

Aplanar y exhibir la variación: dos estrategias de investigación de la genética humana en México

Flattening and Unpacking Variation:
Two Research Strategies of
Human Genetics in Mexico

Aplanar e exhibir a variação: duas
estratégias de pesquisa da genética
humana no México

Víctor Hugo Anaya-Muñoz, PhD^{1*};

Vivette García-Deister, PhD²;

Edna Suárez-Díaz, PhD²

Recibido: 28 de agosto de 2017 / **Aceptado:** 25 de enero de 2018

doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7268>

Para citar este artículo: Anaya-Muñoz VH, García-Deister V, Suárez-Díaz E. Aplanar y exhibir la variación: dos estrategias de investigación de la genética humana en México. *Rev Cienc Salud*. 2018;16(3):510-33. doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7268>

Resumen

Introducción: este artículo analiza dos estrategias de investigación puestas en acción en tres proyectos de estudio de la genética humana en México, entre 1960 y 2009. Se distingue entre una estrategia que incorpora recursos multidisciplinarios en el diseño del muestreo, el análisis e interpretación de datos (a la que se le denomina *de exhibición*), y una que privilegia consideraciones pragmáticas sobre los análisis multidisciplinarios (a la que se le denomina *de aplanamiento*). **Desarrollo:** se analizó el trabajo del médico hematólogo Rubén Lisker en la década de 1960, el mapeo de la diversidad genómica mexicana realizado por investigadores del Instituto Nacional de Medicina Genómica entre 2004 y 2009, y el análisis de la variación nativa llevado a cabo por el genetista Andrés Moreno (en la Universidad de Stanford en ese entonces), y sus colegas en años recientes. **Conclusiones:** las decisiones estratégicas que toman los científicos tienen consecuencias en la medición y caracterización de la variación genética en las poblaciones humanas, pero también sobre las prácticas sociales demográficas y biomédicas relacionadas

1 Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad Morelia, Universidad Nacional Autónoma de México (ENES-Morelia, UNAM).

* Autor de correspondencia: victor_anaya@enesmorelia.unam.mx

2 Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

con su estudio. Mientras la primera estrategia exhibe de forma detallada la variación genética oculta en las poblaciones humanas, favoreciendo así la precisión y el realismo, la segunda tiende a aplanar las diferencias individuales y a perder profundidad histórica, pero privilegiando la generalización y la descripción de los grandes rasgos de una población.

Palabras clave: variación humana, genética de poblaciones, diversidad, genómica, historia, demografía, poblaciones indígenas, México.

Abstract

Introduction: This article analyzes two research strategies carried out by three projects of human genetics in Mexico, between 1960 and 2009. We distinguish between a strategy that incorporates multidisciplinary resources in the design of sampling, analysis and interpretation of data (which we call exhibition), and one that privileges pragmatic considerations on multidisciplinary analysis (which we call flattening). *Development:* We analyzed the work of the hematologist Rubén Lisker in the 1960s, the mapping of Mexican genomic diversity carried out by researchers from the National Institute of Genomic Medicine between 2004 and 2009, and the analysis of the native variation carried out by geneticist Andrés Moreno (then at Stanford University), and his colleagues in recent years. *Conclusions:* The strategic decisions taken by scientists have consequences in the measurement and characterization of genetic variation in human populations, but also in the demographic and biomedical social practices related to their study. While the first strategy exhibits detailed genetic variation hidden in human populations, thus favoring precision and realism, the second tends to flatten individual differences and lose historical depth, but privileging the generalization and description of the broad features of a population.

Keywords: Human variation, population genetics, diversity, genomics, history, demography, indigenous populations, Mexico.

Resumo

Introdução: este artigo analisa duas estratégias de pesquisa colocada em prática em três projetos de estudo da genética humana no México, entre 1960 e 2009. Distinguimos entre uma estratégia que incorpora recursos multidisciplinares no desenho da amostragem, a análise e interpretação de dados (à qual chamamos de exibição), e uma que privilegia considerações pragmáticas sobre as análises multidisciplinares (a qual chamamos de aplanamento). *Desenvolvimento:* analisamos o trabalho do médico hematólogo Rubén Lisker na década de 1960, o mapeamento da diversidade genômica mexicana realizado por pesquisadores do Instituto Nacional de Medicina Genômica (INMEGEN) entre 2004 e 2009, e a análise da variação nativa levado a cabo pelo geneticista Andrés Moreno (para então na Universidade de Stanford), e seus colegas em anos recentes. *Conclusões:* as decisões estratégicas que tomam os científicos têm consequências na medição e caracterização da variação genética nas populações humanas, mas também sobre as práticas sociais demográficas e biomédicas relacionadas com o seu estudo. Enquanto a primeira estratégia exhibe de forma detalhada a variação genética oculta nas populações humanas, favorecendo assim a precisão e o realismo, a segunda tende a aplanar as diferenças individuais e a perder profundidade histórica, mas privilegiando a generalização e a descrição dos grandes rasgos de uma população.

Palavras-chave: variação humana, genética de populações, diversidade, genómica, história, demografia, populações indígenas, México.

Introducción

Conocer e intervenir en las poblaciones mexicanas

En este texto se examinan dos estrategias distintas de investigación que han sido utilizadas para cuantificar y caracterizar la variación genética humana en las poblaciones mexicanas durante las últimas seis décadas. Los tres casos que se analizan —el trabajo de Rubén Lisker en la década de 1960, el mapeo de la diversidad genómica mexicana realizado por el Instituto Nacional de Medicina Genómica de México (INMEGEN) entre 2004 y 2009, y el reciente análisis de la variación nativa americana llevado a cabo por Andrés Moreno y sus colegas de la Universidad de Stanford—, revelan, asimismo, diferentes significados de los conceptos de mestizaje y nación en México, y tienen distintas implicaciones para las políticas locales de salud pública. El trabajo de Lisker y los esfuerzos del INMEGEN han sido analizados desde una perspectiva histórica y desde los estudios de la ciencia en la literatura reciente, donde se muestra cómo los supuestos acerca de México como una nación mestiza se incorporan en las prácticas de los científicos, ya sea al generar representaciones relativamente disruptivas acerca de las poblaciones mexicanas (como en el caso de Lisker) o corroborando narrativas nacionalistas (como en el caso del INMEGEN) (1-4). Si bien, este texto dialoga con estos trabajos previos, el objetivo de este artículo es antes que nada metodológico. Se busca mostrar que las estrategias de investigación de la diversidad genética asumen compromisos epistemológicos que acompañan al diseño de muestreos, la definición de las tecnologías a emplear, así como los análisis e interpretación de la información genética en estos tres proyectos de investigación. Con ese propósito, este trabajo se ha inspirado en el de Richard Levins, *Strategies of Model Building in Population Biology*, el cual provee una aguda reflexión sobre la naturaleza de los compromisos y decisiones que adoptan los científicos al lidiar con la construcción de modelos de fenómenos complejos (5). Según Levins, en un contexto de limitaciones computacionales, y dependiendo de los propósitos prácticos de la investigación y del estado del conocimiento, los científicos están obligados a sacrificar ya sea la generalidad, o la precisión, o el realismo de sus modelos. Estas decisiones conforman distintas estrategias de investigación en la biología de poblaciones, y tienen diversas implicaciones para los fines de la investigación científica: la comprensión (o explicación), la predicción y la intervención en los fenómenos o procesos (5). Esta descripción de una de las prácticas más sobresalientes del biólogo, es decir, la elaboración de modelos o teorías, ha sido llamada *pragmática*, y cincuenta años después sigue siendo considerada una de las reflexiones más influyentes tanto en la biología de poblaciones, como en la filosofía de la biología (6, 7). La lección de Levins, sin embargo, es también pertinente en el análisis de otros campos de la investigación, dado que ningún proyecto cuenta con recursos ilimitados ni capacidades computacionales o tecnológicas infinitas. Más aún, si bien el análisis de las

distintas decisiones metodológicas (estrategias) que adoptan los científicos no supone un juicio normativo sobre la calidad de sus procesos o sus resultados, sí permite situar las distintas soluciones en contextos de investigación precisos, y describir sus distintas implicaciones, así como los costos y beneficios (*trade-offs*) de cada una.

Así pues, a diferencia de los análisis provenientes del campo de los estudios de la ciencia y la tecnología, en este texto interesa analizar los compromisos metodológicos y resaltar la distinción entre una estrategia que incorpora múltiples recursos disciplinarios en el diseño de sus estrategias de muestreo, análisis e interpretación de resultados, de otra que privilegia consideraciones pragmáticas sobre el análisis multidisciplinario y provee una perspectiva generalista. Estas decisiones tienen consecuencias no solo para la descripción de la variación genética de los mexicanos, sino también para las prácticas sociales demográficas y biomédicas. Como se hará ver, la primera estrategia privilegia la precisión y el realismo al utilizar herramientas y recursos conceptuales de distintas disciplinas y conduce a exhibir detalladamente la variación genética. La segunda, en cambio, favorece la generalidad y tiende a aplanar las diferencias, lo que contribuye a la meta de la universalidad de los modelos que construye. El uso de los términos *exhibir* y *aplanar* en este texto busca enfatizar la acción y las prácticas de los científicos; es decir, su decisión de hacer explícitos (*exhibir*), como en un efecto de *zoom*, los detalles cuasi individuales de la variación genética cuando se toman en cuenta aspectos históricos de las poblaciones humanas; o, alternativamente, su intención de favorecer la construcción de modelos que rasuran la profundidad de los procesos históricos, pero que a cambio permiten visualizar los rasgos generales de una población.

