

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **140**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2004**

Artículo:

DNA Medio Siglo

I. Motivaciones

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

DNA Medio Siglo

I. Motivaciones

Emilio García-Procel*

El Comité de Asuntos Culturales de la Academia Nacional de Medicina les invita a disfrutar de esta Sesión Anual preparada con varios meses de antelación. El Comité está formado por los doctores: Luis Benítez Bribiesca, Fabio Salamanca, Adolfo Martínez Palomo, Enrique Cárdenas de la Peña, Manuel Quijano Narezo y un servidor; todos nosotros bajo la coordinación del doctor Roberto Kretschmer. El Comité se encarga de organizar un evento cultural al año y hasta ahora todos han tenido un carácter musical, generalmente aprovechando las efemérides. De esta manera se han presentado las sesiones dedicadas a Rossini, Mozart, Schubert, Bach y Wagner; ésta última desglosada en cuatro sesiones en las cuales el erudito musicólogo Sergio Vela analizó las óperas que conforman El Anillo del Nibelungo.

Decidimos escoger el descubrimiento del código genético por ser una de las más grandes aportaciones científicas del siglo XX y fue la descripción de la estructura, el DNA, hace medio siglo, su punto de partida. Así, mediante el conocimiento de las secuencias del ácido desoxirribonucleico, se han ido conociendo sobre las actividades y las funciones de la molécula de la herencia.

Nuestros problemas surgieron desde el primer momento con el título de la sesión: ¿emplearíamos las siglas inglesas DNA o el castellanizado ADN? Afortunadamente acudió en nuestra ayuda el maestro Ruy Pérez Tamayo quien nos indicó que las siglas en su idioma original están aceptadas por la Academia Española de la Lengua.

A lo largo de estos 50 años, el género humano ha empezado a sacar provecho de este lenguaje genético que se basa en una sencilla estructura fundamental, pero se expresa a través de una enorme complejidad funcional.

El problema actual consiste en conocer los mensajes de información dirigidos a las diferentes células. Sabemos que la molécula es una doble hélice que gira sobre su propio eje cada dos nanómetros y que su diámetro es también de dos nanómetros. La biología ha reconocido desde antaño la importancia de su organización y sus interrelaciones. La información que se requiere para estos menesteres necesita de un mensaje preciso y específico en la secuencia de sus símbolos.

Sus posibles aplicaciones a la fecha son múltiples y van desde aquellas que de manera natural surgieron en la medicina; como son la ingeniería genética, el diseño de medicamentos, la determinación del parentesco, la terapéutica, los trasplantes y las vacunaciones, por mencionar algunas. Las esperanzas médicas están orientadas a la posibilidad de predeterminar posibles enfermedades que puedan superarse con antelación.

También estos conocimientos se han utilizado en la botánica, la computación, el arte, la música, la tecnología, la sociología, etcétera. Ahora, aun los arqueólogos pueden determinar la relación de parentesco existente entre esqueletos mediante la determinación del DNA dentario. La imaginaria humana se ha despertado y su influencia se encuentra presente en los libros, las comedias, las pantallas cinematográficas o de televisión.

Es el DNA una de las dos moléculas que orientan, o con cautela señalo, solamente ayudan a organizar la vida. La otra molécula es el RNA y bien sabemos que sin la presencia de estos compuestos, por lo menos en este planeta, no existiría la vida. El descubrimiento de que la vida es en esencia información inscrita en el DNA ha estrechado también nuestra gran interrogante sobre el origen de la vida, para inquirirnos ahora sobre el posible origen de esta información.

El descubrimiento del DNA y sus consecuencias nos habla del incremento exponencial de nuestros conocimientos científicos y paradójicamente hemos visto nuestra deficiente incapacidad de contar con los conocimientos ético-filosóficos requeridos para aplicarlos. La ciencia actual debe necesariamente incluir estas preocupaciones como una herramienta más del análisis y el trabajo cotidiano. Esta carencia se hizo manifiesta, en los momentos iniciales del descubrimiento en donde, junto con las investigaciones y los hechos científicos se registraron situaciones de conflicto humano; tal es el caso frustrante de la doctora Rosalind Franklin o la franca desilusión del doctor Chargaff quien llegó a acusar a los científicos de urgir en la "biología sin contar con licencia". Los miembros del Comité de Asuntos Culturales de-seamos que ustedes disfruten de esta Sesión de la misma forma en que resultó altamente motivante su organización para todos nosotros.

*Secretario General de la Academia Nacional de Medicina de México.

II. Preámbulo histórico del DNA

Roberto Kretschmer*

La teatral espectacularidad de la estructura de hélice doble del DNA propuesta por Watson y Crick en 1953, modelo capaz de almacenar y —replicándose— de transmitir información genética, podría hacer pensar que llegó como Epifanía. Nada más falso. Sobre hombros de gigantes y siguiendo un largo camino que a veces parecería una Odisea, Watson y Crick pisaron terreno muy sólido cuando lo construyeron usando datos ajenos. Veamos.

El origen de las Especies de Darwin (1853) avivó la curiosidad por aclarar los mecanismos de la herencia, y dejó atrás al simpático homúnculo. Gregor Mendel, monje agustino —como Lutero— literalmente se tropieza con la herencia dominante y recesiva hibridizando chícharos en la hortaliza del Convento de Nuestra Señora en Brünn/Brno (Moravia) y lamentando que sus anhelados híbridos no resultaran definitivos. Al mismo tiempo el joven Friedrich Miescher (Figura 1) de la estirpe biomédica de los Miescher y de los His de Basilea va a Tübingen, a orillas del Neckar,



Figura 1. Friedrich Miescher y su laboratorio en Tübingen.

*Dr. Roberto R. Kretschmer S. FAAP, FAAAAI. Director de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D. F.

para hacer bioquímica, la nueva ciencia, la ciencia del futuro, con el famoso Felix Hoppe-Seyler. En el austero laboratorio (Figura 1) de la fortaleza (de hecho había sido la cocina del castillo), nunca antes rozada por la historia (excepto que en sus laderas languideciera por 40 años en sujeción el poeta Hölderlin), debe indagar lo que contienen los núcleos de las células. Miescher los extrae de los leucocitos de los apositos llenos de pus obtenidos de la Clínica Quirúrgica —aún no existían ni antisepsia ni antibióticos— y responde:

«..... este material viscoso no es ni proteína, ni azúcar, ni grasa (los pilares químicos de la materia viva) aunque tiene un poco de todos ellos, sobre todo proteína...», que denomina protamina. Rica en fosfato, la cree el almacén de fósforo en el cuerpo, y por tornarse amarilla con ácido nítrico, concluye que poseía xantinas, luego tan estudiadas por Emil Fischer. La bautizó nucleína. Cauto, como buen profesor alemán, Hoppe-Seyler procrastinó dos años, pero al fin cede, y el trabajo aparece en 1871. Esa nucleína devendrá en el DNA. Al final de su vida Miescher intuyó que la nucleína podría ser el substrato químico de la herencia. Lo publicado por Mendel en 1866 en las *Abhandlungen der Naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Brünn*, revista seguramente no leída por muchos (ahora diríamos que con un impacto bajísimo), tuvo que ser rehabilitado por De Vries, Correns y von Tschermack 30 años más adelante, para ya quedarse como leyes, y el mismo Mendel como el santo patrono secular de la genética moderna. Miescher por otra parte tendría un seguimiento más inmediato, gracias a Albrecht Kossel (Figura 2), otro alumno de Hoppe-Seyler, activo en Estrasburgo y Heidelberg y premio Nobel en 1910. Obsesivo, gran químico y pacifista, Kossel describe los cuatro ácidos nucleicos (adenina, guanina, citosina y timina) presentes en la nucleína, y pronostica la pentosa -azúcar luego confirmado por Hammersten. Pero la molécula integrada (i.e. ácido desoxirribonucleico =DNA) aún no la concibe. Descubre sin embargo lo que ahora es obvio: que la nucleína era lo mismo, no importa su origen (i.e. humanos, insectos, peces, vegetales, bacterias, etcétera) como son lo mismo todos los libros de una biblioteca!

