

A XENÉTICA NO SÉCULO XX

Ángel Carracedo*
Universidade de Santiago
de Compostela

A Xenética pode ser considerada plenamente unha ciencia deste século. E isto é aínda máis certo se lembramos que o xenial descubrimento de Mendel pasou desapercibido ata que foi redescuberto no ano 1900. A esta ciencia aínda moza chegoulle un só século para producir unha auténtica revolución no reino da Bioloxía e da Medicina. Pero foi nos últimos quince anos cando tal revolución se fixo patente.

Faremos neste capítulo un breve percorrido pola historia da Xenética neste século e remataremos cos espectaculares descubrimentos dos últimos anos que culminaron co desciframento completo do mapa do xenoma humano, o que abre novas perspectivas para o coñecemento e tratamento das enfermidades.

O COMEZO DA XENÉTICA COMO CIENCIA: GREGOR JOHANN MENDEL

A herdanza dos caracteres físicos ten sido obxecto de curiosidade e inte-

rese desde hai ben tempo. Os antigos hebreos, os gregos, os exipcios, os chineses e os eruditos da Alta Idade Media (particularmente a Medicina árabe), describiron moitos fenómenos xenéticos e propuxeron numerosas teorías procurando a súa explicación, a maioría delas erróneas. Foi no século XIX cando a Bioloxía se liberou da súa actitude especulativa e se transformou nunha ciencia verdadeiramente experimental.

A herdanza de caracteres iniciou o seu estudo coa hibridación de plantas, pero resultaba de imposible explicación para os científicos por mor da complexidade dos fenómenos xenéticos nos modelos que se usaban. Eran os botánicos entón os que intentaban entende-la herdanza.

Ó mesmo tempo, os zoólogos estudiaban e debatían con paixón as ideas evolutivas. En 1859, Charles Darwin publicou a súa obra fundamental *Sobre el origen de las especies*, resultado de vintecinco anos de estudio e baseada nunha enorme cantidade de

* Catedrático de Medicina Legal.

datos. A obra de Darwin supuxo unha auténtica revolución que non se limitou ó campo biolóxico pois implicou tamén problemas relixiosos e filosóficos fundamentais.

Segundo a teoría da evolución biolóxica de Darwin, as formas orgánicas agora existentes proceden doutras distintas que existiron no pasado, a través dun proceso de descendencia con modificación. Darwin reuniu unha evidencia proveniente de moi diversas disciplinas de investigación biolóxica a prol do feito evolutivo e logrou que esas disciplinas converxeran no ámbito da explicación nun proceso natural: a selección natural. Co obxecto de impoñer estas dúas revolucionarias concepcións, Darwin introduce unha nova e radical perspectiva: o pensamento poboacional. En contraste coa visión esencialista dominante no seu tempo, a variación individual, lonxe de ser trivial, é para el a pedra angular do proceso evolutivo. Son as diferencias existentes entre os organismos no seo dunha poboación as que, ó se magnificar no espazo e no tempo, constitúen a evolución biolóxica. A teoría da evolución foi case inmediatamente aceptada pola comunidade científica, pero a da selección natural tivo que agardar ata a terceira década do século XX para a súa aceptación xeral.

O esquema de Darwin carecía dunha explicación para a orixe e o mantemento da variación xenética sobre a que opera a selección. Anos despois de *Origen de las Especies*, en 1868, Darwin intenta explica-lo fenó-

meno da herdanza a través da hipótese provisional da panxénese, resultado dun intenso traballo de recompilación e interpretación conceptual dun gran número de observacións e experimentos, que se recollen nun tratado de dous volumes (*The variation of animals under domestication*). Nela postula a existencia de partículas hereditarias ou de reprodución, que chamou xémulas. Contrariamente ás conclusións de *Origen de las Especies*, a súa hipótese da herdanza resultou errónea, como demostrou, entre outros, o seu sobriño Francis Galton. De calquera xeito, o seu traballo estimulou o pensamento xenético.

A enorme controversia sobre as teorías evolucionistas, que se



Figura 1. Gregor Mendel (1822-1884).

prolongou ó longo de boa parte do século, encerraba a dificultade engadida do entón descoñecido mecanismo da herdanza dos caracteres. É neste contexto onde se desenvolve a obra de Mendel (figura 1), xustamente considerado pai da Xenética.

Gregor Johann Mendel naceu en Heizendorf (Austria) o 22 de xullo de 1822. Logo de graduarse, ingresou na orde de Santo Agostiño en 1843, e ordenouse sacerdote en 1847 co nome de Gregorio. En 1853 regresou ó mosteiro de Brünn e finalmente foi nomeado profesor de Física e Historia Natural.

En 1854 comezou a súa famosa serie planeada de investigacións verbo da herdanza dos híbridos vexetais, que deu a coñecer ante a Sociedade dos Naturalistas de Brünn no artigo “Versuche über Pflanzenhybriden”, que practicamente pasou inadvertido.

Despois de ser elixido en 1868 abade do mosteiro de Brünn e de toda a orde en Austria, Mendel faleceu nese convento o 6 de xaneiro de 1884.

