva, al conjunto de los genes homeóticos se le considera como una unidad especial de genes y se le denomina complejo Hox.

El análisis de la función de los genes Hox se ha estudiado mediante la inducción de combinaciones mutantes que eliminan la actividad de uno o varios genes homeóticos. El resultado más indicativo es que la eliminación de todos los genes Hox da lugar a la eliminación de toda la diversidad morfológica en el eje antero-posterior del organismo: en individuos deficientes para estos genes todos los segmentos se desarrollan de la misma forma y como un segmento torácico. La función de estos genes es pues la de generar la diversidad morfológica en el eje anteroposterior.

Biología molecular de los genes homeóticos

Aunque para comienzo de los años ochenta el análisis funcional de estos genes estaba ya muy elaborado, se sabía muy poco de la base molecular de su función. La nueva era en la Biología del Desarrollo se inició cuando el grupo de Hogness en Stanford clonó el primer gen homeótico, el gen *Ultrabithorax*. Inmediatamente se clonaron otros genes homeóticos como *Antennapedia*, *abdominal-A* y *Abdominal-B* y a continuación el resto. Esto permitió un análisis muy detallado de la estructura íntima y averiguar la naturaleza de los productos génicos de los genes Hox.

Un resultado muy importante se obtuvo en 1984-85, cuando se observó por los grupos de Walter Gehring y Matt Scott que varios de

los genes homeóticos clonados tenían secuencias en común. Y en particular todos tenían una secuencia de 180 pares de bases, que se llamó *homeobox*. Se demostró que la *homeobox* codifica para un polipéptido básico de 60 aminoácidos, el *homeodominio*, que es capaz de unirse al DNA. Aunque todos los genes del complejo Hox contienen una *homeobox*, éstas no son exactamente idénticas, hay pequeñas diferencias entre ellas, que las hacen características de cada gen homeótico.

El hecho de que todos los genes homeóticos tuvieran la secuencia *homeobox* tiene dos implicaciones teóricas de gran importancia. 1) Las características físicas y estructurales del *homeodominio* como un motivo capaz de unirse al ADN indican que los genes homeóticos son reguladores transcripcionales de otros genes. Esta es una observación muy importante, pero se sale del enfoque de este artículo, 2) La presencia de secuencias casi idénticas en varios genes adyacentes sugiere de forma muy rotunda que los genes homeóticos tienen un origen evolutivo común: todos derivan de un gen homeótico ancestral. Esto apoyaba firmemente las anteriores sugerencias basadas en la localización cromosómica. Hubo, además otra consecuencia de índole práctico que se detalla a continuación, y que resultó ser de gran transcendencia.

Genes homeóticos en otras especies. Conservación del complejo Hox

El descubrimiento de la *homeobox* como marcador molecular de los genes homeóticos permitió la búsqueda de estos genes en especies como la humana en las que sería muy difícil identificarlos por métodos genéticos convencionales. Las técnicas moleculares modernas permiten la búsqueda de secuencias similares a la *homeobox* inspeccionando directamente el genoma de otras especies.

Este tipo de análisis inmediatamente permitió demostrar que la secuencia *homeobox* existe en diversas especies de vertebrados, así como en especies representativas de todos los grupos animales existentes. Los genes con *homeobox* además estaban agrupados, justamente como en *Drosophila*. Así pues, la existencia de un complejo Hox resultó ser una característica universal del Reino Animal. La diferencia mayor entre insectos y vertebrados, como la especie humana, es que en éstos se ha cuadruplicado el complejo, situación que aparentemente es única para este grupo animal ya que no se ha observado en ningún otro grupo.

El registro fósil revela que los diferentes grupos sistemáticos o *phyla* en los que se ha demostrado la existencia del complejo Hox existían ya hace unos 540 millones de años durante el Cámbrico inferior. Justamente es este período cuando tuvo lugar la aparición repentina de todos los *phyla* del Reino Animal, lo que se ha llamado la «explosión de Cámbrico». La creencia general hoy día es que existe una estrecha relación causal entre ambos fenómenos, la explosión del Cámbrico y la aparición del complejo Hox. Seguramente la gran diversificación evolutiva que dio lugar a todos los grupos animales existentes fue debida a la creación de un sistema genético generador de diversidad morfológica.

Conservación de la función Hox en el Reino Animal

Puesto que en *Drosophila* la función del complejo Hox es la de generar la diversidad morfológica a lo largo del eje anteroposterior, es de suponer que los Hox del resto de los organismos tengan una función parecida. Las técnicas recientes de mutagénesis dirigida en el ratón han permitido establecer que las mutaciones en los genes Hox tiene fenotipos de transformación homeótica que recuerdan los encontrados en *Drosophila*.