La primera mitad del siglo XX, vena grandes avances en la bioquímica de la nucleína, sobresaliendo en ello, Febo Aarón Levene (Figura 3), quien estudiara con Pavlov y con el músico-químico Borodín en Rusia, y luego con el



Figura 2. Albrecht Kossel.

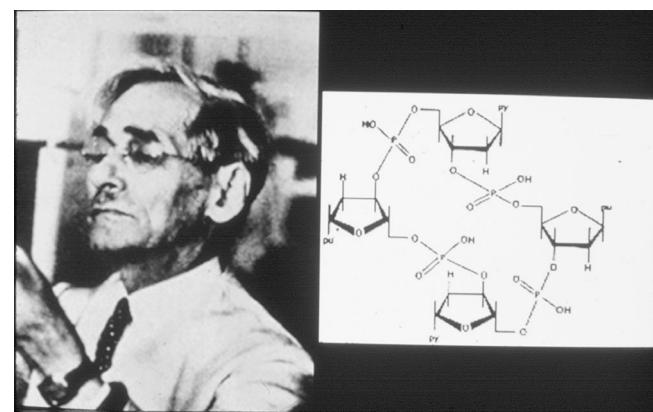


Figura 3. Febo Aarón Levene y el tetranucleótido.

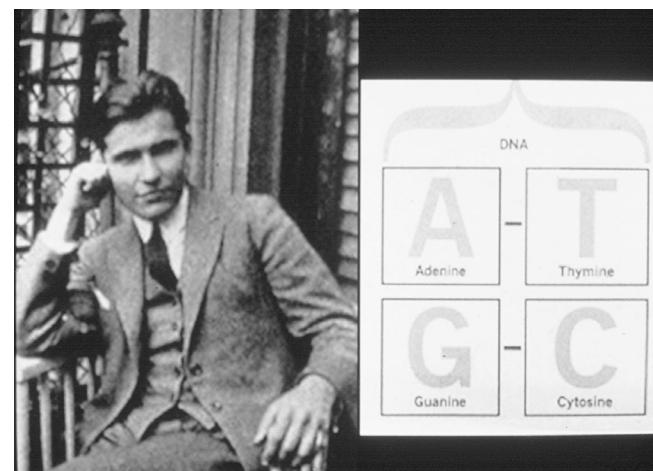


Figura 4. Erwin Chargaff.

ya citado Kossel, antes de emigrar a América. Él, y más tarde Todd, desmenuzan químicamente al DNA: enlaces, distancias interatómicas, ángulos planares, cargas, etcétera. Irónicamente, la molécula de DNA más lograda por estos químicos, resultó ser un *tetranucleótido*: cerrado, inmutableperfecto (Figura 3). Pero demasiado pequeño como para tener que ver algo con la herencia, que —se creería cada vez más— sólo podría recaer en moléculas mucho más grandes, como las proteínas. El pobre Febo cargaría porello con la culpa histórica de haber propuesto una molécula tan incuestionable (el tetranucleótido), que así se convierte en barrera, que no camino, en la búsqueda de la estereoquímica macromolecular del DNA. Los genes (o como se les llamaría entonces: gémulas, idiosomas, parigenes, bióforos, etc. segaran siendo una entelequia. En esta fase histórica del DNA, la última aportación de la Bioquímica (regresará eso si, casada con la Genética, ya como Biología Molecular) será la notable observación de Erwin Chargaff (Figura 4) de que en las células las concentraciones molares de adenina siempre son iguales a las de timina, y las de citosina iguales a las de guanina. Ésta, la llamada Regla de Chargaff fue la primera insinuación —que no certeza— de complementariedad, y le resultará

crucial a Watson y Crick al proponer la función codificadora del DNA. En los años cuarenta Caspersson revive el estudio del DNA al señalar que no se trataba de una molécula pequeña, sino de un polímero enorme y birrefringente. Más grande —pero aparentemente también menos complejo— que las proteínas. Ahora sabemos porqué: DNA = cuatro bases, fosfato y deoxirribosa, en tanto que proteínas: mezcla de 20 posibles aminoácidos y algunos agregados (azúcar, lípidos).

Todo esto ocurre mientras la genética se va insinuando en la literatura: los casos de inexorable alcoholismo en Zola, y la curiosa persistencia de buena dicción de un paria aristocrático en Dickens, como inescapables dictados de la herencia. Tristemente, la genética desciende también a los abismos humanos con las estupideces de Lysenko en la URSS, la criminal eugenia de los nazis y algún pecadillo americano en Ellis Island.

En los años veinte, Morgan (Premio Nobel en 1933) con sus modestas y libidinosas moscas (*Drosophila melanogaster*), de tan sólo cuatro cromosomas, demostrará que éstos sí albergan a los genes. Los cautos Avery, Macleod y

McCarty en los años cuarentas, y usando los aún más modestos neumococos, aclaran que los genes (y por ende los cromosomas) contienen DNA, y es el DNA —y no una proteína— el material de la transformación genética. Sorprendentemente el premio Nobel los esquia.

Aquí, hay que hacer un descanso en el camino, para referirnos a un evento extraordinario, casi milagroso en la historia de la ciencia. Una transferencia epistemológica inédita, que llevará directamente a la inteligente macromolécula que es el DNA. Algunos físicos teóricos ya galardonados con el Nobel, la *crème de la crème* de la Ciencia, mostraron en los años treintas y cuarentas un creciente interés por los fenómenos biológicos. Habiendo explicado ya la Materia y la Energía, aplican ahora la mecánica cuántica a la Vida. El origen parece haber sido la obscura conferencia "Luz y Vida" que dictara el gran físico danés Niels Bohr (Premio Nobel 1922) en 1932, y cuyo mensaje recoge Max Delbrück (Nobel con Luria en 1969) (Figura 5), un físico alemán quien al regresar a Berlín desarrolla un modelo cuántico de mutación genética en moscas. Se marcha a California, pero como las moscas de Morgan le parecen enormes, opta por formas de vida más simples y en cierta forma aún más libidinosas: las bacterias. Con Salvatore Luria (Figura 5) un físico italiano cercano a Fermi, el mercurial físico húngaro Szillard, y otros -forman el Grupo de los Fagos y confirman elegantemente lo propuesto por Avery: sólo el DNA de los fagos —i.e. virus que infectan bacterias— penetra en las bacterias y las muta. La proteína del fago se queda invariablemente afuera (q. e. d!).