O éxito de Mendel debeuse, por unha parte, á súa extraordinaria planificación dos experimentos, a súa meticulosidade na aplicación do método científico e os seus coñecementos, pero tamén á elección dunha especie sinxela, moi apta para a súa investigación (*Pisum sativum*) e á selección de caracteres obxectivos e simples. Outra das claves do éxito de Mendel foi a aplicación racional do método cuantitativo. Nos oito anos que duraron as súas

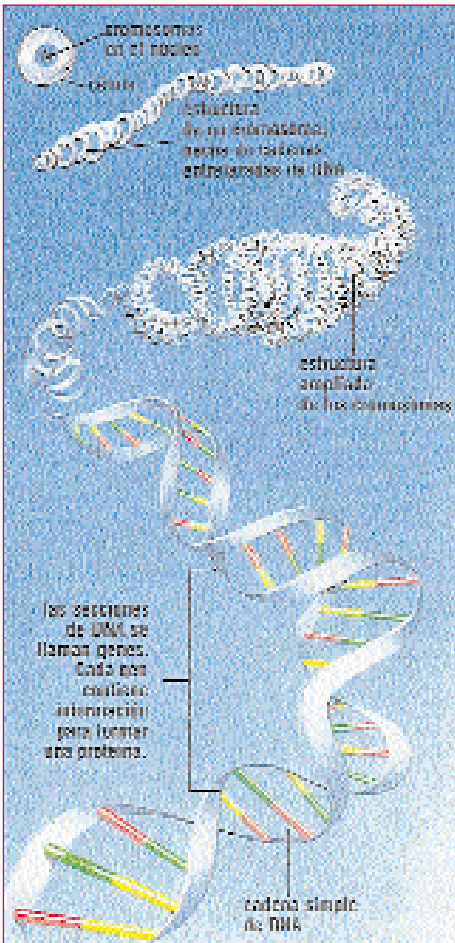
experimentacións realizou uns dez mil cruzamentos.

A análise matemática dos datos obtidos levouno a tres conclusións básicas, hoxe coñecidas como as leis de dominancia, segregación e independencia e que constitúen os piares sobre os que ó longo deste século se edificou a Xenética.

Antes do redescubrimento da obra de Mendel, no espectacular desenvolvemento científico de finais do século XIX, outros achados contribuíron ó avance da nova ciencia; cabe cita-lo dos cromosomas e os seus movementos na división celular, descritos por Flemming (1879-1881), a hipótese do seu papel na herdanza (Rabl, 1884), a mitose (Van Beneden, 1884) e a diferenciación das liñas celulares xermlinal e somática (Weismann, 1882).

No ano 1900, experimentando en híbridos vexetais, tres científicos, De Vries, Correns e Tschermak chegaron a un tempo, pero independentemente, a redescubri-lo traballo de Mendel.

Hugo de Vries experimentou con prímulas as leis de Mendel e comprobou a súa veracidade, atribuíulle a Mendel a lei da segregación e demostrou a existencia de mutacións que se herdaban á descendencia. De Vries chamoulles ás mutacións ‘cambios ó chou nos xenes’. Carl Correns comprendeu o alcance dos postulados de Mendel e chamoulles ós principios da herdanza Leis de Mendel e enunciounas como hoxe as coñecemos. Pola súa banda,



Cada cromosoma mide uns 2 cm de longo. Axéitanse nos diminutos núcleos ó envolverse sobre si mesmos. (Tomado de *Quest*. Edit. Rialp).

Erich von Tschermak logrou que volver editarse a obra de Mendel nas series de Ostwald, *Klassiker der exakten Wissenschaften*.

A XENÉTICA COMO CIENCIA: A TEORÍA DO XENE

Johansen, en 1905, corroborou as Leis de Mendel e demostrou o compoñente xenético e ambiental da variación fenotípica; concluíu ademais que o compoñente ambiental non se herda. Introduciu outrosí os termos xene, alelo, fenotipo e xenotipo.

En 1906, Bateson bautizou a nova ciencia que estudiaba, a herdanza dos caracteres, como Xenética.

Aínda que a finais da primeira década do século xa se coñecía bastante dos cromosomas, era moi difícil relacionalos cos xenes. Tamén era difícil relacionar cos cromosomas os caracteres claramente herdables que se coñecían. Karl Landsteiner descubriera o grupo ABO no ano 1900 (se ben a súa herdanza non foi demostrada ata algún tempo despois), Archibald Garrod descubriu en 1909 que a alcaptonuria se debía ó fallo dunha enzima. ¿Serían os xenes enzimas?

A solución a todos estes enigmas proporcionouna Thomas Hunt Morgan, que comezou o seu traballo na Universidade de Columbia en 1909. Morgan elixiu como ferramenta de traballo a mosca do vinagre, *Drosophila melanogaster*, que tiña como vantaxe a súa morfoloxía simple e rápida reprodución, xa que cada dez días se produce unha nova xeración. Xa en 1910, Morgan puido determina-la herdanza ligada ó cromosoma X da cor dos ollos na *Drosophila*. Iso significaba que os xenes tiñan que estar nos cromosomas.

Seguindo con experimentos en *Drosophila*, o grupo de Morgan demostrou que os xenes estaban contidos nos cromosomas nunha disposición lineal e que polo menos unha serie de caracteres dependentes do cromosoma X se transmitían ligados. Daquela, a lei da independencia de Mendel non se cumpría para algúns caracteres, se ben mesmo nos caracteres ligados empezaron a atoparse excepcións ó mecanismo de ligamento.

En 1913, A. H. Sturtevant escribiu un artigo revolucionario na Xenética e que marcou o seu desenvolvemento neste século "The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association". Sturtevant puido comprobar que os xenes que se trasmitían xuntos se encontraban no mesmo cromosoma e que os que se comportaban independentemente estaban en cromosomas distintos. Mendel tivera fortuna no seu experimento pois os xenes que estudou estaban en cromosomas distintos ou moi distantes dentro do mesmo cromosoma.