Desarrollo

México es un sitio particularmente atractivo para la producción de conocimiento sobre la variación genética humana. Desde el siglo XIX ha existido un largo y sostenido interés por estudiar las características culturales, médicas y antropológicas de los diferentes grupos étnicos del país, con técnicas provenientes de la antropología física, la fisiología y la medicina. El estudio de las poblaciones mexicanas desde estas perspectivas ha producido y reforzado narrativas muy poderosas sobre la raza, la construcción de la nación y el mestizaje, así como sobre las relaciones de género inscritas en la narrativa histórica del país. También ha producido datos que influyen en las políticas públicas, tanto en el contexto de las campañas de salud del periodo de la Guerra Fría, como en la biomedicina contemporánea.

Tras la Revolución Mexicana (1910-1929), las políticas indigenistas que buscaban integrar la población indígena a la moderna nación mestiza favorecieron el estudio detallado y la intervención, mediante políticas agrarias, educativas, administrativas y de salud pública, en

docenas de grupos nativos que habitaban el territorio nacional. El régimen posrevolucionario (1929-1940) promovió el desarrollo de disciplinas e instituciones con esa finalidad. El interés en las poblaciones indígenas y mestizas extremadamente pobres de centros urbanos alcanzó su punto máximo en las décadas de 1940 y 1950, con la creación del Instituto Nacional Indigenista (1948) y la Escuela Nacional de Antropología e Historia (1951), cuyas metas explícitas incluían la integración y modernización de los grupos marginales por medio de la educación y los servicios de salud.

Durante las décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial, este interés local en el estudio y manejo de la diversidad humana en México se alineó con el interés internacional en el estudio de las poblaciones, en contraste con el enfoque previo de modelo tipológico que privilegiaba el estudio de las razas humanas (2, 8-10). A este contexto favorable se sumaban el acelerado desarrollo de la biología molecular y de la biomedicina, disciplinas que dependían en buena medida del acceso a nuevas técnicas de laboratorio, especialmente aquellas que analizaban las moléculas de la sangre involucradas en distintas enfermedades (11-15). Las poblaciones indígenas, que tradicionalmente se habían caracterizado como aisladas y altamente consanguíneas³, fueron particularmente útiles por brindar el escenario ideal para los estudios sobre genética de poblaciones humanas en el periodo de la segunda posguerra (9, 16, 17).

Exhibir la variación durante la posguerra

La ansiedad generada durante la Guerra Fría por las enfermedades infecciosas que aquejaban al llamado Tercer Mundo tuvo consecuencias para el estudio de las poblaciones mexicanas. Las campañas internacionales de salud pública contaron con la intervención de agencias nacionales y multilaterales, y en este ámbito el control gubernamental de las enfermedades adquirió una importancia crucial en las áreas rurales de Asia, África y Latinoamérica. La Campaña Nacional para la Erradicación de la Malaria inició en México en 1956, y es en este contexto preciso en el cual se desarrolló la investigación de Rubén Lisker (18).

La educación y carrera de Rubén Lisker (Nueva York, 1931 - Ciudad de México, 2015) ilustra las fuerzas que moldeaban las prioridades nacionales y biomédicas a mediados del siglo veinte, mientras que sus contribuciones al estudio y comprensión de la genética de las poblaciones indígenas en México tuvieron un impacto duradero. Estas contribuciones han sido exploradas con anterioridad por una de las investigadoras de este trabajo (Suárez-Díaz) desde una perspectiva histórica, y como parte de los avances en el estudio de la evolución molecular y la biomedicina en el periodo de la Guerra Fría (2, 15). Sin embargo, en esos

3 Aunque actualmente se sigue utilizando el término *consanguíneo* en el ámbito médico general, en biología evolutiva se emplea *endogámico*.

trabajos no se detalla la originalidad metodológica de sus estudios y las implicaciones de su particular enfoque multidisciplinario. Sus continuos intercambios con laboratorios y colegas en los Estados Unidos fueron posibles gracias a distintos tipos de colaboración bilateral, así como la intervención del *US Public Health Service*, la *National Science Foundation* y la Secretaría de Salud en México (2). Lisker se benefició de estos intercambios, recibiendo financiamiento e incorporando la tecnología y aproximaciones más modernas al estudio de la antropología y la genética médica, desde la serología y la química de proteínas en la década de 1950, hasta el desarrollo de la electroforesis en gel de poliacrilamida a partir de 1960, y eventualmente la secuenciación de proteínas (2). La electroforesis, una técnica simple y económica, abrió la posibilidad de analizar las variantes de proteínas en términos de su carga eléctrica y su peso molecular, lo que provocó una revolución en los estudios sobre variación genética (19).

Lisker se involucró con la investigación de la variabilidad genética en las poblaciones indígenas después de descubrir una deficiencia en la enzima G6PD (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa) en un paciente en la Ciudad de México. Este grupo de anomalías genéticas podía tener serias implicaciones para el tratamiento de la malaria⁴. Sin embargo, la estrategia de investigación de Lisker iba más allá del mero análisis genético y el uso de nuevas tecnologías, e incorporó enfoques disciplinarios y herramientas interpretativas que provenían de fuentes ajenas a la genética y a la medicina y se originaban en las humanidades, como la lingüística y la antropología cultural, así como la historia de las poblaciones precolombinas y coloniales.

La diversidad de recursos disciplinarios involucrados en la metodología de Lisker es notable en el caso del diseño de sus muestreos. Lisker utilizó la técnica gloto-cronológica desarrollada por Morris (Mauricio) Swadesh en 1959, un antropólogo cultural estadounidense que trabajaba en la Universidad Nacional Autónoma de México y en la Escuela Nacional de Antropología e Historia (junio 2012, comunicación personal entre Lisker y Suárez-Díaz,⁵). Aunque Swadesh estaba convencido de la naturaleza histórica y social de la evolución del lenguaje, su método asignaba medidas comparativas léxico-estadísticas, que él cuidadosamente revisaba para eliminar similitudes azarosas, gracias a un minucioso

4 La muestra provino de un niño de la comunidad Judía Sefardita, situación que era relevante de acuerdo con una de las anomalías genéticas más comunes encontradas en las poblaciones mediterráneas (conocida como *favismo*). Sin embargo, la variante era diferente a las que habían sido detectadas entre las poblaciones indígenas de las costas del Pacífico y del Golfo de México.

5 El trabajo de Swadesh (1909-1967) merece una detallada reconstrucción en la interfase entre el estudio y la clasificación de los lenguajes y en el desarrollo de técnicas comparativas estadísticas. Nuestro colega Francisco Vergara asegura que los métodos de Swadesh fueron pioneros en el desarrollo de las herramientas filogenéticas, lo cual explicaría el por qué el trabajo de Lisker tiene tanto sentido biológico. Swadesh fue estudiante de Edward Sapir. Llegó a México por primera ocasión para colaborar con las políticas indigenistas impulsadas por el régimen del expresidente Lázaro Cárdenas y, finalmente, se exiló en México tras ser acusado de comunista durante el McCarthismo.

trabajo de campo y a su conocimiento enciclopédico de los lenguajes antiguos. Con este método, Swadesh fue capaz de clasificar los casi 50 idiomas que se hablan en México en cinco grandes grupos: Tarasco, Macro-Mixteco, Macro-Maya, Macro-Nahua (o Macro-Nawa) y Macro-Yuma, cuya distribución abarca casi todo el territorio mexicano. A partir de esta taxonomía filogenética, Lisker diseñó una estrategia en la que tomaría muestras sanguíneas de varios representantes de cada uno de los grandes grupos lingüísticos. Como con frecuencia señalaba, el criterio de clasificación lingüística dotaba de orden y significado a sus datos genéticos y serológicos.

Entre 1962 y 1966, Lisker y su equipo de investigación publicaron una serie de 19 artículos sobre los caracteres genéticos hematológicos de las Tribus Indias de México, en los cuales se hicieron dos tipos de preguntas. El primero se centró en la distribución de los antígenos de los grupos sanguíneos (20, 21). Sus resultados exhibieron una cantidad insospechada de variación genética en los Amerindios, quienes previamente habían sido descritos como una población homogénea que abarcaba desde los grupos Navajos en América del Norte, hasta los pueblos de Tierra del Fuego en los mapas exhaustivos de grupos sanguíneos de Arthur Mourant (14, 22). El trabajo de Lisker aportó una representación minuciosa de la variación genética intra-poblacional; de hecho, sus detalladas medidas de frecuencias genéticas de los grupos sanguíneos no fueron superadas hasta hace pocos años.