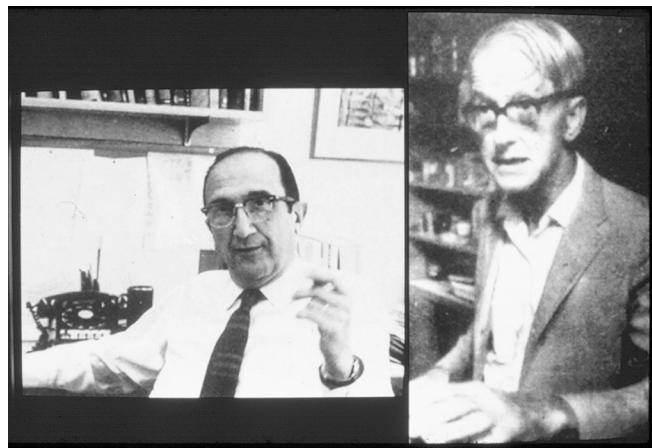


Figura 5. Max Delbrück y Salvatore Luria.

Erwin Schrödinger (Premio Nobel 1933) (Figura 6), físico austriaco, emigra a la católica Irlanda y en 1944 publica su notorio librito "What is Life?" (Figura 6), mientras en su casa en Dublín convive pacíficamente con su esposa en el primer piso y su amante en la planta baja "¡.....now..... that is life!"

.....! Humor aparte, este pequeño libro causó un gran —aunque controversial— impacto en los científicos de la época. Schrödinger señala que los genes podrían ser *cristales aperiódicos* en un cubo de 3 Å por lado y 1000 átomos por gene; que funcionaría como un código Morse binario, con instrucciones para la vida, y susceptible de sufrir mutaciones mínimas (i.e. cuánticas) y estables, menú de propuestas para la selección naturalel lenguaje de la evolución.

Ciertamente, a final de cuentas el DNA resultó ser un cristaloides aperiódico, un código mas bien terciario (i.e. codones, *vide infra*) a base de tres de cuatro símbolos (A, G, C, T, *vide ante*). ¡Como podemos ver, Schrödinger no nada más era hábil con las chicas! Más de un físico se hizo biólogo por sus ideas.

Sin embargo, lo más trascendental de esta notable transferencia epistemológica, lo fueron los difractores de rayos X. Max von Laue físico alemán (Premio Nobel 1914), demuestra en 1906 que en su paso por un cristal, los rayos X se desvían *sólo* por los caminos que les permiten los átomos de la molécula, y estudia así las propiedades de los rayos X. Los Bragg, físicos ingleses —y único caso de premio Nobel (1915) compartido por padre e hijo— hacen lo opuesto: ahora estudian la estructura de un cristal en base al patrón de difracción que provoca en los rayos X.

Final de la Segunda Guerra Mundial: Randall, inventor del radar y por ello héroe de la batalla de Inglaterra, usa su influencia para promover visionariamente la difracción de los rayos X pero ahora aplicada a moléculas de interés biológico, como se lo sugiriéra años antes John Bernal, el multifacético irlandés hispano-sefaradí: Proteínas (hemoglobina y mioglobina) en el Instituto Cavendish de Cambridge (Perutz, Kendall y Crick), y DNA en King's College de Londres (Rosalind Franklin y Wilkins). Incidentalmente casi todos ellos físicos, y todos —excepto Rosalind Franklin, por su muerte prematura (1958), y no por chauvinismo— recibirán un premio Nobel en 1962.

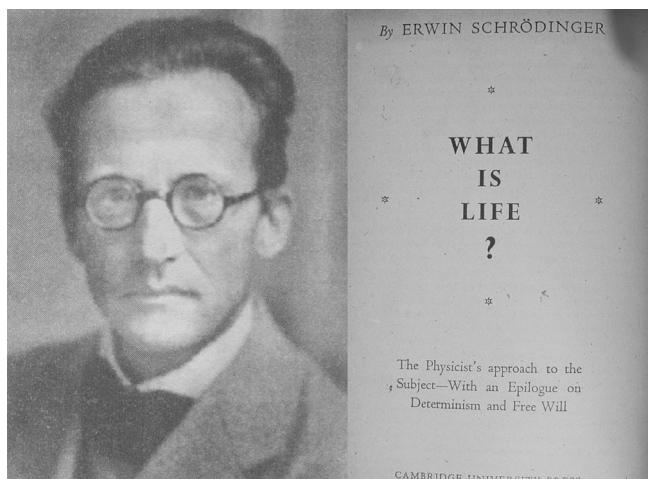


Figura 6. Erwin Schrödinger y su libro.

En California, Linus Pauling (Figura 7) -posiblemente el físico químico más notable del siglo XX crea la escuela americana de difracción de rayos X y describe las α -hélices, una estrategia estructural usada por muchas proteínas. Pero sobre todo, y esa es la personalísima aportación de Pauling, el juego —como un Tinkertoy® intelectual— de construir modelos moleculares tridimensionales plausibles, con estricto apego a las reglas que imponen los datos químicos y el patrón de difracción de los rayos X por la sustancia.



Figura 7. Linus Pauling

Con empujones de Szilard y Luria llega al Instituto Cavendish, desertor de Copenhague, el biólogo otrora ornitólogo, James Watson, un joven de 23 años un tanto impulsivo, desaliñado e irreverente, típico ejemplo de midwesteneramericano de cepa irlandesa. De la escuela de los fagos, inmediatamente hace "click" con el efusivo Crick, 12 años mayor que él y empiezan a jugar —como Pauling— a los modelos físico-químicos del DNA, cuando no están jugando tenis o remando en el río Cam. De paso generan una gran indignación institucional, enfática por parte de Lawrence Bragg y de Franklin. Ésta llegó a exigir

que se pusiera fin a esos juegos pedestres —que además no les correspondían temáticamente— hasta no tener datos más definitivos, y propios. En el austero instituto, se llegó inclusive a bautizar sarcásticamente el cuarto de Watson y Crick como "el WC de Cavendish". Sin datos propios y con "..... escasos conocimientos de química" (*ditto* Chargaff), este par de hiperactivos acomodan los componentes del DNA guiados por una lista de contundentes requisitos físicoquímicos establecidos previamente por otros investigadores (cuadro I). Los primeros modelos fallaron estrepitosamente. Uno, por crasa ignorancia de la química (usaron tautómeros equivocados). Otro, por intentar mono y trihélices antes de arribar en la DOBLE hélice, ésta basada evidentemente en la espléndida fotografía 51 de Rosalind Franklin, del DNA más hidratado, el tipo B, que llegó a sus manos en forma -todos lo sabemos- un tanto heterodoxa, por decirlo discretamente (Figura 8).