Lentamente Sturtevant e os seus sucesores foron construíndo un mapa de ligamento para a *Drosophila* e axiña moitos dos seus caracteres físicos transmisibles puideron ser localizados de forma precisa.

Sturtevant demostrou tamén en 1925 a ocorrencia de mutacións que prognosticara De Vries. O estudo da mutación foi desenvolvido a fondo por H. J. Muller, quen, en 1927, demostrou

a acción mutaxénica dos raios X, inaugurando así a longa lista de xenetistas laureados polo premio Nobel (recibido en 1946).

OS PROBLEMAS POLÍTICOS DO DESENVOLVEMENTO DA XENÉTICA

A Xenética foi obxecto desde os seus comezos dunha utilización ideolóxica que moitas veces supuxo unha limitación ó seu progreso. Este foi o caso do evolucionismo tan fortemente contestado por extremismos relixiosos durante boa parte deste século, pero tamén os novos coñecementos crearon problemas.

Sir Francis Galton, primo de Darwin e que tiña en común con Mendel nacer o mesmo ano e a súa paixón polas matemáticas, foi o precursor da biometría moderna, o primeiro en desenvolver estudos con xemelgos pero tamén o fundador da eugenesia.

Galton, coma a maioría dos científicos victorianos, era inmensamente rico e intereseuse na herdanza das calidades, especialmente na calidade de xenio (un exemplo para el eran as familias de xuíces). En 1908 creou a Eugenics Education Society. En 1911 finou sen descendencia e deixoulle toda a súa fortuna ó Laboratory for National Eugenics da Universidade de Londres. En 1920, este laboratorio dividiuse en dous, o laboratorio Galton da Universidade de Londres, que desde entón se dedicou á investigación xenética, e a Sociedade de Eugenesia, que

tiña a misión, perseguida durante moitos anos, de mellora-la raza humana.

Simultaneamente, Lombroso enunciaba a súa teoría, non refutada ata moitos anos despois, sobre o determinismo físico da criminalidade, a par que un movemento euxenésico cruzou o mundo culminando cos horrores da Alemaña nazi.

Do extremo determinismo físico e xenético pasouse ó extremo determinismo cultural. A Stalin non lle agradaba a idea de que algo, aínda que só fose a cor dos ollos da mosca do vinagre, puidese estar determinado pola Bioloxía. Marx insistira en que cambiando o ambiente era posible cambialo todo. Por forza o mendelismo e o morganismo ¡tiñan que ser un complot capitalista!

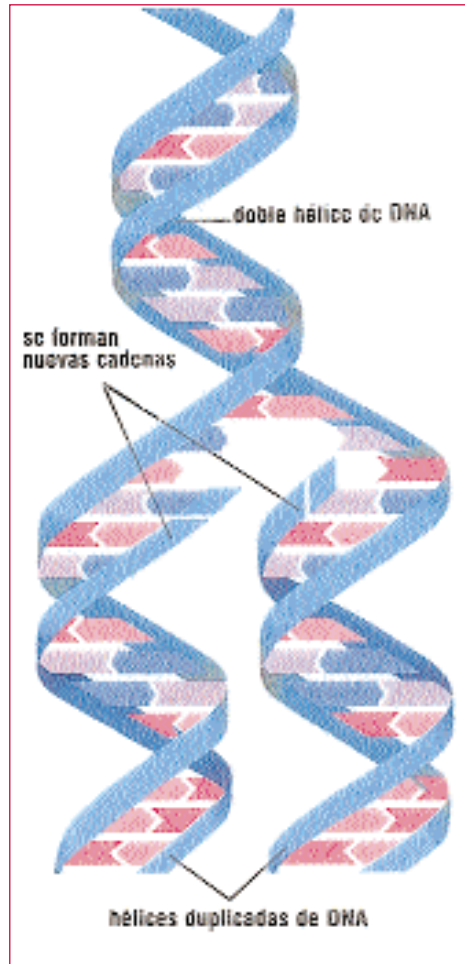
O ministro de agricultura de Stalin, Trofim Denisovitch Lysenko, comezou unha campaña contra xenes e cromosomas. Varios xenetistas foron arrestados, entre eles Vasilov, un dos mellores, quen foi condenado en 1940 por sabotaxe contra a agricultura polas súas ideas sobre a xenética e morreu nun campo de prisioneiros en 1943.

A XENÉTICA MOLECULAR

Un momento decisivo na evolución da Xenética veu da man da Bioquímica e levou ó coñecemento molecular do xene.

Quizais este momento se iniciou contra 1940, cando Beadle decidiu

buscar un material de experimentación máis axeitado cá *Drosophila* e elixiu o xénero *Neurospora* que é un sistema biolóxico máis simple aínda cá *Drosophila* e cun tempo de reprodución máis reducido. En 1941, mediante a



Desdoblamento dunha cadea (Tomado de *Quest.* Edit. Rialp).

inducción de mutacións, Beadle e Tatum demostraron que a función dos xenes era a de controla-la produción de determinadas enzimas, e estableceron o aforismo de “un xene-unha enzima”, polo que se determinaba en gran medida a función real dos xenes.