Un segundo tipo de preguntas le requirió incorporar el uso de la electroforesis en gel para localizar la presencia de hemoglobinas anormales y deficiencias del tipo G6PD en las poblaciones mexicanas. Esta línea de investigación encajaba muy bien con la campaña internacional para la erradicación de la malaria, que, como se ha señalado, era una intervención de salud característica de la Guerra Fría⁶. El programa incluía el método estándar de rociado en interiores de las viviendas con DDT y el tratamiento preventivo utilizando ingesta de primaquina, una droga derivada de la quinina (18). El problema con este tratamiento es que se sabía, desde la década anterior, que la primaquina y otros medicamentos contra la malaria podrían tener un efecto hemorrágico —en ocasiones mortal— en los individuos que portaran una mutación genética relacionada con la deficiencia de la enzima sanguínea G6PD (glucosa deshidrogenasa). Lisker estaba al tanto de las reflexiones del médico genetista, también conocido como “el padre de la farmacogenética”, Arno Motulsky, acerca de las consecuencias de aplicar la genética de poblaciones a la salud pública⁷:

- 6 Como Marcos Cueto ha narrado, en 1956 el gobierno mexicano, con la asistencia de agencias internacionales y binacionales de los Estados Unidos, el Pan American Sanitary Bureau, la UNICEF, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el US Health Public Service y la Agencia Internacional de Cooperación (luego renombrada como Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos), iniciaron una agresiva campaña para la erradicación de la malaria (Campaña Nacional para la Erradicación del Paludismo) (18).
- 7 Lisker y Motulski habían estudiado en el mismo laboratorio del Michael Reese Hospital de Chicago, y años después (1965-1966) Lisker realizaría una estancia en el Departamento de Genética de la Universidad de Washington con su viejo colega.

Considerando que un cierto gen pueda ser más frecuente en un cierto grupo étnico, cualquier reacción ante un medicamento observado en un cierto grupo racial tendrá una base genética; esto siempre que las otras variables ambientales sean iguales. La investigación sobre las reacciones a los medicamentos, por lo tanto, deben considerar cuidadosamente el origen étnico o racial del paciente (23).

Motulsky había utilizado la deficiencia de la G6PD para ejemplificar su perspectiva farmacogenómica. Debido a su relevancia para el tratamiento de la malaria, para mediados de la década de 1960 las varias deficiencias genéticas asociadas con esta enzima habían capturado la atención de la OMS y de muchos investigadores en el mundo (2, 24). Como menciona Lisker, la detección de individuos con deficiencia de la G6PD se veía como “un paso preliminar antes de decidir sobre la pertinencia de un tratamiento masivo con primaquina” (25). En 1962 Lisker reportó que dos individuos de la costa Oaxaqueña (muestreados en el Centro Coordinador Indigenista) eran portadores de la deficiencia de la G6PD. Tras un análisis de frecuencias genéticas, y basándose en el trabajo del antropólogo social Gonzalo Aguirre Beltrán sobre el tráfico de esclavos y la migración poblacional en los primeros momentos de la colonia, concluyó que la presencia de esas mutantes era “seguramente explicable por la mezcla ‘Negra’ en el pasado”⁸ (26).

La Campaña Nacional para la Erradicación de la Malaria aportó a Lisker recursos financieros y de infraestructura suficientes para realizar un estudio extensivo e intensivo que le permitiera corroborar la hipótesis alternativa que sostenía que la deficiencia de la enzima y la posible presencia de la hemoglobina S (HBS, responsable de la anemia falciforme) eran el resultado de la selección natural contra la malaria, como se pensaba que ocurría en las poblaciones africanas. Así, en un primer momento, Lisker y su equipo muestrearon 1932 hombres adultos en la costa del Pacífico para verificar si tenían la anomalía en la enzima y la presencia de HBS (25). Sus resultados indicaron que la anemia hemolítica no era común entre las poblaciones indígenas mexicanas, y lo condujeron a la conclusión de que la deficiencia de la enzima estaba correlacionada no con una causa biológica (la selección natural), sino con un hecho histórico: el establecimiento de esclavos africanos en una población conocida como Cuajinicuilapa en el estado sureño de Guerrero durante los siglos XVI y XVII.

Usando otros marcadores sanguíneos, incluidos algunos que se encontraban con mayor frecuencia en las poblaciones africanas (como el antígeno v), y otros de origen Indo-Americano (como el grupo Diego), Lisker y sus colegas estimaron “que en Cuajinicuilapa el 56 % de los genes son negroides”⁹, de acuerdo con los cálculos obtenidos con la fórmula de Bernstein que se empleaba para estimar las contribuciones ancestrales a las poblaciones híbridas (25, 27). El equipo de Lisker llegó a la conclusión de que la variación genética

8 “Probably explainable by Negro admixture in the past”, en el original en inglés.

9 Nuevamente, esta es una categoría de los actores, quienes escribieron en el original en inglés: “genes are Negroid”.

se debía a la ancestría y la historia demográfica, no a las adaptaciones biológicas de los grupos indígenas a la malaria. A este estudio de la costa del Pacífico le siguieron estudios más extensivos en todo el país, mediante los cuales confirmaron “la mezcla entre Indios Mexicanos o Mestizos con Negros” a partir de 2000 muestras de sangre de 16 grupos indígenas (25). Posteriormente, el grupo de Lisker extendió el estudio a los indios mexicanos viviendo en la costa Este, donde muestrearon más de 100 hombres en cinco villas de los estados de Tabasco, Veracruz y Campeche. Los resultados con respecto a HBS y la deficiencia de la G6PD “revelaron frecuencias variables en los dos caracteres, aparentemente con relación a diferentes niveles de mezcla Negra” (28).

El reconocimiento de la ancestría africana como elemento constituyente de la población mexicana no era común en esos años. La investigación de Lisker había supuesto que la población mexicana se originaba a partir de una estructura racial di-híbrida, idea que estaba bien atrincherada en las políticas e infraestructura indigenista, así como en la ideología de la nación mestiza. De nuevo, la incorporación de recursos de otras disciplinas, en este caso los recuentos históricos de las poblaciones coloniales tempranas (sobre todo los trabajos de Aguirre Beltrán) en su interpretación de los resultados genéticos aportaron un rico contexto histórico. Así, el tráfico de esclavos de diferentes tribus de África y las catástrofes demográficas sufridas por la población indígena durante los tiempos coloniales, daban cuenta de la constitución tripartita de las poblaciones indígenas mexicanas (Africana, Nativo Americana y Español-Europea), e incluso de la variabilidad genética intrapoblacional de grupos humanos pertenecientes al mismo grupo lingüístico: los mixtecos de la costa mostraban rasgos genéticos que no compartían con los mixtecos de la sierra. Así pues, las herramientas lingüísticas y su clasificación, así como la historia de las poblaciones coloniales tempranas fueron incorporadas en una estrategia de investigación que exhibió la gran cantidad de variación genética en y entre los grupos indígenas mexicanos, los que, a su vez, fortalecían la hipótesis de la ancestría africana, poniendo en duda el modelo de composición dicotómica de la población mexicana (figura 1).