Una demostración más directa de la conservación funcional del complejo Hox es el hecho de que se pueden reemplazar genes de una especie por los de otra y realizan en la especie huésped una función similar a la del gen endógeno. Un ejemplo es el gen *Antennapedia* de *Drosophila*, responsable del desarrollo de las patas. Si este gen se expresa en la antena, ésta se transforma en una pata. Cuando el gen homólogo de ratón se introduce en *Drosophila* produce la misma transformación que el gen de *Drosophila*.

Un ejemplo aún más espectacular es el caso del diseño genético de los ojos. Ya decía Darwin que la evolución de estas estructuras tan sofisticadas y especializadas eran muy difícil de explicar por pura selección natural. De hecho, los estudiosos de la evolución habían estimado que los ojos, como órganos receptores de luz conectados al cerebro, habían aparecido de forma independiente entre 25 y 40 veces a lo largo de la evolución.

En 1995 se encontró que el gen, llamado *eyeless*, que es responsable de la programación del ojo de *Drosophila* contiene una homeobox y pertenece, por tanto, a la categoría antes descrita. En ausencia de

este gen los ojos no se forman. Cuando el gen se clonó y secuenció y se comparó con las bases de datos de ratón y humanos se vio que ambas especies contenían un gen con secuencia muy parecida y que además las mutaciones en ambas especies daban lugar a individuos sin ojos. En ratón se llama *small eye* y en humanos Aniridia. Esto ya sugería que el mismo gene se encarga de realizar la misma función formadora de ojos en todas estas especies. Pero el resultado crítico fue la demostración de que el gen de ratón es capaz de inducir la formación de ojos en la mosca, es decir es capaz de realizar la función del gen de *Drosophila*, como se muestra en la figura 5. La conclusión es que existe un único sistema genético para hacer ojos y es universal para los moscas, los ratones, los humanos o los pulpos.

Un experimento de transgénesis en *Drosophila*: El gen *small eye* de ratón es capaz de inducir la formación de ojos de mosca.

En *Drosophila* es posible forzar la función de un gen clonado en cualquier parte del cuerpo.



Se puede inducir la expresión de *small eye* de ratón en las alas y los halterios.

El resultado es la aparición de ojos de mosca en las alas y los halterios.



Figura 5

Un último ejemplo de conservación se refiere a la formación de los apéndices, brazos, patas, alas, etc. En nuestro laboratorio hemos estudiado el gen *apterous* de *Drosophila*, que también contiene una ho-

meobox. Las mutaciones para este gen producen individuos sin alas. El gen *apterous* también está presente en humanos aun cuando su función no está bien conocida. Se pueden construir moscas transgénicas mutantes para el gen de *Drosophila* a las que se les introduce el gen homólogo humano. El resultado es que el gen humano restituye la función y se forman alas normales. Este experimento equivale a realizar terapia génica y requiere unas tecnologías genéticas muy sofisticadas que hoy día sólo existen en *Drosophila*, pero es un ejemplo claro de lo que algún día no muy lejano se podrá hacer terapia génica en los seres humanos.

Conclusión general: los mecanismos de diseño del cuerpo de los animales son universales

Como conclusión, parece ser que la estrategia genética para hacer un organismo multicelular es común para todo el Reino Animal. La Biología ha puesto al hombre en su sitio: es simplemente una especie más de los millones de la que existen y han existido. En cierto modo es una situación parecida a la revolución Copernicana y tiene que ver con esa necesidad de nuestra especie de sentirse centro del Universo. Copérnico demostró que el planeta Tierra es uno como tantos otros de los que existen y están sujetos a las leyes físicas generales. Darwin puso al hombre en su sitio dentro de la historia de la vida en el planeta como una especie más de los cientos de millones de especies que han existido o existen. La Biología Molecular del siglo xx ha demostrado que la propia organización genética y molecular del hombre es esencialmente idéntica y se rige por los mismos mecanismos y leyes que operan en especies muy alejadas como las moscas o los gusanos y utiliza además los mismos genes.