Despois dos fungos foron as bacterias as escollidas como material de investigación. En 1944, Avery, McLeod e McCarthy, traballando con dúas estirpes de pneumococo (que como os guisantes de Mendel eran lisos ou rugosos), demostraron que o material xenético non era unha proteína senón os ácidos nucleicos. Quedaba por probar se isto, ademais de nas bacterias, ocorría no resto dos organismos vivos.

Precisáronse case dez anos para que Hershey e Chase (1952) demostraran que tamén en virus o ácido desoxirribonucleico (ADN) era o axente responsable da herdanza. Coa demostración, pouco tempo despois, de que isto tamén sucedía en animais superiores, todo se concentrou no ADN. Estaba claro que era o único material que se transmitía de feito de xeración en xeración.

Pero ¿como unha substancia tan simple podía copiarse a si mesma, codificar unha información tan enorme e pasa-la información dunha a outra xeración? Había só unha fonte de variación no ADN, as catro bases nitrogenadas: adenina, guanina, timina e citosina. O número de bases variaba de

especie a especie pero había sempre a mesma proporción de A a T e de G a C.

A principios da década dos cincuenta, un biólogo americano, James Watson, foi a Cambridge onde lle encomendaron traballar na bioquímica dos ácidos nucleicos, tema que a el non lle gustaba. Pronto coñeceu a Francis Crick, un físico graduado na Universidade de Londres. Ambos estaban interesados na estrutura das moléculas biolóxicas e acudiron a modelos cristalográficos desenvolvidos por outros investigadores e principalmente por Wilkins. Watson e Crick estudaron o patrón de difracción de raios X da molécula de ADN e publicaron en *Nature*, no ano 1953, unha nota curta de só unha páxina na que se ofrecía un modelo moi simple e claro da estrutura molecular do ADN: unha dobre hélice, algo así como unha escaleira de caracol (figura 2). De repente todo comezaba a encaixar: emparellábanse as adeninas coas timinas e as guaninas



Figura 2. Modelo de Crick e Watson do ADN da dobre hélice.

coas citosinas. A autoduplicación era adiantada no propio artigo de *Nature* (posteriormente Kornberg demostrou *in vitro* a autoduplicación), pero quedaba unha cuestión: ¿como estaba codificada a información xenética no ADN?

Todo o mundo asumía que o ADN cromosómico era coma un libro con letras (as catro bases) que contiña as instrucións para facer unha mosca ou un ser humano. O seguinte reto era descifra-lo código.

Pero en seguida se suceden os descubrimentos. En 1958 Matthew Meselson e Franklin Stahl demostraron que o ADN se replicaba semiconservativamente. O problema de cómo a secuencia do ARN se traduce en secuencia proteica empezaba a resolverse.

Outra volta Watson e Crick, traballando con mutáxenos químicos en ADN de bacteriófagos, observaron que se se inserían unha ou dúas bases (A, T, C, G) no ADN dos fagos, estes non crecían, pero cando si se inserían, tres medraban case normalmente. Suxeriron que o código xenético se lía en grupos de tres letras, de tal modo que se se inserían unha ou dúas toda a mensaxe quedaba distorsionada.

Toda a información xenética, codificada nunha linguaxe simple con palabras de tres letras e un alfabeto de catro letras, albergábase nos cromosomas do núcleo e as proteínas sintetizábanse no resto da célula, pero ¿como se transfería a información aí?

De contado se comprendeu cómo era o fluxo da información xenética (figura 3), o que Watson chamou o dogma central da Bioloxía: o ADN transcríbese a outro ácido nucleico ARN que é o que pasa ó citoplasma para fabrica-las proteínas.

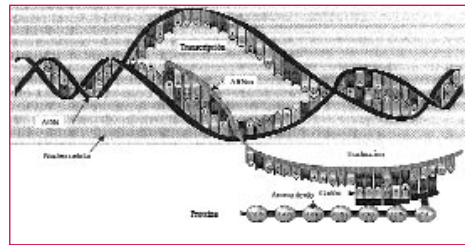


Figura 3. Conversión da información xenética.

Ese mesmo ano, 1958, Arthur Kornberg illa a polimerasa do ADN e un ano despois Severo Ochoa illa a ARN polimerasa, descubrimento fundamental co que se inicia a elucidación do código. En 1961, Sidney Brenner, François Jacob e Meselson descubriron o ARN mensaxeiro e finalmente, en 1966, Marshall Nirenberg e Har Gobind Khorana terminan de desvela-lo código xenético.

Simultaneamente a estes descubrimentos, Seymour Benzer publica en 1955 o seu primeiro traballo sobre a estrutura fina do locus rII no fago T4. En 1961 Jacob e Jacques Monod propoñen o modelo do operón como mecanismo de regulación da expresión xénica en procariontas.

O código xenético era sorprendentemente universal, case o mesmo

desde bacterias a seres humanos. Ademais, como demostraron Charles Yanofsky e o seu equipo en 1964, era colineal: os xenes estaban aliñados un xunta outros, a mensaxe do ADN era lida directamente ó ARN e isto determinaba a orde dos aminoácidos nunha proteína.

Os setenta presencian a chegada das técnicas de manipulación do ADN. En 1970 íllanse as primeiras endonucleasas de restricción, e H. Temin e D. Baltimore descubren a transcriptasa inversa. En 1972 constrúese no laboratorio de Paul Berg o primeiro ADN recombinante *in vitro*. En 1975, Ed Southern descobre o Southern blotting e a tecnoloxía de análise electroforética de fragmentos pequenos de ADN. O ano 1977 foi pródigo: publícanse as técnicas de secuenciación do ADN de Walter Gilbert e de Frederick Sanger e ese mesmo ano varios autores descubren que os xenes eucariotas se encontran interrompidos (intrones) e que o ADN da maior parte dos xenomas é ADN non codificante.