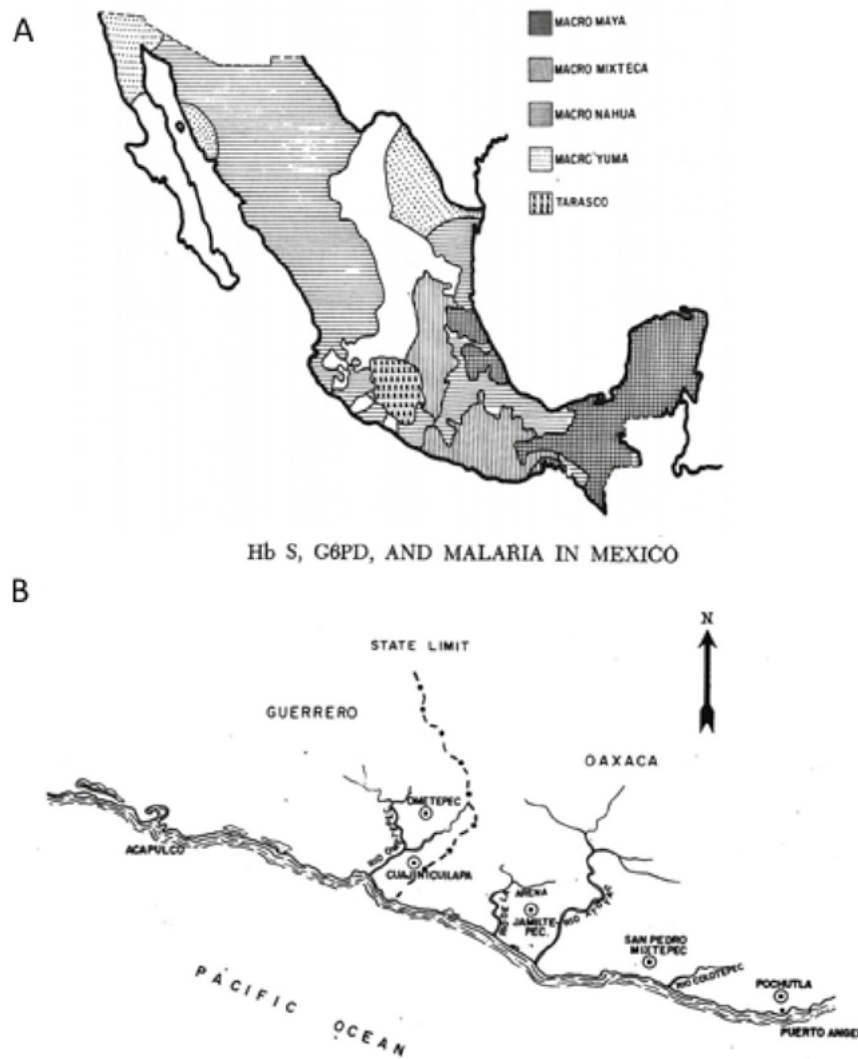


Figura 1. Zonas de muestreo y distribución lingüística mexicana

A. Los cinco principales grupos lingüísticos mexicanos que se incorporaron en la estrategia de muestreo de Lisker.

B. La llamada *Costa Chica* en la costa del Pacífico mexicano, muestreos para detectar hemoglobina de anemia falciforme (HbS), deficiencia de G6PD y la distribución de la Malaria, fueron parte de la participación de Lisker como parte de la “Campaña Nacional para la Erradicación del Paludismo” entre 1965 y 1966.

Fuente: modificaciones de la imagen de Lisker; Zarate y Loria (29).

Aplanar la variación a inicios del siglo XXI

En 2002, la OMS invitó a México y a otros países miembros a aplicar las nuevas tecnologías genómicas y de secuenciación en el manejo de enfermedades metabólicas. El llamado era a poner especial atención a aquellas que afectarían a un gran porcentaje de la población, lo que generó los mayores costos nacionales en salud pública. Junto con otros médicos y genetistas, Rubén Lisker apoyó la idea de aplicar las nuevas tecnologías al estudio de las poblaciones mexicanas, siempre que estas se pusieran al servicio del mejoramiento de

la atención a la salud, lo que incluía el proyecto de crear una institución dedicada a este esfuerzo. Lisker participó en el Consorcio para la Creación del INMEGEN, que también contó con el respaldo de otros eminentes médicos como Juan Ramón de la Fuente (ex-Secretario de Salud y, en ese momento, rector de la Universidad Nacional Autónoma de México) y Julio Frenk, (Secretario de Salud en ese momento y actualmente director de la Escuela de Salud Pública de Harvard), e incorporó figuras de grandes corporativos como el magnate farmacéutico Antonio López de Silanes.

Como resultado de esos esfuerzos, se creó el INMEGEN en 2004. Gerardo Jiménez-Sánchez, un joven pediatra-genetista graduado de Johns Hopkins, recibió el apoyo de Lisker, y de la mayoría de los miembros del Consorcio, para liderar el Instituto. Los primeros resultados del Proyecto de Diversidad Genómica Mexicana (PDGM) se publicaron en los *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* en mayo del 2009 (30). Sin embargo, para agosto de 2011 la evaluación del trabajo del INMEGEN que daba Lisker era escasamente positiva:

Los nuevos resultados no contradicen lo que hicimos hace años con las proteínas plasmáticas, tipos sanguíneos y enzimas [...] pero es ahí donde está la fuerza de la publicación [del 2009]. La biología molecular está enamorada de lo que puede hacer —genotipificación masiva, marcadores nucleares y estudios de asociación— pero descuida el muestreo. El muestreo es crítico (24 de agosto 2010, comunicación personal con García-Deister y López-Beltrán).

El PDGM tenía como objetivo describir la heterogeneidad genética y las características genéticas de la población mexicana, y ofrecer una plataforma para la exploración de las asociaciones entre genes y enfermedades comunes de los mexicanos (31). Sin embargo, en contraste con los protocolos de muestreo realizados cincuenta años antes, y reflejando la prioridad de una agenda de salud nacional centrada en la mayoría de la población (es decir, una visión generalizadora), el proyecto se enfocó primordialmente en la población mestiza, entendida como la mezcla de europeos y amerindios¹⁰. Tales mestizos se muestrearon entre 2005 y 2006 en los estados de Sonora y Zacatecas en el Norte, Guanajuato en el Centro, Guerrero y Veracruz en las costas del Pacífico y del Golfo y Yucatán en el Sureste. La publicación del INMEGEN buscaba establecer una base de datos de referencia para la medicina genómica mexicana mediante el análisis de la variación de los mestizos mexicanos. Sin embargo, al análisis se tuvieron que incorporar muestras de una única población indígena Zapoteca del norte de Oaxaca como referencia de ancestría amerindia a solicitud de los revisores de *PNAS*.

Los científicos, encabezados por la médica Silvia Zolezzi, identificaron 86 variantes genéticas (SNPs) exclusivas para la población mexicana, esto es, variantes que no se comparten

10 Como se ha enfatizado, Lisker no consideraba a las poblaciones indígenas como puras o sin mezclar, lo que también separa su trabajo de las estrategias de muestreo y presuposiciones del PDGM.

con otros grupos poblacionales, o no se habían descrito como compartidas para el momento de la publicación. Los análisis de mezcla de la población mestiza mexicana confirmaron la narrativa histórica establecida, según la cual los mexicanos comparten ancestría española e indígena, con elementos africanos marginales en algunas partes del país. En dicha narrativa el proceso histórico del mestizaje ocurrió mediante la reproducción de los hombres españoles con las mujeres indígenas (narrativa representada en la diáda de La Malinche y Hernán Cortés), lo que hizo que se estableciera así la estructura genética del mestizo mexicano, mientras que la raíz africana se puede encontrar especialmente en los estados de Guerrero y Veracruz, donde se introdujeron esclavos durante la colonia. No es de sorprender que los autodefinidos mestizos y zapotecos fueron confirmados como tales reiterando, estadísticamente, esas categorías.

En cada uno de los seis estados mencionados arriba se obtuvo sangre de mestizos auto-definidos, de 18 años o mayores, y cuya familia no tuviese una historia de migración por al menos dos generaciones. El hecho de que la definición de las locaciones de muestreo fuera contingente a la cartografía política de los Estados federales de México generó, sin embargo, preocupaciones metodológicas. Por ejemplo, Guerrero McManus publicó una opinión crítica en el periódico *La Crónica de Hoy*, donde preguntaba:

[...] ¿De dónde infirieron los autores que esos seis estados eran representativos del grueso de la población mexicana? Y de manera más particular, de dónde sacaron la idea de que 300 estudiantes de universidades públicas de seis estados eran buenos representantes de “LOS MESTIZOS” [...] ¿podemos creer que 30 zapotecos modernos son representativos de todo nuestro pasado indígena?, ¿No se asume con ello tácitamente que antes de la llegada de los españoles lo único que había en México era una gran población indígena completamente homogénea? (32).

Anticipándose a este tipo de críticas los científicos del INMEGEN habían mencionado que “[i]ncluso cuando los participantes en [nuestro estudio] provienen de regiones que corresponden con las divisiones políticas modernas, representan diferentes dinámicas demográficas, patrones de asentamiento humano y densidades de poblaciones Amerindias” (30).

La estrategia de muestreo del INMEGEN reactualizaba la ideología nacionalista heredada del periodo revolucionario que, oficialmente, representaba a la población nacional únicamente en términos de indígena o mestizo (33). El PDGM cuantificó la ancestría promedio de los mexicanos como consistente en un 53% de componente amerindio, un 42% europeo y el 5% africano; sugiriendo, además, que el porcentaje de ancestría europea decrecía de Norte a Sur, mientras que las costas de Veracruz y Guerrero presentan el porcentaje más alto de ancestría africana. Estos resultados, que fueron etiquetados como el “Mapa del Genoma Mexicano”, también recibieron críticas con respecto al nacionalismo metodológico empleado al unir la identidad nacional con la genética de poblaciones (3).

Trabajos más recientes, al utilizar los primeros resultados del INMEGEN destacan que el estudio fue diseñado únicamente para distinguir entre las diferencias ancestrales a nivel continental, lo que genera resultados muy robustos, pero tiene el efecto asociado de disminuir, o aplanar, la variación de la población muestreada (34). La diferenciación entre grupos continentales es generalmente más alta que cualquier diferencia subcontinental. De forma que, realmente, no importa qué población específica se esté tomando como población ancestral siempre que la muestra se analice para definir la contribución de tres grupos continentales divergentes. “Si queremos ir más allá y explorar la estructura subcontinental, entonces la inclusión de un panel más diverso de poblaciones se convierte en un factor crítico” (34). Tal como predijo Lisker, el muestreo es un proceso crucial en la adopción y utilización de estrategias para dar cuenta de la variación humana.