Lo que Watson y Crick ya sabían.....	
1.	DNA una "fibra" muy grande ($PM \sim 10^6 = Da, 300 \times 1$)
2.	Difracción rayos X
3.	hélice (3 (Pauling), 1 (Furberg) o 2 (Franklin)
4.	Regla de Chargaff (A= T, C = G)
5.	Puentes de hidrógeno, distancias interatómicas
6.	Tautómeros correctos
7.	Bases adentro, azúcar-fosfato afuera
8.	34 Å por vuelta
9.	Ángulo de la vuelta = 36°
10.	Radio = 10 Å
11.	Diez bases por vuelta (3.4 Å / base)

Cuadro I.

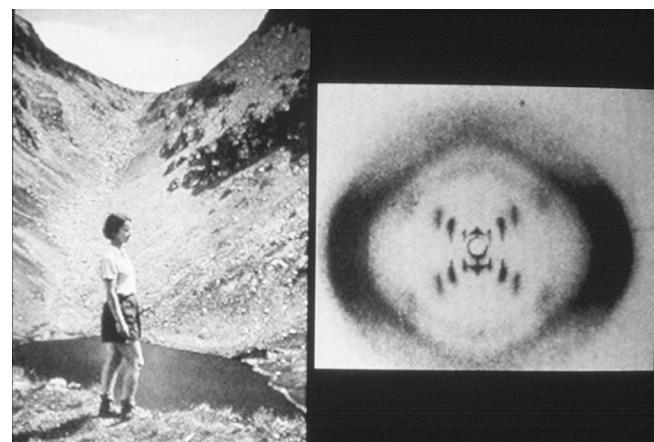


Figura 8. Rosalind Franklin y la foto 51, DNA tipo B

Para fortuna de Watson y Crick, el noruego Sven Furberg —que ya tenía un DNA monohélice plausible— abandona la carrera y se regresa a Oslo. Pauling por su parte, comete un error al construir laboriosamente una *triple hélice*, que no funcionó. Además el Departamento de Estado, en pleno macartismo, demora su viaje a Londres —por creerlo comunista— allá donde Franklin seguramente le hubiera mostrado de buena gana aquella foto de la forma B del DNA al gran señor de las hélices —y ya premio Nobel en 1954— antes que a ese par de locuaces advenedizos, que no hacían otra cosa sino discutir modelos interminablemente¡.....con datos ajenos! ¡Pero qué soberbia discusión debe haber sido aquella. Y dos cerebros trabajan mejor que uno!

De no haber sido por estos incidentes, la loca carrera -"..... *what mad pursuit*" (Crick)—de la doble hélice del DNA la hubiera ganado Pauling. ¿Lo habrán consolado con el Nobel de la Paz de 1962, año en que ya se dijo—

Watson, Crick y Wilkins reciben el premio Nobel en Fisiología o Medicina?

Bibliografía

1. Benítez-Bribiesca L. DNA. The secret of life? Arch Med Res 2003;34:355.
2. Chargaff E. Heracitian fire. New York: Rockefeller Univ Press; 1978.
3. Crick F. What mad pursuit. New York: Basic Books; 1988.
4. Dayson FJ. The sun, the genome and the Internet. Oxford, Univ. Press; 1999.
5. García Barreno P. 50 Años de ADN. La doble hélice. Madrid, España: Forum; 2003.
6. Judson HF. The eighth day of Creation. Cold Spring Harbor NY, USA: Cold Spring Harbor Press; 1996.
7. Magner LN. A history of life sciences. New York: M. Dekker; 1994.
8. Morange M. A history of molecular biology. Cambridge MA, USA: Harvard Univ. Press; 1998.
9. Murphy NW, O'Neill LAJ. What is Life? The next fifty years. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press; 1995.
10. Portugal FH, Cohen JS. A century of DNA. Cambridge, MA. USA: MIT Press; 1979.
11. Schrödinger E. What is Life? New York: Cambridge Univ. Press; 1944.
12. Watson JD. The double helix. New York: Simon and Schuster; 1968.
13. Watson JD. Passion for DNA. Cold Spring Harbor, NY, USA: CSBL Press; 2000.

III. Nature, 25 de abril de 1953

Fabio Salamanca-Gómez*

Para Harry Brailovsky, distinguidísimo biólogo descubridor de nuevos géneros, dileto amigo y compañero en las vicisitudes de la evaluación curricular

Éstos son los dos investigadores, Watson y Crick, 50 años atrás, en la célebre fotografía de Anthony Barrington Brown en el Laboratorio Cavendish (Figura 1). Crick señala el modelo de la doble hélice con una regla de cálculo, instrumento que por primera vez en 50 años no ha sido reconocido por ninguno de los estudiantes de nuevo ingreso este año a Cambridge.

Los dos jóvenes se muestran aquí con esa actitud atrevida, desinhibida, temeraria, casi insolente que les permitiera comenzar y culminar su hazaña.

Cuando en una amena y enriquecedora plática, con Roberto Kretschmer sobre esta sesión, él seleccionó para presentar en la Introducción la fotografía reciente de Watson y Crick, inmediatamente pensé en las tribulaciones del ahora célebre personaje Tertuliano Máximo Afonso, quien pretendía enseñar la historia de adelante para atrás en contraposición a la manera tradicional, y cuya trágica vida se narra en las páginas memorables del "Hombre

Duplicado" del laureado escritor José Saramago.

Esa frescura con la que Watson y Crick abordaron el problema, desprovista completamente de prejuicios, se parece mucho a la del brillante campeón mundial del juego-ciencia Robert Fisher en su ya legendario enfrentamiento con el reconocido, pero muy convencional Boris Spassky, en Reykjavick, en 1972.

La más célebre partida quizás es la número 21 de este enfrentamiento, la cual ha sido magistralmente analizada por el connotado campeón nacional Arturo Xicotencatl Rentería, quién nos acompaña en esta sesión. En el movimiento 27 (Figura 2), Fisher evita la captura de un peón, el de f2, que lo hubiera llevado posiblemente a la derrota. Unos pocos lances después la imprecisión de Spassky le permite la creación de un peón libre que lo lleva gloriosamente a la victoria. "El peón libre es un criminal" afirma el letón Nimzovitch.

El célebre trabajo titulado "Molecular structure of nucleic

*Académico Titular, Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Apartado Postal 12-951, 03020 México, D.F.

"acids" apareció publicado en la revista Nature,¹ el 25 de abril de 1953. Tiene sólo una página de extensión y el párrafo de su inicio es memorable:

"Deseamos sugerir una estructura para el DNA, la cual tiene nuevos hallazgos, que son de considerable interés biológico". Son solamente los dos autores los que firman el trabajo y su orden de aparición se determinó al azar: por un simple y elemental voladillo! En la actualidad, cuántos conflictos pungentes e irreconciliables surgen al establecer la lista y el orden de los autores en un trabajo científico. Este enfrentamiento se favorece porque los Comités de Evaluación tienen en cuenta para valorar a un científico si es primer autor, coautor o autor correspondiente.