Pero o máis espectacular estaba por chegar cos descubrimentos da década dos oitenta que culminaron co Proxecto Xenoma Humano.

O DESENVOLVEMENTO DAS ÚLTIMAS DÉCADAS: O PROXECTO XENOMA HUMANO

Os esforzos económicos e científicos multiplicáronse nas últimas décadas ante a evidencia da revolución que

para a Medicina e a Bioloxía supoñía a xenética molecular.

Sería imposible enumerar tódolos logros científicos destes últimos vinte anos que correron paralelos ós avances tecnolóxicos. Limitarémonos a sinalalos que, na nosa opinión, tiveron maior repercusión.

O primeiro de todos foi un gran descubrimento teórico, realizado en 1985 polo equipo de Alec Jeffreys da Universidade de Leicester. Este grupo, analizando o ADN de secuencias intrónicas (non codificante), descubriu que estaba organizado de forma repetitiva e que esas secuencias repetidas eran extraordinariamente polimórficas, isto é, que o número de repeticións de cada secuencia repetitiva variaba enormemente entre as persoas. Este feito, xunto co descubrimento posterior da variación en secuencias repetitivas pequenas (microsatélites), posibilitou a realización de mapas xenéticos e o descubrimento do locus xénico (é dicir, do lugar do cromosoma) do que dependían numerosas enfermidades e características xenéticas.

Sen embargo, malia estes descubrimentos, a análise da variación xenética e a análise de ADN en xeral seguía sendo lenta e tediosa e baseábase nos métodos descritos por Southern empregando sondas marcadas con isótopos radioactivos.

Os científicos buscaban entón un método para replicar anacos de ADN millóns de veces, de modo que a súa análise se simplificase. As polimerasas

de ADN podían facer ese papel, pero o problema era que unha etapa intermedia para a replicación do ADN consiste en separa-las dúas febras do ADN (que é unha cadea dobre) e isto había que facelo con calor, de modo que as polimerasas animais se desnaturalizaban. Un investigador da compañía Cetus, Kary Mullis, tivo unha idea xenial: ¿como solucionaban o problema da replicación de ADN as bacterias que vivían en augas termais a elevadísimas temperaturas? En 1986, el mailo seu equipo conseguiron illar unha polimerasa termoestable derivada da bacteria *Thermus aquaticus* e conseguiron automatiza-la técnica de reacción en cadea da polimerasa (PCR).

A PCR supuxo unha gran revolución tecnolóxica en tódolos campos da Xenética. Paralelamente, os avances tecnolóxicos foron considerables, destacando a aplicación á secuenciación de ADN da tecnoloxía de fluorocromos (que permitiu substituí-lo uso de isótopos), o descubrimento da electroforese capilar e a robótica. Todo iso permitiu finalmente a fabricación de secuenciadores automáticos de gran fiabilidade e rapidez con capacidade de secuenciar miles e miles de bases por día.

Os avances tecnolóxicos culminaron co descubrimento recente dos chips de ADN (*DNA microarrays*) que permiten a inmovilización ou a síntese *in situ* de decenas de miles de sondas nunha pequena superficie, o que posibilita estudos de expresión ou de secuencia a grande escala. Isto supón un adianto

tecnolóxico de tal magnitude que afectará a toda a Xenética do novo milenio.

O Proxecto Xenoma Humano naceu da innovación tecnolóxica aínda que finalmente o investimento realizado nel posibilitou o desenvolvemento desta innovación.

En 1984 e 1985, Robert Sinsheimer e Renato Dulbecco expuxeron a súa idea do importante que sería secuenciar todo o Xenoma Humano. Ambos chegaron á mesma conclusión a través de camiños ben distintos e tendo en común, unicamente, a súa proximidade no tempo e que os dous residían en California.

A finais de 1985 ocorrúselles a mesma idea a Charles Delisi, que traballaba para o Departamento de Enerxía dos Estados Unidos (DOE), se ben se encontraba nunha situación que lle permitiu convertelo nun programa de investigación governamental. En efecto, os laboratorios do DOE estaban en crise, motivada en gran parte porque o seu traballo tiña menos interese ante a caída económica e militar do bloque soviético e era unha oportunidade para relanzalos.

Unha vez emprendido o programa do DOE, a rivalidade entre este e os institutos nacionais de saúde estadounidenses (NIH) conduciu o Proxecto Xenoma ás primeiras páxinas de *Science*, *Nature* e as principais revistas, converténdoo en obxecto dunha controversia aparentemente interminable.

A idea inicial era secuenciarlo xenoma humano, pero iso esixía unha serie de logros previos, como distintos mapas xenéticos, incluíndo os dos organismos dos que mellor se comprendía a súa xenética e era máis accesible ós experimentos cás dos seres humanos.

O Proxecto Xenoma redefiniuse entre 1986 e 1988 para englobar tres obxectivos técnicos: o primeiro, obter un mapa de ligamento (en 1995 xa dispoñiamos de mapas de ligamento de certa densidade); o segundo, obter un mapa físico para facilita-lo exame directo do ADN producindo coleccións ordenadas de fragmentos clonados de ADN, e o terceiro, que era o obxectivo final do proxecto, obter a secuenciarlo xenoma completo do ADN humano.