El aplanamiento de la variación fue también una consecuencia directa del énfasis del INMEGEN de estudiar la población mestiza. Cuando se definió la población mestiza de muestra, se escogieron algunas características específicas para que un candidato pudiera ser incluido en el estudio, como su presencia por dos generaciones en un mismo estado político. Se instrumentalizó una definición particular de *mestizo* que en sí era plana y restaba diversidad a la caracterización del mexicano. Sus resultados establecen una línea base para la *diversidad*¹¹ genómica mexicana y fueron muy exitosos para encontrar aquello que estaban buscando. Mientras el trabajo de Lisker era una asignación muy precisa de la variación subcontinental utilizando técnicas de la era pregenómica, el trabajo del INMEGEN fue el primer análisis genómico en México al nivel continental, si bien uno de baja resolución.

Exhibir la variación en la investigación contemporánea

En noviembre de 2010, el biólogo molecular y biotecnólogo Xavier Soberón sustituyó a Gerardo Jiménez-Sánchez como director general del INMEGEN. Este cambio en la dirección trajo también un cambio de perspectiva. Si durante los primeros años del INMEGEN las “preguntas antropológicas” eran evitadas, mientras se promovían aquellas con un “fuerte enfoque biomédico”, para 2010 se prolongaba una tensión entre estos dos tipos de preguntas¹². Xavier Soberón había sido director del Instituto de Biotecnología de la UNAM,

11 El uso del término *diversidad* es un tanto idiosincrático entre los practicantes de las ciencias genómicas. Como Andrés Moreno y Karla Sandoval han mencionado en una comunicación por correo electrónico: “La variación es la presencia de diferentes versiones genéticas de un gen o una cierta posición en un genoma. La diversidad refleja la cantidad de esa variación en una cierta población independientemente de si se trata del nivel continental o subcontinental. Por otro lado, el proceso de generar diferentes especies es “divergencia” lo que resulta en la acumulación de diferencias genéticas a lo largo del tiempo y lleva a la “especiación”, pero eso es independiente de cuanta diversidad está presente antes del evento o, en otras palabras, no importa cuantas variantes estaban segregando en la población” (marzo 23, 2016, comunicación personal con Moreno y Sandoval).

12 Las frases entrecomilladas usadas en esta sección son palabras literales utilizadas por informantes y constituyen parte de la información etnográfica reunida por García-Deister entre 2010 y 2013.

y una vez en funciones, reclutó a un número de investigadores de la universidad que venían de diferentes campos (antropología, medicina, biología) como asesores científicos (33). Algunos de estos asesores insistieron en la relevancia de la historia demográfica de México como un elemento que permitiría entender los caracteres biomédicos; lo que era la principal justificación para la existencia del INMEGEN. Esta tensión se hizo particularmente visible durante las reuniones que se sostuvieron para realizar un proyecto colaborativo entre el INMEGEN y el laboratorio de genética de poblaciones de Carlos Bustamante en la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford, en las que uno de los autores (Vivette García) estuvo presente. Los científicos del INMEGEN, especialmente aquellos que se habían involucrado previamente en el PDGM, insistieron en la necesidad de restringir el enfoque de investigación para favorecer las “preguntas biomédicas”. Sin embargo, Andrés Moreno (un mexicano genetista de poblaciones que entonces realizaba una estancia posdoctoral en Stanford), insistió en la relevancia de hacer “preguntas antropológicas”, de cuestionar las categorizaciones establecidas de diversidad poblacional, y en la necesidad de desarrollar métodos para determinar la variación ancestral regional e individual. Para Moreno las preguntas antropológicas y biomédicas estaban necesariamente interrelacionadas. Esta visión era una consecuencia de su entrenamiento tanto en genética médica como en genética evolutiva humana, y también de su familiaridad con la historia demográfica y los métodos de la antropología física.¹³

Moreno visitó México en varias ocasiones entre 2010 y 2013, un periodo durante el cual los científicos del INMEGEN también viajaron a Stanford en el marco del “Proyecto de Diversidad Nativa Americana” (como lo llamaba Moreno coloquialmente). El número de muestras a analizar alcanzó las 1000 y el número de subpoblaciones 31 (20 indígenas y 11 mestizas). Esto, por sí mismo, representa una diferencia notable con el trabajo de Silva-Zolezzi y colegas (30). El artículo titulado “*The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits*” se publicó en la revista *Science* en junio del 2014.

13 Moreno estudió medicina en la Universidad de Guadalajara, en el occidente de México. En 2002 comenzó su doctorado en genética evolutiva en la Universidad Pompeu Fabra en Barcelona, España. Fue un académico visitante en el Laboratorio Stonekin del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva, uno de los centros más importantes para el estudio de la historia genética de los humanos (y una referencia actual para el análisis de ADN antiguo), entre 2007 y 2008. Posteriormente, después de una breve estancia con el genetista colombiano Andrés Ruíz Linares en University College, Londres, Moreno obtuvo dos plazas posdoctorales en el laboratorio de Carlos Bustamante, la primera en 2009, en el departamento de Biología Computacional y Estadística en la Universidad de Cornell. Un año después siguió a Bustamante a la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford. Juntos obtuvieron varios financiamientos de investigación de los *National Institutes of Health* (NIH) y publicaron los artículos que se revisaron como parte de este trabajo, relacionados con la variación genética en las poblaciones mexicanas y caribeñas. Moreno es actualmente Investigador y jefe de servicios genómicos del laboratorio de Genética Poblacional y Evolutiva Humana en el Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (LANGBIO) (<http://www.langebio.cinvestav.mx/?pag=797>) en el estado de Guanajuato, México.

El proyecto de Stanford hizo uso de la “inferencia local de ancestría”, una serie de procedimientos diseñados para descubrir el fondo genético ancestral del genoma no solo como una unidad, sino cromosoma por cromosoma. En los mexicanos se esperaba que el genoma viniera principalmente “del componente nativo americano (NAT) más que de los componentes europeo (EUR) o africano (AFR)” (35). Estos procedimientos analizan regiones del genoma para determinar estadísticamente la región geográfica de origen de una determinada variante genética. En este caso particular ADMIXTURE¹⁴ reportó tres orígenes distintos como la mejor explicación para los genomas que estaban siendo estudiados (36). Más aún, el componente NAT se analizó a detalle para detectar los diferentes orígenes de esa parte de los genomas usando tres poblaciones de referencia: los tepehuanos, nahuas y mayas. Para determinar el supuesto origen de un genotipo es necesario asumir dos cosas: a) que una cierta cantidad de información genética, incluyendo sus variaciones, puede ser asignada a un trasfondo genético particular, y b) que es suficientemente diferente de otros trasfondos como para hacerlo rastreable. El método, entonces, permite un efecto de “acercamiento” (*zoom*) para interrogar a las poblaciones Nativas Americanas.

A pesar de haber aplicado las categorías dicotómicas indio-mestizo para diferenciar entre poblaciones muestreadas, al igual que los investigadores que los antecedieron, la interpretación de los resultados basados en el Escaneo Local de Ancestría (ELA) implicó que los investigadores de Stanford hicieran uso de una herramienta analítico-interpretativa que estadísticamente rastreaba los orígenes de genotipos escalonados (*phased genotypes*) (35).¹⁵ Con la insistencia de Moreno en observar la historia demográfica de las poblaciones mexicanas, ELA reveló una variación genética sin precedentes en toda la nación, en correspondencia con el complejo mapa geográfico de México (figura 2).

14 ADMIXTURE es un programa computacional muy utilizado que da las probabilidades de que un cierto genotipo es el producto de la mezcla (*admixture*) de un número dado de centros de origen, en el caso de los mestizos mexicanos se encontraron tres orígenes: europeos, amerindios y en menor proporción africanos.

15 ELA adscribe segmentos de cromosomas a diferentes locaciones geográficas revelando intercruzamientos, recombinación, y, por lo tanto, mezcla. Utiliza las probabilidades posteriores de Viterbi graficados contra las distancias físicas en los cromosomas autosómicos para identificar regiones donde las señales de ancestría están enriquecidas (35). El algoritmo de Viterbi es ampliamente utilizado en bioinformática para encontrar el camino óptimo (dentro de un universo de muestreo) en el cual la observación de toda la secuencia de interés es maximizar (37). La probabilidad posterior de Viterbi añade el uso de las probabilidades posteriores bayesianas brindando certidumbre al proceso. Este proceso pretende localizar regiones en el cromosoma que sea muy probable que hayan sido heredadas de una región geográfica general. El uso de genomas escalonados implica que puede ser inferido de qué cromosoma (paternal) se heredó un cierto haplotipo, dando así información sobre qué patrones fueron heredados del mismo cromosoma y la contribución de cada padre.