Por otra parte, la autoría ha sufrido una transformación radical en estas cinco décadas. El número de trabajos con 20 o más autores es cada vez creciente, particularmente en aquellos que tienen que ver con la secuenciación de

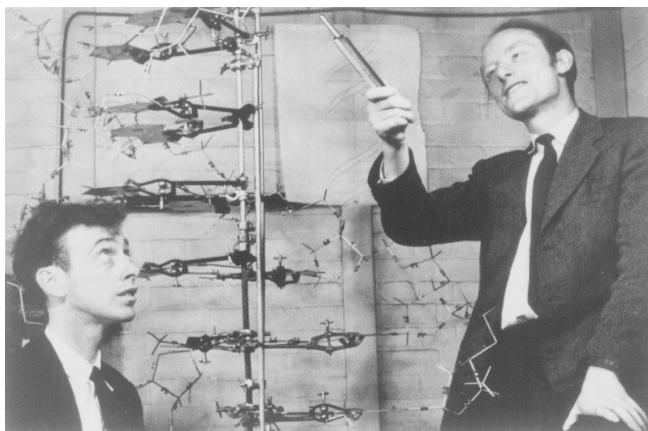


Figura 1. James D. Watson y Francis Crick con el modelo de la molécula del DNA que desarrollaron en 1953. (Reproducidas con permiso de la revista Nature).

genes, y la situación es previsiblemente similar en la proteómica y en la nanotecnología, por lo que resulta cada vez más difícil establecer cuál fue la verdadera y real participación en el diseño y la realización del trabajo de cada uno de los investigadores. Ha ocurrido en este lapso una genuina y verdadera "masificación" de la autoría por lo que en el futuro cercano crecerá el número de artículos de autoría multi-institucional, multicéntrica, de Grupos o de Consorcios. Cabe preguntarse si en unos cuantos años la autoría unipersonal, mono u oligopersonal, está condenada a desaparecer.

Por otra parte, el artículo de Watson y Crick cuenta con sólo seis referencias bibliográficas. Ese es otro drástico y definitivo cambio: en la actualidad, por el deseo deliberado e irrefrenable de incrementar las citas y por la enorme facilidad para obtenerlas en la internet, el número de referencias en cada artículo científico también se ha incrementado en forma considerable. No sólo muchas referencias no son

pertinentes sino, lamentablemente, como ha sido demostrado en fechas recientes, ni siquiera son leídas.²

En el futuro con el incremento de la autoría grupal y de Consorcios serán obsoletos los actuales criterios de evaluación científica. Sería insólito que alguien propusiera, por ejemplo, en el caso de la secuenciación de los genes, un punto curricular por cada base secuenciada pero restara puntos por cada error que se descubriera en la secuenciación.³

La comunidad científica debe buscar nuevos y mejores métodos para evaluar esta importante actividad intelectual que al paso de los años y en los albores de la presente centuria, ha diluido y difuminado la contribución estrictamente personal y se ha convertido en una masiva actividad grupal.

Otro aspecto no menos interesante es que la única fecha que aparece en el artículo es la de su aceptación el día 2 de abril. Probablemente por pudor el editor no se atrevió a consignar la fecha de recepción, porque en realidad entre una y otra sólo debieron transcurrir unas cuantas horas. Por supuesto, no se llegó al extremo de demorar la edición del número como ocurrió en el caso de Gusella y colaboradores,⁴ cuyo importante trabajo sobre los mecanismos etiopatogénicos en la enfermedad de Huntington, hizo que se demorara la edición, y en menos de ocho días se incluyó como último artículo en el número correspondiente.

Mucho menos fue el caso del artículo de Thonias Hales,⁵ enviado hace cuatro años, que contiene la prueba que confirma la conjectura de Kepler, propuesta hace 400 años, sobre el modo más eficiente de acomodar esferas, que curiosamente ha sido solucionado en forma empírica desde hace centurias por los tradicionales vendedores de naranjas que las colocan en forma piramidal en los mercados, y que todavía se encuentra en el proceso de revisión.

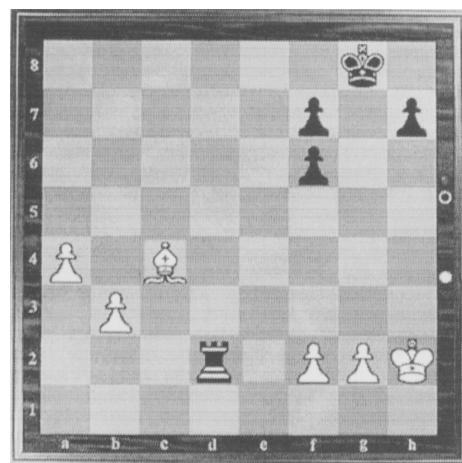


Figura 2. Posición en el movimiento 27 de la partida número 21 del enfrentamiento, por el campeonato mundial entre Boris Spassky, el campeón, con las piezas blancas, y Robert Fisher, el retador, en Reykjavick, Islandia, en 1972.

En el preludio de la celebración de los 50 años la revista Nature publicó un suplemento⁶ en cuya portada se destaca la hermosa simetría de la doble hélice del DNA. Sólo hasta la celebración del cuadragésimo aniversario Crick mencionó explícitamente que ese bellísimo trazo se debía a las cualidades artísticas de su mujer María Odile Crick. No es infrecuente que en el campo de la genética muchos de los logros obtenidos por nuestras colegas del sexo femenino no hayan recibido el reconocimiento que merecen.

Por su perfecta simetría y por su configuración en espiral la doble hélice se convirtió en un ícono emblemático para la ciencia y para el arte. Para celebrar el acontecimiento el Reino Unido ha acuñado una moneda de colección de dos libras esterlinas (Figura 3).

El trabajo original de Watson y Crick se acompañó de dos artículos, uno de Wilkins y colaboradores⁷ y el otro de Franklin y su estudiante Gosling.⁸ Este último contiene la célebre fotografía de la difracción de Rayos X del DNA en su forma hidratada que claramente revelaba el patrón de una estructura helicoidal (Figura 4). Esta fotografía fue la que Wilkins mostró a Watson y Crick, sin que Rosalin Franklin se enterara. Watson⁹ ha reconocido en la "Doble hélice", libro que ha sido uno de los pocos grandes éxitos de divulgación científica, que si Pauling hubiera tenido acceso a los datos generados por Rosalin Franklin les hubiera ganado la carrera a pesar de encontrar el modelo verdadero del DNA.

Constituye una gran paradoja y una enorme injusticia que Rosalin Franklin, quien falleció en 1958 a los 37 años de edad por un cáncer de ovario, no hubiera alcanzado a recibir el Premio Nobel en Medicina que fue otorgado a Crick, a Watson y a Wilkins en 1962, junto con Perutz y Kendrew en Química y John Steinbeck en literatura.

Por insistencia de Crick el famoso trabajo se cerró con este párrafo memorable: "No se nos escapa que el apareamiento específico que hemos postulado inmediatamente sugiere un posible mecanismo para copiar (duplicar) el material genético".

El reto de encontrar el tipo de replicación del material genético fue resuelto elegantemente cinco años más tarde por Meselson y Stahl¹⁰ con el experimento que por antonomasia ha sido catalogado como *el más hermoso en la biología*. Precisamente Holmes¹¹ ha publicado recientemente un espléndido libro que lleva este título.