Desde o principio estaba claro que, para acadar estes obxectivos técnicos, o Proxecto Xenoma necesitaba recursos. Se ben o esforzo de financiamento público foi principalmente norteamericano (que o custean desde 1990), tamén foi secundado por algúns países europeos, a propia Unión Europea, Xapón e Canadá.

Ó principio da década dos noventa o progreso era lento, pero antes de 1996 xa se lograra secuenciarlo xenoma de *Saccharomyces cerevisiae* e *Escherichia coli*. A primeira secuenciarlo xenoma dun organismo multicelular, o *Caenorhabditis elegans*, foi completada a finais de 1998.

A data prevista para secuenciarlo arredor de tres mil millóns de bases do

xenoma humano e completa-lo proxecto era o ano 2025 en 1990, que pasou ó 2010 en 1995, pero todo foi máis de prisa do esperado, e non só polos avances tecnolóxicos.

En 1997, a posibilidade aberta pola oficina de patentes americana de permiti-la patente de xenes ou parte de xenes, e o impacto que isto ía ter na industria biomédica e farmacéutica, conduciu a un consorcio privado, a compañía Celera Genomics, a entrar na carreira pola secuenciarlo xenoma. Este grupo utilizou unha estratexia distinta de análise da do consorcio público, e nunha carreira trepidante chegaron de forma simultánea á conclusión do proxecto.

O 26 de xuño do ano 2000, o presidente dos Estados Unidos, Bill Clinton, o primeiro ministro británico, Tony Blair, o presidente de Celera Genomics, Craig Venter e mailo director do Proxecto Xenoma Humano, Francis Collins, anunciaron a consecución da secuenciarlo xenoma completo do xenoma humano e a chegada dunha nova era para a Medicina.

O DESENVOLVEMENTO DAS DISTINTAS ESPECIALIDADES DA XENÉTICA

XENÉTICA DE POBOACIÓNS

Ó longo deste século non só a Xenética clínica se beneficiou dos avances na Xenética; moitas outras disciplinas e aplicacións desta ciencia foron xurdindo ó longo destes anos. Entre

elas cabe sinala-la Xenética de poboacións, a Antropoloxía, a Xenética médica, a Immunoxenética e a Xenética forense. Imos dar conta da súa evolución histórica brevemente.

Os individuos que pertencen a unha mesma especie difiren nunha multitude de características, moitas das cales son hereditarias. A finalidade máis importante da Xenética de poboacións consiste en comprende-la natureza e orixe desas diferencias hereditarias.

Canda o redescubrimento do mendelismo, a principios de século, desenvolveuse a teoría matemática da evolución, baseada na Xenética mendeliana, debida principalmente a R. A. Fisher, J. B. S. Haldane e Sewall Wright. Unha gran cantidade de traballos posteriores baseáronse nos principios establecidos por eses tres eminentes científicos. A Xenética de poboacións experimental, iniciada por S. S. Chetverikov —quen, traballando con *Drosophila* foi o primeiro que identificou grandes fontes de variabilidade xenética— e continuada por Theodosius Dobzhansky e E. B. Ford entre outros, proporcionou observacións básicas realizadas en poboacións humanas e de laboratorio, que permitiron comproba-la validez das teorías evolutivas.

Neste sentido, a Xenética de poboacións permitiu aclarar un conflito que xurdira con Darwin: o da natureza da variación sobre a que se produce a evolución. Mentres que Darwin

puxo énfase na evolución gradual e continua que transforma a variación dentro das poboacións en variación entre poboacións, outros, como Thomas Huxley e, inicialmente, Galton, crían que a evolución procedía de forma rápida e descontinua, polo que a selección usaba primariamente variación descontinua, e non tiña ningún valor evolutivo a variación continua. Co mendelismo, este antagonismo acentuouse ata se converter en conflito entre os mendelianos por un lado, que apoiaban a evolución descontinua, e os biométricos polo outro, que estudiaban cuantitativamente a variación nos caracteres físicos e crían na evolución darwiniana. Os primeiros estaban capitaneados por Bateson, Morgan e Hugo de Vries, mentres que Karl Pearson e W. F. R. Weldon (xunto con Galton, que se uniu a eles ideoloxicamente despois) foron os principais biométricos.

En 1908 formúlase a lei de Hardy-Weinberg que relaciona as frecuencias xénicas coas xenotípicas en poboacións panmícticas e que é a verdadeira pedra angular da Xenética de poboacións. Entre 1918 e 1932, a longa polémica entre biométricos e mendelianos resólvese finalmente: Ronald Fisher, Sewall Wright e J. B. S. Haldane levaron a cabo a síntese do darwinismo, o mendelismo e a biometría e fundan a Teoría da Xenética de Poboacións. Fisher demostra en 1918 que a variación cuantitativa é unha consecuencia natural da herdanza mendeliana.

A integración da Xenética de poboacións con outros programas de investigación evolutiva, tales como a Bioloxía de poboacións experimental, a sistemática, a Paleontoloxía, a Zooloxía e a Botánica, produciron durante o período de 1937-1950 a Teoría Sintética ou Neodarwinista da evolución. Nela prodúcese a maior integración de disciplinas, nunca antes alcanzada, dunha teoría evolutiva.

O descubrimento dos polimorfismos electroforéticos e a súa aplicación en 1966 por R. Lewontin, J. L. Hubby e H. Harris ó estudio da variación alozímica das poboacións naturais, permitiu obte-las primeiras estimacións da variación xenética de infinidade de especies.