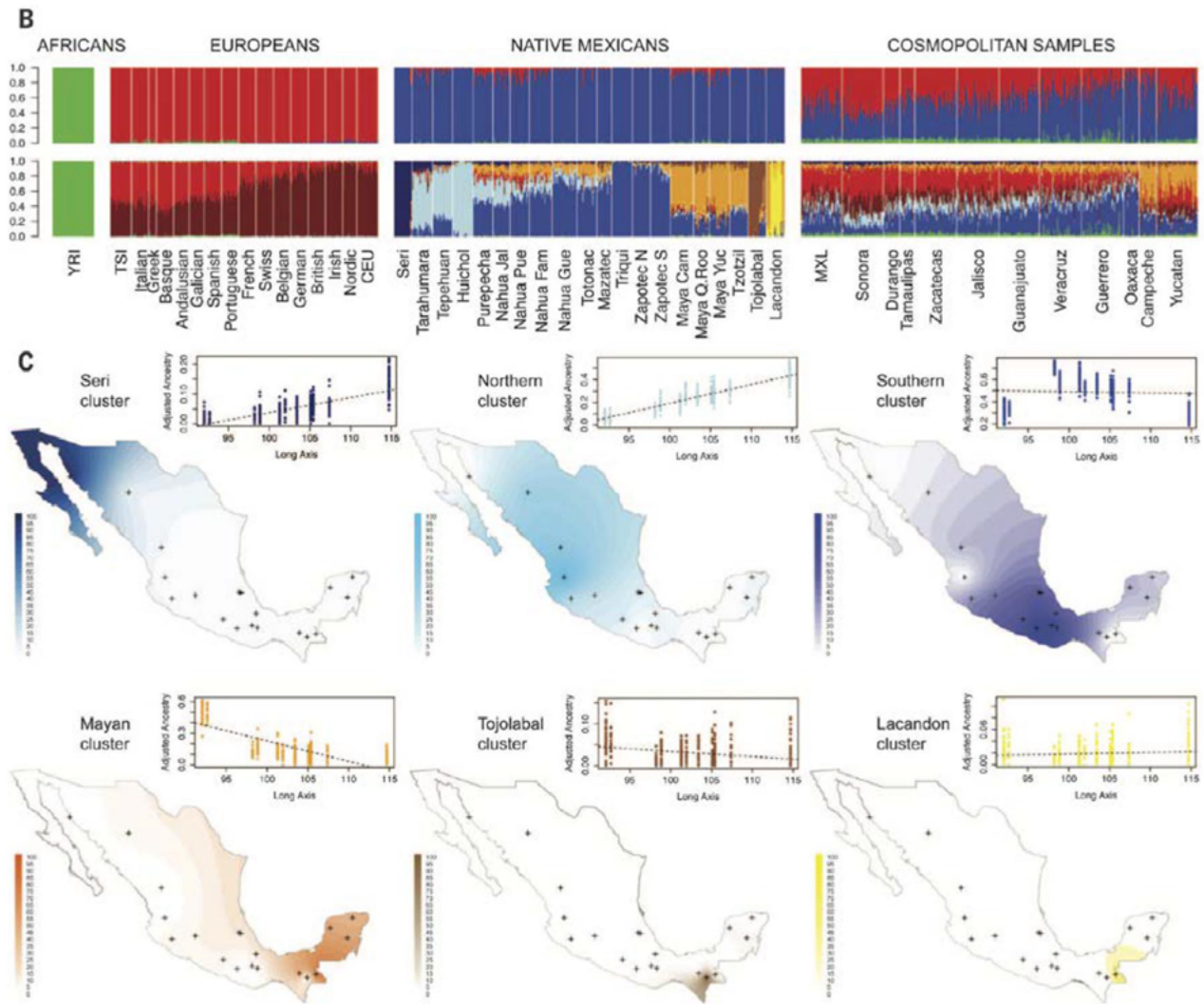


Figura 2. Proporciones de ancestría y distribución espacial de componentes nativos en México

El panel B muestra las [...] proporciones de ancestría global para $K = 3$ (arriba) y $K = 9$ (abajo) estimados usando *ADMIXTURE* incluyendo muestras africanas, europeas, nativas mexicanas, y cosmopolitas mexicanas [...]. El panel C muestra los mapas de interpolación que muestran la distribución espacial de los componentes nativos identificados para $K = 9$ [...]. Los paneles B y C de la figura 2 fueron modificados de (35).

La variación genética de las poblaciones indígenas y mestizas fue exhibida mediante el análisis de la ancestría subcontinental, esto es, el análisis de la variación dentro de cada población continental. Para esta indagación profunda, Moreno y sus colegas habían ya desarrollado, en un análisis previo de las poblaciones caribeñas, lo que denominaron

Análisis de Componentes Principales de Ancestría Específica (ACPAE),¹⁶ una herramienta usada para reconstruir los orígenes subcontinentales de los haplotipos nativo-americanos, europeos y africanos al probar diferentes escenarios demográficos (38). Esta herramienta, que es extremadamente sensible a componentes genéticos subcontinentales, permitió también una interpretación que consideró la gran cantidad de migraciones transatlánticas e interamericanas que afectaron a las poblaciones caribeñas. Así en su narrativa histórica y genética las poblaciones nativo-americanas de América Central, Yucatán y la Amazonía continental migraron (generando flujo génico) al Caribe en tiempos precolombinos, siguiéndole al menos dos “pulsos” de poblaciones africanas. La primera debida al tráfico trasatlántico de esclavos, y una segunda más reciente desde África centro-occidental, lo que sugiere una deportación transcontinental. Este es un ejemplo de la decisión metodológica de Moreno y sus colegas de incorporar la historia demográfica. Claramente el análisis genético y su interpretación en este caso se benefician de ese conocimiento. Ellos aseguran haber mostrado “que los componentes ancestrales en los genomas mezclados pueden ser rastreados hasta diferentes poblaciones subcontinentales de origen con mucha mayor resolución que antes” (38).

Siguiendo este enfoque el grupo de Stanford encontró una “sorprendente estratificación genética entre las poblaciones indígenas dentro de México a diferentes grados de aislamiento geográfico” (35). Esto significaba que la variación genética de las poblaciones precolombinas era *recapitulada* en la ancestría genética de los individuos mestizos modernos. Sus resultados también implicaban el paradójico descubrimiento de que pese a que los grupos nativo-americanos muestran la más baja diversidad entre los grupos continentales, existe, aun así, alta divergencia entre las poblaciones, y, por lo tanto, “algunos grupos estaban tan diferenciados como los europeos de los asiáticos del este”¹⁷ (35).

Lo más relevante para este análisis, sin embargo, es el papel que cumplieron la historia y arqueología, la lingüística y la historia demográfica en los análisis genéticos y estadísticos de Moreno y colegas. Por ejemplo, los clados (ramas) que resultan de sus análisis estadísticos de diferenciación genética dividen geográficamente a las poblaciones mexicanas en ramas del Norte, del Pacífico del Sur y maya, con un corredor de flujo genético costero en el

16 Es un método desarrollado por Moreno y colegas para estudiar la estructura de poblaciones dentro de los continentes. Inicia por la determinación de la ancestría continental locus-específica en el genoma. Se realiza un Análisis de Componentes Principales (ACP) únicamente a las porciones donde las señales de ancestría fueron detectadas combinadas con paneles de referencia de poblaciones ancestrales subcontinentales. Cada genoma se parte en segmentos de acuerdo con su haplotipo ancestral mientras “enmascara” las señales correspondientes a otros orígenes geográficos. Este procedimiento genera cierta pérdida de información a nivel individuo-específica que escala al nivel poblacional y necesita ser resuelta mediante un ACP especial para información incompleta, por ejemplo, ACP de subespacio que fue modificado por los autores para incluir no solo genomas diploides sino genomas escalonados haploides (35).

17 En el original se lee: “some groups were as differentiated as Europeans are from East Asians”.

Atlántico, el cual conecta las poblaciones de Yucatán (mayas) con las poblaciones del Centro/Norte de México, y en particular con los totonacas que vivieron en la ciudad de Tajín en el Estado Federal de Veracruz (en la costa Atlántica) durante los tiempo precolombinos. Este mapa genético/geográfico es consistente, según los autores, con el hecho de que el único lenguaje maya que se usa fuera de la península de Yucatán es hablado hoy en día por los huastecos que habitan al Norte de Veracruz. Para llegar a estas conclusiones el equipo citó el trabajo del arqueólogo mexicano Arturo Pascual Soto sobre los orígenes de la civilización del Tajín y de los expertos en lingüística Maya, Lyle Campbell y Terrence Kaufman.