Meselson y Stahl recurrieron a replicar las bacterias de *Escherichia coli* en un medio con Nitrógeno pesado, Nitrógeno 15 y posteriormente las hicieron crecer en Nitrógeno 14. Utilizando gradientes de sedimentación en cloruro de cesio pudieron demostrar que la replicación es semicon-servativa o semiconservadora, es decir, una cadena antigua u original (pesada) se une a una cadena nueva (ligera).

El otro reto por desentrañar consistía en descifrar el código genético. Esta formidable tarea era similar a la que llevó a cabo Champollion descifrando la piedra de Rosetta.

Para dar con la clave de este código la palabra fundamental fue *Ptolomeo*. Nirenberg y colaboradores¹² siguieron una estrategia muy inteligente: en un sistema *in vitro* colocaron un mRNA constituido sólo por Uracilos, la base nitrogenada exclusiva del RNA y encontraron que el oligo péptido formado sólo contenía Fenilalanina, por lo que la primera triplete (codón) descubierta fue UUU que significaba Fenilalanina.

Con diferentes proporciones en las combinaciones de las bases descifraron todo el código genético. Este código es universal y de manera similar al lenguaje escrito tiene señales de inicio y de terminación de la síntesis de un polipéptido.

Además, se estableció que existe más de una clave (tripleta) para la mayoría de los aminoácidos por lo que se dice que el código genético es degenerado, lo cual significa que, como en un lenguaje criptico, una palabra tiene más de una clave, y no implica que el código esté mal hecho.

El desciframiento del código genético permitió entender el mecanismo de la mutación y cómo el cambio de una base nitrogenada por otra, implicaba la sustitución de un aminoácido por otro, con lo cual se logró explicar lo que había sido demostrado por Pauling y colaboradores¹³ como el primer ejemplo de una enfermedad molecular.

Años más tarde para explicar la regulación genética Jacob y Monod¹⁴ proponen el modelo del operón y Cleaver¹⁵ encuentra el primer ejemplo de una enfermedad en el humano ocasionada por fallas en los mecanismos de reparación del daño producido en el ADN por los agentes mutagénicos. Este hallazgo hizo reflexionar a Crick¹⁶ sobre el hecho de que en el desarrollo del modelo del DNA no



Figura 3. Moneda acuñada por el Reino Unido en conmemoración del hallazgo del modelo de la doble hélice.

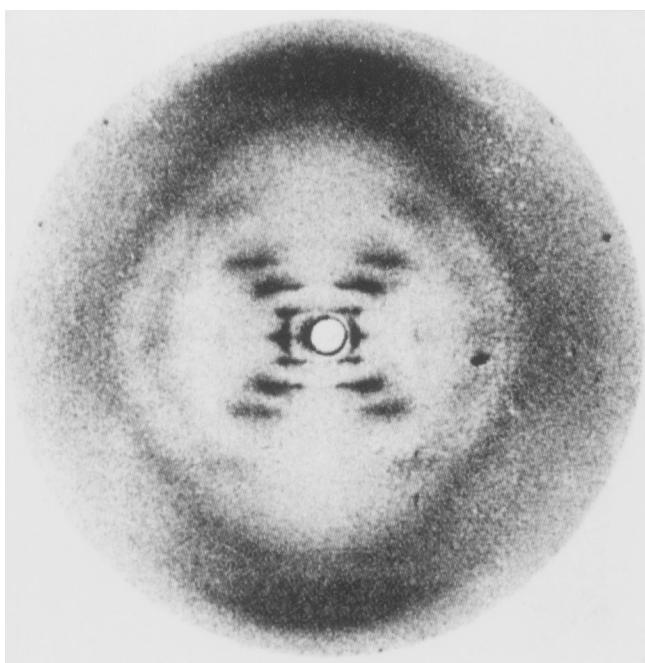


Figura 4. Estructura B de la fibra del DNA, mediante la técnica de difracción de rayos X, desarrollada por Rosalind Franklin (Reproducida con permiso de la revista Nature).

habían tenido en cuenta para nada los mecanismos de reparación y proponía que siendo un mecanismo tan especial debiera haber muchas maneras de llevarlo a cabo.

¿Cuál fue la repercusión inmediata de la publicación del trabajo seminal de Watson y Crick? Sorprendentemente muy poca en los años siguientes a su publicación. Olby¹⁷ muestra cómo en los años de 1953 a 1959 sólo cerca de la cuarta parte de los trabajos que versaban sobre el DNA mencionaban la doble hélice, y para 1960 menos de la vigésima parte (Figura 5). Sin embargo las citas se

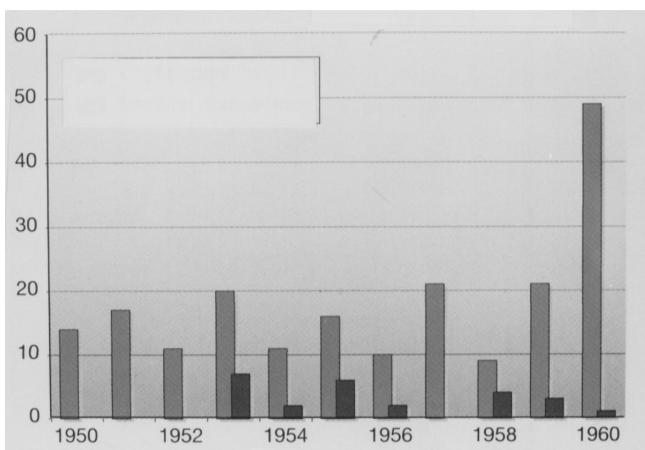


Figura 5. Artículos publicados en la revista Nature que tratan sobre el DNA y el número de referencias (barras pequeñas) sobre la doble hélice, durante el decenio 1950-1960 (Reproducido con permiso de la revista Nature).

incremetaron después de que se estableció el código genético y cuando los autores recibieron el premio Nobel, y más todavía con el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano y, por supuesto, con la celebración del medio siglo.¹⁸

Es interesante observar cómo los diferentes investigadores conciben en un dibujo esta celebración del jubileo.¹⁹ Watson al dibujar la doble hélice hace énfasis en el apareamiento de las bases; Meselson traza un gran interrogante en medio de las cadenas que se replican; Collins, el actual director del Proyecto del Genoma Humano, hace énfasis en la familia al dibujar a los padres y a los hijos; Jeffreys, el descubridor de los polimorfismos que hicieron posible la identificación de los individuos mediante las "huellas digitales" del DNA, hace énfasis en los valores de la libertad y la justicia y Gilbert, cuyos trabajos fueron fundamentales para lograr la secuenciación del DNA, traza un gran interrogante probablemente apuntando al futuro.

Qué fue después de nuestros dos célebres personajes? Watson se convirtió en un notable administrador y durante muchos años fue el Director de Cold Spring Harbor, reconocido centro de investigación biomédica que realiza anualmente valiosos simposios internacionales, y fue en los últimos años el primer director del Proyecto del Genoma Humano.