Dúas teorías contrapostas intentan explica-lo mantemento dos polimorfismos moleculares nas poboacións e, en xeral, a evolución molecular: a teoría neutralista da evolución molecular e a teoría seleccionista. A primeira mantén que a maior parte da evolución molecular é neutra, é dicir, que a maioría das variantes moleculares son selectivamente equivalentes e non afectan a capacidade reproductiva dos organismos (Kimura 1968, 1983). Desde o punto de vista seleccionista, suponse que a maioría dos polimorfismos están mantidos nas poboacións pola acción da selección natural equilibradora e a evolución molecular sería o froito da fixación de mutantes vantaxosos pola acción da selección positiva (Lewontin, 1974).

Sen embargo, o debate entre seleccionistas e neutralistas durante as últimas décadas non conseguiu esclarecer de forma definitiva o significado evolutivo da variabilidade xenética molecular, se ben é certo que se produciu unha certa aproximación entre as dúas escolas.

Hoxe en día admítese que unha certa parte (seguramente a maioría) dos cambios moleculares son neutros e o seu destino está gobernado nas poboacións naturais pola mutación e a deriva xenética, pero que existen tamén evidencias experimentais da acción da selección natural sobre a variabilidade molecular.

Xa na última década, o descubrimento dos polimorfismos de ADN nuclear e de ADN mitocondrial produciron unha revolución na xenética de poboacións humanas e está permitindo trazar cunha precisión antes inimaxinable modelos de migracións desde os albores da humanidade ata tempos recentes.

O estudio de polimorfismos xenéticos está permitindo clarifica-la historia evolutiva das poboacións humanas. Tódolos datos de polimorfismos xenético-moleculares apoian a hipótese de que a poboación africana constitúe a poboación humana máis antiga ó igual cás análises de ADN mitocondrial (hipótese da Eva africana) que é unha molécula que se herda exclusivamente pola vía materna, moi apropiada para este tipo de análise e tamén para a de restos óseos antigos.

A orixe do home e a posición que ocupa na natureza é un problema que ten recibido a atención de pensadores e científicos durante longo tempo. Os avances en xenética que se sucederon durante a última centuria estannos achegando progresivamente á súa resolución.

A XENÉTICA NA MEDICINA

Aínda que o interese polas enfermidades xenéticas data de antigo, a Xenética médica desenvolveuse desde o punto de vista científico enteiramente no século XX e pódese dicir que comezou con el vinculada á Inmunoematoloxía co descubrimento do grupo ABO por Karl Landsteiner en 1900 e a demostración da súa herdanza mendeliana un tempo despois, e co descubrimento da herdanza da alcaptonuria por Archibald Garrod en 1901.

Se ben a Inmunoematoloxía, e mais unha especialidade derivada dela, a Xenética forense, tiveron un auxe importante ata a primeira metade do século, o seguinte paso importante na Xenética médica propiamente dita produciuse en 1956, cando Tjio e Levan por unha parte e, de forma independente, Ford e Hamerton, demostraron con claridade e por primeira vez que o número de cromosomas no home era de 46 e non de 48 como se crera ata entón. Tres anos despois Lejeune en París e Ford e Jacobs no Reino Unido demostraron que en pacientes co síndrome de Down había alteracións cromosómicas claras e recoñecibles.

A Xenética médica estivo ligada á Citoxenética ata finais deste século, cando o coñecemento do xenoma produciu unha revolución de tal natureza nela que afectou non só a Xenética, senón toda a Medicina.

A cuestión é que a Citoxenética pasou a ter unha importancia cuantitativamente menor no diagnóstico da enfermidade xenética comparado coa análise de diferencias sutís no ADN por técnicas moleculares. O outro gran cambio é que a Xenética se interesou non só pola enfermidade puramente xenética, senón pola enfermidade cun compoñente xenético e outro ambiental, como por exemplo o cancro, que ás veces ten un compoñente hereditario, pero que, sobre todo, é un chorro de acontecementos en xenes cunha análise que ten grande importancia para o seu diagnóstico, prognóstico e mesmo o seu tratamento.

Pero ó mesmo tempo cambiou o espectro da enfermidade e o impacto clínico da doenza xenética incrementouse de continuo ó longo deste século, e é previsible que se siga incrementando no vindeiro. Estímase que nos países occidentais a porcentaxe de mortes en idade pediátrica atribuíble a causas xenéticas pasou do 10 % a principios de século a máis do 40 % na actualidade. Entre o 3 % e o 7 % dos acabados de nacer sofren un trastorno xenético; destes, o 0,4 % son cromosomopatías, o 1,1 % enfermidades monoxenéticas e o resto enfermidades multixenéticas.

Daquela, o espectro da enfermidade xenética cambiou tamén notablemente e os trastornos cromosómicos pasaron a ser menos importantes cós cambios xenéticos máis sutís (mutacións), que actualmente representan o 80 % dos diagnósticos xenéticos. Esta porcentaxe incrementárase máis como consecuencia do coñecemento do xenoma humano: actualmente coñécense uns oito mil xenes susceptibles de mutacións que orixinen trastornos monoxénicos. Hoxe en día poden analizarse molecularmente máis de mil destas enfermidades pero é de esperar que nesta década case tódolos trastornos xenéticos poidan ser analizados.