En un segundo tipo de análisis, Moreno y sus colegas también examinaron los patrones de mezcla combinando datos de grupos nativos mexicanos, poblaciones europeas, yorubas de África occidental y de “500 individuos mestizos mezclados (*admixed*)”. Nuevamente, la estructura genética estratificada mostraba seis componentes nativo-americanos: tres mapeando a poblaciones localizadas y tres que recapitulaban las amplias ramas geográficas del primer estudio. Moreno y Sandoval resumen sus descubrimientos de esta forma:

Estos resultados demuestran que la estructura de la población indígena se ha transferido y conservado dentro de los componentes ancestrales de la población a la que hoy nos referimos como mestiza, a tal grado que una es el espejo de la otra (34).

Los autores se refieren abiertamente a este estudio como la “más detallada caracterización jamás obtenida de las poblaciones mexicanas,” lo que no quiere decir que exhibir la variación genética de las poblaciones indígenas haya sido el simple resultado de la aplicación de la tecnología genómica (34).

Conclusiones

En investigaciones previas de dos de los autores de este trabajo, se ha analizado desde el punto de vista histórico, social y etnográfico la producción de conocimiento sobre la variabilidad genética en poblaciones mexicanas. En el presente artículo, sin embargo, se ha enfocado el análisis en los aspectos metodológicos y las implicaciones que tienen distintas estrategias de investigación. Con ese fin, se han contrastado dos diferentes estrategias de investigación para determinar la variación genética humana en estudios de poblaciones mexicanas en la década de 1960 y recientemente. En los trabajos de Lisker y de Moreno y colegas, se identificó una estrategia de exhibición de la variación humana que involucra recursos de la demografía, la lingüística, la antropología cultural y física, la medicina, la genética de poblaciones y la historia social de las migraciones. Estos recursos se incorporan en el diseño de los muestreos, en el desarrollo de métodos para interrogar a los datos y en su interpretación. A pesar de trabajar con 50 años de separación, ambos equipos fueron sensibles a otros

desarrollos que se originaban fuera de sus campos de especialidad y, concretamente, en las ciencias sociales y las humanidades. Estas robustas investigaciones estuvieron lejos de ser meros divertimentos antropológicos. Efectivamente, las promesas de la farmacogenómica y la medicina personalizada, y no solo las de su predecesora la farmacogenética, dependen de un detallado entendimiento de las diferentes respuestas humanas a los tratamientos y los agentes infecciosos, así como la variación funcional asociada con las enfermedades complejas que en última instancia refleja la historia compleja de las poblaciones y los individuos.

A mediados de la década de 1960, el reporte de Lisker sobre el componente africano de las poblaciones indígenas que vivían en las costas de México aportó la guía para utilizar con precauciones ciertos medicamentos (primaquina y otros derivados sintéticos), en la lucha contra la malaria. Aunque la medicina genómica aún está lejos de alcanzar lo que prometió, el trabajo de Moreno y colegas indica un camino hacia un entendimiento más profundo de la variación humana local y su importancia en la salud pública. Moreno y sus colegas hicieron uso del Volumen Expiratorio Forzado (VEF_1), que es uno de varios parámetros utilizados para evaluar la capacidad pulmonar de una determinada persona, como un indicador potencial de una función respiratoria deficiente (puede ser usado para diagnosticar asma, por ejemplo), y se piensa que puede estar relacionado con el origen étnico del paciente. Ampliando sobre la base de dos estudios genéticos previos que involucran poblaciones mezcladas en la Ciudad de México y San Francisco, y sus respectivos resultados de ACPAE respecto a las señales de ancestría subcontinental para verificar la existencia de asociaciones con VEF_1 , este grupo de investigación detectó una asociación consistente con la ancestría nativo-americana. De los dos componentes de análisis, solo el componente este-oeste (ASPC1)¹⁸ mostró una asociación con VEF_1 , mientras que el componente ASPC2¹⁹ no tenía asociaciones VEF_1 . Esto implica que VEF_1 no está correlacionado con las proporciones de mezcla generales sino, más bien, que los “patrones finos de ancestría” que se hicieron visibles por la estrategia de exhibición de Moreno y colegas “pueden tener efectos significativos en las medidas clínicas de función pulmonar en individuos mezclados en México (35).

Como comparación entre estas dos aplicaciones de la estrategia de exhibición, el éxito de Lisker en su estudio de la diversidad humana mexicana relevante para la biomedicina dependió, primero, de la aplicación sistemática del método gloto-cronológico en su diseño de muestreo y, segundo, de la incorporación de los descubrimientos contemporáneos de la antropología cultural que enfatizaban la entonces poco reconocida presencia de ancestría africana en las poblaciones costeras, para la interpretación de sus datos. En el acercamiento de Moreno y colegas, los criterios clasificatorios recaían estrictamente en criterios estadísticos, como suele ser el caso en la investigación molecular y genómica contemporánea, asignando

18 Ancestry-specific Principal Component Analysis, Component 1

19 Ancestry-specific Principal Component Analysis, Component 2

orígenes geográficos probables a una subpoblación dada (39). Sin embargo, el acercamiento “geográfico” de Moreno también se basaba en los avances de la demografía histórica y sus hallazgos sobre las migraciones humanas; esto es, los datos lingüísticos, históricos y arqueológicos proveyeron de recursos que ayudaron en la interpretación de los datos estadísticos y también les dieron significado y sentido.

En contraste, el enfoque de aplanamiento, con su preferencia por la generalidad, se establece a partir de una preocupación por la salud pública nacional con una población obesa y diabética que puede ser dividida, para efecto de programas nacionales, entre mestizos e indígenas. Este enfoque se ha usado para dar un mapa básico de la subestructura poblacional que pueda ayudar a diferenciar entre ancestría y asociación gen-enfermedad en estudios futuros. Los estudios genéticos recientes que han explorado las correlaciones entre la ancestría nativo-americana y la diabetes, por ejemplo, son extensiones de este acercamiento y dan soporte a la idea de los mexicanos como una población enferma debido a la herencia de la mezcla (40, 41). Esta estrategia permite releer el mito fundador de la nación mexicana a través de la lente de la genómica, vía la cuantificación de la ancestría nativo-americana y europea, en la cual se realza la simbólica presencia del hombre conquistador y la mujer indígena receptiva. Esta lectura reconoce un limitado *input* de ancestría africana en los genomas mestizos, lo cual contrasta con la rica narrativa genética e histórica que se alcanza con la estrategia de exhibición. Para Moreno y Sandoval, las diferencias de ancestría entre individuos corresponden a una variación continua, mas no a una diferencia cualitativa, lo que cuestiona la distinción categórica entre indígena y mestizo. La autodeterminación responde a criterios socioculturales, mas no genéticos, por lo que la dicotomía conceptual que ha alimentado la segregación entre indígenas y mestizos carece de sustento a la luz de la genómica, dejando claro que los genes no apoyan las diferencias que socialmente se han fomentado entre los grupos humanos (34).

Se ha mostrado que la interrogación de la variación genética humana puede proceder en formas distintivas, de acuerdo con decisiones pragmáticas y metodológicas. Las estrategias de investigación definen diferentes caminos, entradas y resultados, tal y como se ilustra en los estudios de las poblaciones mexicanas en los tres casos descritos. Las decisiones de los científicos, sin embargo, tienen consecuencias no solo para sus recuentos de la variación genética de las poblaciones humanas, sino también en las prácticas sociales, demográficas y biomédicas. Las políticas de salud pública, en conclusión, pueden enfatizar un destino comprometido con los retos que presentan las enfermedades metabólicas como la diabetes, las cuales requieren un ataque masivo, generalista y concertado del Estado, o exhibir los finos patrones de ancestría que parecieran más cercanos a las promesas de una medicina individualizada.

Ambas estrategias generan resultados y perspectivas diversas. Elegir una u otra, como afirmó Levins cincuenta años atrás, dependerá de los intereses del científico y de las instituciones que están detrás. Sería magnífico contar con “modelos manejables que maximizaran la generalidad, el realismo y la precisión para lograr los fines —traslapados pero no iguales— de la comprensión, la predicción y la intervención” en los fenómenos naturales, pero ello no es posible (5) Este “trade-off” es el ingrediente esencial de las prácticas de construcción de teorías y modelos, lo que ha hecho que la reflexión original de Levins sea considerada, aún hoy en día, una de las contribuciones más influyentes en la historia de la biología de poblaciones y de la filosofía de la biología (6).

Así pues, aumentar la precisión y el realismo, como lo hacen quienes adoptan lo que se ha llamado la estrategia de exhibición, conduce a mediciones precisas y a mejores predicciones, al menos en el corto plazo. Aun cuando, según Levins, favorecer la generalización puede resultar en beneficios de gran alcance o largo plazo, la traducción de esta estrategia en intervenciones o políticas de salud pública que sean distintivas de la medicina genómica ha resultado hasta el momento elusiva. Debido a que cada una de estas decisiones asume una serie de supuestos, la prueba de fuego de la biomedicina consiste siempre en la elaboración de modelos de un mismo fenómeno usando distintas estrategias, y mostrando la robustez de los resultados.