Perspectivas del nuevo siglo

¿Qué perspectivas se nos plantean para el futuro? Decía Sir Peter Medawar que las personas sabias no hacen predicciones, solamente analizan expectativas. Sin embargo, en la situación en que nos encontramos resulta bastante fácil hacer una serie de predicciones bien fundadas, por lo menos a corto plazo. También se puede especular con fundamento sobre otros temas cuya solución aparece más lejana, pero sobre los que empieza a haber datos y conceptos reveladores. Hay dos

aspectos fundamentales: 1) Acumulación de nuevos conocimientos, y 2) Desarrollo de nuevas tecnologías

Los nuevos conocimientos: los proyectos genoma

En este capítulo destaca la finalización durante los años 2000 y 2001 de la secuencia completa de los genomas de tres especies diferentes de animales multicelulares: el gusano nemátodo *C. elegans*, la mosca *Drosophila* y la especie humana. La razón para la secuenciación de los dos primeros es que son las especies mejor conocidas genéticamente.

¿Por qué son importantes estos proyectos? En principio porque cada uno de ellos proporciona la información básica que la especie ha acumulado a lo largo de cientos de millones de años de evolución y que permite construir un ser vivo de sus características. Además, dado que el código genético es universal, de la secuencia de ADN se puede deducir el inventario completo de sus proteínas, que son los catalizadores universales de las diversas funciones biológicas. La importancia médica y farmacológica de este inventario es enorme.

Un aspecto muy importante es la comparación de los genomas de especies diversas. Un resultado muy significativo es que el número de genes del nemátodo (19.000) es mayor que el de *Drosophila* (14.000) y no mucho menor que el del hombre (31.000). La comparación entre las secuencias de los genes conocidos de *Drosophila* y humanos indica un alto grado de homología del 60 %. Esto refleja simplemente el alto grado de conservación de los procesos biológicos primarios a los que me refería anteriormente y que puede tener una gran importancia en la aplicaciones biomédicas. Por ejemplo, de 289 genes humanos relacionados con cáncer en la especie humana, 177 tienen homólogos en la mosca. Esto es muy importante ya que el análisis experimental de estos genes, que se puede hacer en *Drosophila*, y que es imposible en la especie humana, va a proporcionar una información de gran utilidad para comprender la base biológica de los diversos tumores y sin duda contribuirá a encontrar tratamientos efectivos por los médicos clínicos. Otro ejemplo es el de las enfermedades neurodegenerativas, en muchos casos se conocen las moléculas involucradas y los genes que las codifican. Esto permite el análisis experimental en especies en que esto es posible y obtener una información que será de gran utilidad para tratar la enfermedad humana.

Un problema que ha surgido de forma no prevista que tienen todos los genomas secuenciados es que mucho del ADN no tiene función. Tomemos el caso del genoma humano, de 3.000 millones de pares de bases. De éstas, solamente un 5 % son secuencias de código de proteínas. Del restante 95 %, una parte tiene que ver con el control espacial y temporal de la función del ADN codificante, y otra parte, que puede llegar a ser un 50 %, se sospecha que no tiene ninguna función. Es lo que se llama «junk DNA», ADN basura. Es como si de un libro de 100 páginas, 5 son de lectura, 45 contienen instrucciones para la lectura y 50 son errores de la imprenta que no se pueden leer y que los impresores no se molestaron en eliminar.

Esto ha originado una controversia sobre el posible significado de estas secuencias basura. Hay quien opina que cumplen funciones no detectadas en los análisis experimentales. Aunque el tema no está completamente resuelto, la presencia en el genoma humano de multitud de restos de antiguos genes y virus sugiere que gran parte de este ADN es verdaderamente sin función alguna al menos en la actualidad. Muy posiblemente el genoma de nuestra especie ha acumulado durante cientos de millones de años una «historia genética» de duplicaciones locales de ADN, de genes que fueron útiles para nuestros ancestros peces, reptiles, pero no para nosotros, de integración de virus, etc. Seguramente es más eficiente el mantener esas secuencias inútiles que inventar un procedimiento evolutivo para eliminarlas.

Las nuevas tecnologías

En organismos modelo se han desarrollado y se están desarrollando unas técnicas muy poderosas que en su día podrían aplicarse a los seres humanos. Estos métodos se basan en el aislamiento del ADN, su manipulación y la creación de organismos a los que se les introduce el ADN modificado. Estas técnicas tienen un gran potencial para poder utilizarse en Biomedicina, Ganadería, Agricultura, etc. Aunque sería tedioso hacer un inventario exhaustivo de estas tecnologías y sus aplicaciones potenciales, se pueden citar algunos ejemplos.

Una técnica ya en uso extensivo en Agricultura es el diseño de plantas transgénicas, a las que se les ha introducido genes exógenos que les confieren resistencia a plagas, mayor crecimiento, mayor producción de proteína por grano, etc. La generación de animales domésticos transgénicos está algo retrasada con respecto a plantas, pero ya

se han producido salmones y truchas transgénicos con la hiperactividad de la hormona de crecimiento, cuyo desarrollo es mucho más rápido que el de los animales normales.