Además del exitoso libro sobre la historia de la doble hélice, escribió textos fundamentales como "Molecular Biology of the Gene"; "Molecular Biology of the Cell", una de cuyas ediciones muestra en la contraportada a los autores del texto, Watson al final con sombrero, atravesando la calle a la manera del célebre cuarteto de Liverpool; un libro "Chicas, genes y Gamow" que es sólo un anecdotario



Figura 6. Ilustración del artículo de Crick sobre la conciencia, realizada por Odile Crick. La figura es una analogía de cómo una imagen estática sugiere movimiento. Nótense las pequeñas iniciales del nombre de la esposa de Crick. (Reproducido con permiso de la revista Nature Neuroscience).

superficial e intrascendente; pero se recupera ampliamente con su más reciente obra "DNA. El secreto de la vida".

Crick, por su parte, poseedor de una mente brillante, siguió haciendo importantes contribuciones a la ciencia: anticipó la existencia del RNA mensajero (mRNA), la del RNA de transferencia (tRNA), y por lo mismo, la manera como debía traducirse el código genético, postuló el "dogma de la biología molecular", y en los últimos años se ha dedicado a enfrentar un nuevo reto en la neurobiología: escudriñar nuestra conciencia y profundizar en lo que nos hace verdaderamente humanos.

Para conmemorar el medio siglo de la doble hélice escribe un artículo,²⁰ del que es el primer autor, en la revista Nature Neuroscience, y en el cual para seguir siendo fiel a su costumbre formula nuevas hipótesis, y la manera de comprobarlas, sobre el entramado armónico de la conciencia. Constituye una gratísima sorpresa que la ilustración de este artículo (Figura 6) se deba también a las habilidades artísticas de Odile Crick, la esposa de Crick. La figura ilustra bellamente cómo una imagen estática sugiere movimiento y al pie de la misma, la artista ha colocado muy modestamente las iniciales de su nombre, aunque ahora sí, alcanza un explícito reconocimiento en la sección de agradecimientos del artículo.

Olby¹⁷ recoge en los prolegómenos de la celebración de la media centuria cómo Ritchie Calder, un periodista del News Chronicle, daba cuenta el 15 de mayo de 1953, del hallazgo de Watson y Cricky afirmaba "Este logro mantendrá ocupados a los científicos por los próximos 50 años". Es seguro que los desarrollos que se vislumbran reclamarán la atención de la comunidad científica durante toda la presente centuria.

Sólo unas cuantas semanas después de la publicación del célebre artículo que nos ocupa, Edmund Hillary, quien ahora ostenta el título de Sir, y su sherpa Tenzing Norgay, alcanzaban la cumbre más elevada que hay sobre la tierra. Tal como este ascenso pionero, el hito de la inteligencia del

hallazgo de la doble hélice permitió descubrir nuevos e insospechados horizontes en los que sobresalen como promontorios destacados la biotecnología y el Proyecto del Genoma Humano. De estos desarrollos y de sus múltiples y trascendentales implicaciones éticas, legales y sociales nos hablarán nuestros distinguidos colegas a continuación.

Referencias

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. Nature 1953;171: 737-738.
2. Ball P. Paper trail reveals references go unread by citing authors. Nature 2002;420:594.
3. Salamanca-Buentello F, Salamanca-Gómez F. The double helix, and scientific evaluation (enviado).
4. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington disease chromosome. Cell 1993;72:971-983.
5. Hales T. Ann Math (In review).
6. Nature (Suplemento especial). The double helix. 50 years, Nature 2003;421:395-453.
7. Wilkins MU, Stokes AR, Wilson HR. Molecular structure of deoxy pentose nucleic acids. Nature 1953;171:738-740.
8. Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. Nature 1953;171:740-741.
9. Watson JD. The double helix: a personal account of the discovery of the structure of DNA New York: Atheneum; 1968.
10. Meselson M, Stahl FW. The replication of DNA in *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA 1958;44:671-682.
11. Holmes FL. Meselson, Stahl, and the replication of DNA: a history of "The most beautiful experiment in biology". Boston, MA. USA: Harvard Univ. Press; 2003.
12. Nirenberg W, Matthaei JH. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polynucleotides. Proc Natl Acad Sci USA 1961;47:1558-1602.
13. Pauling L, Imo HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. Science 1949;110:543-546.
14. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J Mol Biol 1961;3:318-324.
15. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. Nature 1968;218:652-656.
16. Crick F. The double helix: a personal view. Nature 1974;248:766-769.
17. Olby R. Quiet debut for the double helix. Nature 2003;421:402-405.
18. Strasser BJ. Who cares about the double helix? Nature 2003;422:803-804.
19. Sherwood P. DNA from Alberts to Zinder. Nature 2003;422:806-807.
20. Crick F, Koch C. A framework for consciousness. Nature Neurosci 2003;6:119-126.

IV. La antropología a 50 años del descubrimiento de la estructura helicoidal del DNA

Carlos Viesca-T.*

Hace 50 años, eufórico por lo que para él—y después para toda la humanidad—significaba el descubrimiento de que la estructura helicoidal del modelo propuesto por él y

James Watson para el DNA, Francis Crick decía a sus amigos reunidos en un pub, *The Eagle*, cercano al laboratorio en el que trabajaban, que su hallazgo les

*Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina Facultad de Medicina, UNAM. SIN, Nivel III.

proporcionaba ni más ni menos que "el secreto de la vida".¹ Y tenía razón. En los años consecutivos se iría dilucidando el sentido de esa aparente fanfarronada para convertirla en el ábrete sésamo de la ciencia biológica.

En efecto, es a partir de la definición de la estructura del DNA como una doble hélice en la que están dispuestos los pares de bases que constituyen el material genético de todo ser vivo, que comienza una nueva etapa en la historia de la ciencia. Sus implicaciones para la antropología son el tema del presente trabajo.

De la antropología a la biología.

¿Un nuevo reduccionismo?

De algún tiempo atrás se sabía que el DNA era el componente propio de los cromosomas. También se venía planteando la existencia, confirmada más tarde, de que los cromosomas podían dividirse en unidades funcionales que se relacionan con funciones o estructuras específicas a las que se denominó genes. Era, pues, lógico pensar que, conociendo la estructura del DNA, se podría estudiar la herencia con mucho mayor detalle y más precisión. Sin embargo, las expectativas quedaron cortas. Pasando de la ontogenia a la filogenia, es decir, de la constitución hereditaria de un individuo a las posibilidades de herencia en la especie, el registro de los genes y su expresión abrieron la perspectiva de conocer los parentescos existentes entre diversos seres humanos, pero también la de establecer relaciones del mismo tipo entre razas y grupos. Evidentemente el estudio del DNA contenido en y constitutivo del material genético de los seres humanos marcaba un nuevo rumbo para las ciencias del hombre. En lo sucesivo, las bases científicas de la antropología estarían fundadas en desarrollos de la biología molecular y, en sus puntos más cruciales, estarían dados por lecturas posibles del DNA.