Agradecimientos

Se dedica este artículo a la memoria de Rubén Lisker Youkowitzky (1929-2015), por una larga y fructífera carrera. Este artículo fue posible gracias al generoso apoyo del proyecto UNAM-PAPIIT IA401416 y PAPIIT IN401017 y el financiamiento DAAD-PROALMEX (CONACYT) número 242618. El trabajo de campo realizado entre 2010 y 2013 fue financiado por el ESRC del Reino Unido (proyecto RES-062-23-194). Queremos agradecer a Rubén Lisker (q.e.p.d.), a Andrés Moreno y a Karla Sandoval por brindarnos espacio en sus apretadas agendas para tener conversaciones con nosotros.

Referencias

1. López-Beltrán C, editor. Genes (&) Mestizos: Genómica y Raza en la Biomedicina Mexicana. México D.F.: UNAM/Ficticia; 2013.
2. Suárez-Díaz E. Indigenous populations in Mexico: medical anthropology in the work of Ruben Lisker in the 1960s. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2014;47 Pt A:108-17. DOI: [10.1016/j.shpsc.2014.05.011](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2014.05.011)

3. López-Beltrán C, García-Deister V. Scientific approaches to the Mexican mestizo. *História Ciênc Saúde-Manguinhos* 2013;20:391-410. DOI: [10.1590/S0104-59702013000200002](https://doi.org/10.1590/S0104-59702013000200002)
4. López Beltrán C, Wade P, Restrepo E, Ventura Santos R, editores. *Genómica mestiza. Raza, nación y ciencia en Latinoamérica*. México: Fondo de Cultura Económica; 2017.
5. Levins R. The strategy of model building in population biology. *Am Sci* 1966;54:421-31.
6. Weisberg M. Forty Years of 'The Strategy': Levins on Model Building and Idealization. *Biol Philos* 2006;21:623-45. DOI: [10.1007/s10539-006-9051-9](https://doi.org/10.1007/s10539-006-9051-9)
7. Odenbaugh J. The Strategy of "the Strategy of Model Building in Population Biology". *Biol Philos* 2006;21:607-21. DOI: [10.1007/s10539-006-9049-3](https://doi.org/10.1007/s10539-006-9049-3)
8. Maio MC. Un programme contre le racisme au lendemain de la Seconde Guerre mondiale. *Actes Colloq. Int.*, Paris: UNESCO; 2007, p. 187-96.
9. Lipphardt V. Isolates and crosses in human population genetics; or, a contextualization of German race science. *Curr Anthropol* 2012;53:S69-82. DOI: [10.1086/662574](https://doi.org/10.1086/662574)
10. Gil-Riaño S. *Historicizing Anti-Racism: UNESCO's Campaigns Against Race Prejudice in the 1950s*. Toronto: University of Toronto; 2014.
11. Kay LE. *The Molecular Vision of Life: Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology*. New York: Oxford University Press; 1993.
12. De Chadarevian S de, Kamminga H. *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances, 1920s to 1970s*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1998.
13. Strasser BJ. Linus Pauling's "molecular diseases": Between history and memory. *Am J Med Genet* 2002;115:83-93. DOI: [10.1002/ajmg.10542](https://doi.org/10.1002/ajmg.10542)
14. Bangham J. Blood groups and human groups: Collecting and calibrating genetic data after World War Two. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2014;47, Part A:74-86. DOI: [10.1016/j.shpsc.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2014.05.008)
15. Suárez-Díaz E. The Molecular Basis of Evolution and Disease: A Cold War Alliance. *J Hist Biol* 2017. DOI: [10.1007/s10739-017-9476-9](https://doi.org/10.1007/s10739-017-9476-9)
16. Lindee S, Ventura Santos R. The Biological Anthropology of Living Human Populations: World Histories, National Styles, and International Networks: An Introduction to Supplement 5. *Curr Anthropol* 2012;53:S3-16. DOI: [10.1086/663335](https://doi.org/10.1086/663335)
17. de Souza VS, Ventura Santos R. The emergence of human population genetics and narratives about the formation of the Brazilian nation (1950-1960). *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2014;47:97-107. DOI: [10.1016/j.shpsc.2014.05.010](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2014.05.010)
18. Cueto M. *Cold war, deadly fevers: malaria eradication in Mexico, 1955-1975*. Washington D.C. Woodrow Wilson Center Press; 2007.
19. Chiang HH-H. The Laboratory Technology of Discrete Molecular Separation: The Historical Development of Gel Electrophoresis and the Material Epistemology of Biomolecular Science, 1945-1970. *J Hist Biol* 2009;42:495-527. DOI: [10.1007/s10739-008-9169-5](https://doi.org/10.1007/s10739-008-9169-5)
20. Rodríguez H, De Rodríguez E, Loria A, Lisker R. Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. *Hum Biol* 1963;35:350-60.

21. Cordova MS, Lisker R, Loria A. Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. XII. Distribution of blood group antigens in twelve Indian tribes. *Am J Phys Anthropol* 1967;26:55-65.
22. Mourant AE. *The Distribution of the Human Blood Groups*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1954.
23. Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-7.
24. Suárez-Díaz E. Blood Diseases in the Backyard: Mexican “indígenas” as a Population of Cognition in the Mid-1960s. *Perspect Sci* 2017;25: 606-30. DOI: [10.1162/POSC_a_00253](https://doi.org/10.1162/POSC_a_00253)
25. Lisker R, Loria A, Ibarra S, Sánchez L. Estudio sobre las características genéticas hematólogicas en la Costa Chica de Oaxaca y Guerrero. *Salud Pública México* 1965; Epoca V 7:45-50.
26. Lisker R, Loria A, Gonzales-Llaven J, Ruiz-Reyes G. Note préliminaire sur la fréquence des hémoglobulines anormales et de la déficience en glucose-6-phosphatedéshydrogénase dans la population mexicaine. *Rev Francaise D'études Clin Biol* 1962;1:76-8.
27. Bernstein F. The geographical distribution of blood groups and its anthropological significance. *Comitato Italiano per lo Studio dei Problemi della Popolazione-Istituto Poligrafico dello Stato, Roma* 1931:227-43.
28. Lisker R, Córdoba MS, Zárate QBP. Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. XVI. Hemoglobin, s and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the east coast. *Am J Phys Anthropol* 1969;30:349-54.
29. Lisker R, Zarate G, Loria A. Studies on several genetic hematologic traits of the Mexicans IX. Abnormal hemoglobins and erythrocytic glucose- &-phosphate dehydrogenase deficiency in several Indian tribes. *Blood* 1966;27:824-30
30. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:8611-6. DOI: [10.1073/pnas.0903045106](https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106)
31. Jimenez-Sanchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature* 2001;409:853-55.
32. Guerrero McManus F. *Del Genoma mexicano, la dislexia genética y otros males post-modernos*. Ciudad de México: Crónica; 2009.
33. López Beltrán C, García Deister V, Ríos Sandoval M. Negotiating the Mexican mestizo; on the possibility of a national genomics. In: Wade P, Lopez-Beltran C, Restrepo E, Santos RV, editores. *Mestizo Genomics Race Mix. Nation and Science in Latin America*. Durham: Duke University Press; 2014.
34. Moreno A, Sandoval K. *Diversidad genómica en México. Pasado indígena y mestizaje*. Cuicuilco 2013;58:249-75.
35. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* 2014;344:1280-5. DOI: [10.1126/science.1251688](https://doi.org/10.1126/science.1251688)
36. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res* 2009;19:1655-64. DOI: [10.1101/gr.094052.109](https://doi.org/10.1101/gr.094052.109)

37. Yoon B-J. Hidden Markov Models and their Applications in Biological Sequence Analysis. *Curr Genomics* 2009;10:402-15. DOI: [10.2174/138920209789177575](https://doi.org/10.2174/138920209789177575)
38. Moreno-Estrada A, Gravel S, Zakharia F, McCauley JL, Byrnes JK, Gignoux CR, et al. Reconstructing the Population Genetic History of the Caribbean. *PLoS Genet* 2013;9:e1003925. DOI: [10.1371/journal.pgen.1003925](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003925)
39. Suárez-Díaz E, Anaya-Muñoz VH. History, objectivity, and the construction of molecular phylogenies. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2008;39(4):451-68. DOI: [10.1016/j.shpsc.2008.09.002](https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2008.09.002)
40. Williams AL, Jacobs SBR, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2013;506:97-101. DOI: [10.1038/nature12828](https://doi.org/10.1038/nature12828)
41. García-Deister V, López-Beltran C. País de gordos/país de muertos: Obesity, death and nation in biomedical and forensic genetics in Mexico. *Soc Stud Sci* 2015;45:797-815. DOI: [10.1177/0306312715608449](https://doi.org/10.1177/0306312715608449)