A segura introducción de métodos máis rápidos e baratos de *screening* da man dos chips de ADN fará máis rápido e factible o estudo xenético naquelas afeccións nas que os beneficios en termos de prevención sexan importantes.

O avance dos nosos coñecementos sobre os compoñentes moleculares que constitúen a base dos diferentes procesos biolóxicos e a súa aplicación á enfermidade deu lugar á creación do termo Medicina molecular e a Xenética médica estase integrando neste novo concepto. Xa neste momento non hai ningunha especialidade médica que non se vira inundada por este tipo de conceptos, pero sen dúbida a culminación do Proxecto Xenoma Humano e o gran desenvolvemento tecnolóxico marcará un punto de inflexión e terá unha gran repercusión práctica na Medicina na próxima década.

Estes avances afectarán principalmente a análise do compoñente xenético ou de reacción individual da enfermidade (non só a xenética ou complexa senón a enfermidade de causa basicamente non xenética) e afectará o diagnóstico, prognóstico e tratamento da maioría das enfermidades.

Os coñecementos sobre o xenoma que se están adquirindo de forma vertixinosa orixinarán (xa están orixinando) unha demanda asistencial progresiva a medida que se encontren marcadores de utilidade clínica probada. Nos últimos cinco anos, as demandas de análises moleculares están medrando máis dun cen por cento por ano e é de esperar que esta porcentaxe se incremente ou mantéña. A información xenética que se xera vai suscitar unha serie de problemas prácticos e tamén éticos ós que hai que ir buscando unha resposta axeitada, tanto desde o punto de vista médico e de planificación sanitaria coma educativo e social.

A nova Medicina que se avexina posuirá un compoñente predictivo de futuras patoloxías no individuo san que requirirá unha forma diferente de acomete-los problemas de saúde, sen a penas similitude na actualidade. Da man da revolución xenética prevense cambios no concepto de enfermidade, e ciencias nacentes como a farmacoxenética, farmacoxenómica e a proteómica terán unha grande importancia nas próximas décadas.

A terapia xénica que xa se iniciou con éxito na década dos noventa para o

tratamento do déficit dunha enzima, a adenosín desaminasa, que produce unha inmunodeficiencia que obriga os nenos que a padecen a viviren illados, está cobrando un enorme interese para o tratamento doutras enfermidades xenéticas, enfermidades infecciosas e o cancro.

Outras disciplinas da Xenética, como a Xenética forense, están hoxe completamente establecidas e gracias á análise da variación no ADN identifícanse individuos, analízanse vestixios de interese criminal ou fanse investigacións biolóxicas da paternidade cunha seguridade cada vez maior.

Pero o cambio vertixinoso de conceptos tamén orixina problemas éticos que haberá que resolver. Por exemplo, se unha análise pode predicir que unha persoa moza vai morrer dunha enfermidade xenética incurable, ¿fará esa persoa a análise?; e ¿cal será a súa actitude se esa mesma análise pode informalo de que lles pasará ou non esa enfermidade ós seus descendentes?, ¿gustaríalle a alguén saber que debido ós seus xenes, o seu traballo nunha industria pode orixinarlle cancro?, ¿gustaríalle a esa persoa que os responsables desa industria ou a súa compañía de seguros coñecesen esa predisposición?, ¿gustaríanos que tódolos individuos estivesemos fichados xeneticamente para perseguir mellor os delitos?, ¿e os criminais reincidentes?, ¿poden os xenes ser patentados?

Estas son algunhas das cuestións que empezamos a formularnos como

consecuencia dos avances tecnolóxicos na xenética humana. Para atender estas cuestións, o propio proxecto xenoma dedica unha parte importante do orzamento a promover a reflexión sobre estas cuestións, que son cruciais para que a nova xenética se use adecuadamente.

Ademais do impacto na Medicina e como logro máis importante, parece claro que a nova Xenética e a culminación do Proxecto Xenoma Humano vai revelar os detalles moleculares da especie humana, e isto permitiranos maravillarnos da similitude existente entre nosoutros e, ó tempo, celebra-la nosa diversidade.

BIBLIOGRAFÍA

- Berry, R. J., *Neo-Darwinism*, Londres, E. Arnold, 1982.
- Bowler, P. J., *The mendelian revolution: the emergence of the hereditarian concepts in modern science and society*, Londres, Athlone, 1989.
- Dunn, L. C., *A short history of genetics*, Nova York, McGraw-Hill, 1965.
- Mayr, E., *The growth of biological thought. Diversity, evolution and inheritance*, Cambridge, Harvard University Press, MA, 1982.
- Moore, J. A., *Science as a way of knowing. The foundations of modern biology*, Cambridge, Harvard University Press, MA, 1993.

Olby, R. C., *Origins of Mendelism*, Londres, Constable, 1966.

_____*El camino hacia la doble hélice*, Madrid, Alianza, 1991.

Portugal, F. H., e J. S. Cohen, *A century of DNA*, Cambridge, MIT Press, MA, 1977.

Provine, W. B., *The origins of theoretical population genetics*, Chicago, The University of Chicago Press, 1971.

Stent, G. S., e R. Calendar, *Genetics: An introductory narrative*, San Francisco, Freeman, 2ª edición, 1978.

Stubble, H., *History of genetics*, Cambridge, MIT press, MA, 1972.

Sturtevant, A. H., *A history of genetics*, Nova York, Raper and Row, 1965.

Watson, J. D., *La doble hélice*, Barcelona, Salvat, 1987.