En el campo de la Biomedicina donde se pueden esperar resultados espectaculares a corto plazo, sobre todo en el desarrollo de tests para detectar enfermedades genéticas antes de que se manifiesten los síntomas. La identificación del ADN de muchos de los genes relacionados con enfermedades humanas y el desarrollo de la tecnología de los biochips, que permiten analizar simultáneamente miles de secuencias diferentes de ADN, ofrecen la posibilidad de hacer análisis genéticos exhaustivos a cualquier recién nacido y prevenir la aparición de muchas enfermedades. Junto con la implantación de métodos efectivos de terapia génica en humanos, aún por desarrollar, estos avances pueden significar un cambio radical en la práctica de la Medicina.

Especulaciones

El gran desarrollo científico-técnico de la Biología y considerando además el progreso esperado para los próximos años permiten algunas especulaciones que hace muy poco tiempo eran impensables. Citaré solamente dos ejemplos. El primero es el asunto de la regeneración. En la especie humana, como en todos los mamíferos y aves (no así en reptiles o anfibios) se da muy poca regeneración; la pérdida de brazo, por ejemplo, no es posible de reponer en la actualidad. En los últimos años se ha aprendido mucho de la base genética de la regeneración de los apéndices en *Drosophila* y se han identificado los genes responsables. Sabemos que estos genes que controlan la regeneración en moscas están también presentes en los seres humanos, donde seguramente pueden realizar una función similar. Estos resultados ofrecen la posibilidad de poder manipular un día estos genes en nuestra propia especie e inducir el proceso de regeneración cuando sea necesario.

Un segundo ejemplo es el del envejecimiento y la muerte. Todos hemos sido educados en la idea de la inevitabilidad de la muerte. Sin embargo, sabemos que hay animales multicelulares, como por ejemplo los cnidarios (pólipos marinos) que no envejecen y no mueren; simplemente se reproducen por gemación. Aun en nuestra especie la línea germinal, que produce las células sexuales, es inmortal y se perpetúa en nuestros descendientes. Asimismo, las células cancerosas humanas, aunque anormales, son inmortales. Todos estos ejemplos ilustran el hecho de que el

proceso que lleva al envejecimiento y la muerte puede llegar a ser modificable. Sabemos que es un proceso controlado genéticamente y se han aislado ya varias mutaciones en ratones, gusanos y moscas con un período de vida mucho más largo. En el caso de la mosca *Drosophila*, la mutación, apropiadamente llamada Matusalén, permite vivir más de un 50 % que las moscas normales. Un cambio equivalente en la especie humana haría que la media de vida de la población subiera a 120 años. Dada la conservación general de todos los procesos fundamentales de la Biología, es de esperar que la especie humana tenga estos mismos genes y puedan ser manipulados algún día.

La sociedad ante la ciencia

Por último, me gustaría comentar sobre un asunto que no es estrictamente científico, pero que creo que es de extraordinaria importancia. Me refiero al apoyo social a la ciencia. El poder utilizar las enormes potencialidades que ofrece la revolución biológica requiere el desarrollo de una cultura científico-técnica, que en España no ha existido históricamente. Como pueblo hemos contribuido de forma notable al desarrollo de las Artes y la Literatura, pero muy poco a la ciencia y a la tecnología. Esta ha sido una de las causas principales del atraso secular de España con respecto a los países de nuestro entorno geográfico y en especial de los anglosajones. El desarrollo de esta cultura científico-técnica es de la mayor importancia, ya que va a ser un aspecto clave para el futuro del país. Los países que no la posean están condenados al subdesarrollo.

Invertir en ciencia y sobre todo en ciencia básica es una cuestión de Estado. Como ha señalado repetidamente el gran físico vasco Pedro M. Echenique, últimamente se está dando en los Gobiernos un gran énfasis en el utilitarismo y las aplicaciones inmediatas, lo que puede llevar a una concepción equivocada del valor y el uso de la ciencia. La Historia de la Ciencia y la Tecnología nos enseña que la aplicabilidad del conocimiento científico es impredecible. Muchas, posiblemente la mayoría, de las aplicaciones prácticas de la ciencia han partido de estudios básicos que pretendían profundizar en el conocimiento íntimo de la materia o los procesos vitales; la energía atómica, los métodos de resonancia magnética nuclear, la tecnología del ADN recombinante, los métodos de manipulación genética, los anticuerpos monoclonales, etc. Por estas razones, invertir en ciencia básica es una garantía de progreso futuro y de desarrollo tecnológico.