Aún más, a poco de descubierta la estructura del DNA y confirmado su papel en la composición del material genético de todos los seres vivos, se comenzó a investigar en términos de biología molecular secuencias de amino-ácidos específicos ubicados en algunos de los genes, así como las de proteínas funcionalmente importantes y con estructuras relativamente sencillas y, por lo tanto, accesibles. La hipótesis central, era que los cambios, producto del proceso de evolución, se manifiestan a nivel de los genes y se pueden estudiar a través de las proteínas, de modo que el índice de separación de dos especies es directamente proporcional al número de aminoácidos diferentes que tiene una de éstas. De tal manera, cromosomas y genes se van diluyendo para dar paso al concepto de secuencias de aminoácidos y las semejanzas van privando en relación con las diferencias, dado que son numéricamente mucho más.

El fin del creacionismo

El estar seguros de que existe un substrato químico de la herencia que es el DNA, el que sea éste el componente de los genes y de la mal llamada "basura genética", (ni más ni menos que un porcentaje no lejano de 80% de nuestro genoma, que al fin y al cabo cuenta la historia de la especie y la deja inscrita en cada una de nuestras células), el que en fragmentos de ese genoma se puedan reconocer otros fragmentos y, a veces, hasta genomas prácticamente íntegros de otras especies que han convivido estrechamente con nuestros antepasados por tiempos inmensamente largos, ha dejado claramente asentadas las huellas del proceso evolutivo de la especie humana. Las consecuencias teóricas de esto se reducen a un punto central: la creación renovada de diferentes grupos de seres vivos no resiste la evidencia biológica y las largas series de argumentos que se han aducido para afirmar que el hombre fue creado en un estado de perfección y ha involucionado—consecuencia del pecado o de la mera desgracia—hasta llegar a nuestra imperfección actual, no pudiendo ya ser tomadas en cuenta seriamente.² La evidencia del DNA marca una línea evolutiva que si bien tiene un gran número de ramales, marca sin lugar a dudas un origen único.

La evolución de la humanidad: de la paleontología a la genética

Una de las grandes ramas de la antropología es la antropología física, la cual se ha encargado desde la segunda mitad del siglo XIX de buscar restos humanos prehistóricos y de establecer sus relaciones con el hombre moderno, ese que se ha autodenominado *Homo sapiens sapiens*, por si un solo *sapiens* fuera poco. Pero también dicha disciplina había tenido que zanjar una abrupta cuestión al tomar partido por la inclusión del hombre en la naturaleza, dejando de lado la hipótesis jamás probada de un origen, no digamos sobrenatural, pero sí, por lo menos, separado del de todos los demás integrantes de este cosmos; como quiera que sea, este ser creado por Dios en el sexto día de su empresa, de acuerdo al relato bíblico, había idopaulatinamente dejando de ser la criatura distinguida con la imagen y semejanza de su creador, para resignarse a ser parte del orden natural. No en balde ya Darwin había completado la labor emprendida por Copérnico tres siglos antes, al desplazar a la tierra del centro del universo, cuando, como corolario de su visión general sobre la selección natural y la evolución de las especies tuvo que definir sus opiniones sobre la proveniencia de los humanos y afirmar que venían de otras especies, más viejas que ellos pero no menos naturales, que se habían ido modificando en el curso

de un largo tiempo. Tan largo que había sido inconcebible hasta que se inició el cálculo científico de cuánto tiempo había "vivido" la tierra y se pudo hablar de épocas geológicas y de la inserción de los seres vivos —humanos incluidos— en ellas y ya no de un discurso genealógico que fijaba en unos cuatro mil años el devenir de la humanidad.³ Ya antes de los grandes textos, como el propio *Sistema Natura* de Linneo o *Man's Place in Nature* de Thomas Huxley, publicados de 1735 a 1766, el primero, y en 1863 el otro, que se preocuparon por establecer el lugar del hombre en la naturaleza e iniciar con ello la naturalización de la naciente antropología, otros autores habían dado cuenta de la semejanza del hombre con otras especies animales. Así, Belson en 1555 había ya señalado la similitud entre ciertos huesos humanos y los correspondientes de las aves, y siglo y medio más tarde, en 1699, Tyson anotó 48 caracteres que eran compartidos por el hombre y los chimpancés y que alejaban a ambos primates de los monos.⁴

Sin embargo, esta pertenencia del hombre a la naturaleza fue enmarcada en una división entre los aspectos funcionales característicos de los seres humanos, cuyo estudio metodológicamente correspondía al campo de la fisiología, entendida como biología humana, y aquellos rasgos físicos con los que la antropología construyó su propio método para definir razas humanas, variables grupales e individuales y explorar una posible genealogía a partir de la recuperación de restos óseos. Este método fue paleontológico. Evidentemente dio frutos, puesto que se pudieron establecer series que, con huecos, van hasta el procónsul africano y los australopitecos y pudieron proponer fechas, de acuerdo con las cuales estos últimos habrían aparecido hace unos 3.5 millones de años y los primeros hace unos 20.⁵

Otro de los puntos clave ha sido el del momento de separación del hombre y los grandes póngidos, una vez que se determinó que la relación entre ellos no era de descendencia sino de colateralidad. En este sentido la citogenética ha permitido la demostración de afinidades muy importantes entre la especie humana y los otros grandes antropoides, mientras que todos ellos difieren en mayor medida de los otros miembros de la superfamilia que filogenéticamente se ha catalogado como hominoidea.⁶

Se ha reconocido, por ejemplo, que una diferencia que ha sido considerada como fundamental entre los humanos y los chimpancés y los gorilas, que es la dotación de 46 cromosomas en los primeros por 48 de las otras dos especies, se debe a la fusión de los cromosomas 12 y 13 del chimpancé y 11 y 12 del gorila y el orangután resultante en nuestro cromosoma 2 de gran tamaño.⁷

Posteriores trabajos, como los de Jauch y cols. Publicados en 1992, han destacado las homologías entre los cromosomas humanos y los del chimpancé, el gorila, el orangután y los gibones, marcando las crecientes diferencias

que se aprecian entre ellos, existiendo gran similitud en los cuatro primeros y divergencias notables con estos últimos.⁸

En estudios realizados a principios de los años setenta, Marie Claire King y Allan Wilson comenzaron a combinar métodos de estudio de DNA, particularmente la de "hibridación del DNA", y establecieron que las diferencias probables del genoma humano y el del chimpancé no irían más allá de 1%.⁹

Sin embargo, estos abordajes desde la biología molecular ya tenían para entonces una historia, no muy larga, pero abundante en hechos de interés. En efecto, desde inicios de la década de los sesenta Linus Pauling y Emile Zuckerkandl habían emprendido el estudio de algunas proteínas comparando las secuencias de sus aminoácidos en diferentes especies, definiendo que entre más próximas eran éstas en la cadena evolutiva más similares serían las secuencias correspondientes. Entre las proteínas que eligieron para su estudio a causa de sus accesibles dimensiones se cuenta la hemoglobina. Los hallazgos no dejaron de ser sorprendentes: analizando una de sus cadenas proteicas con una longitud total de 141 aminoácidos, encontraron que sólo uno de ellos era diferente entre la hemoglobina humana y la del chimpancé y 18 entre la primera y la del caballo.¹⁰

No deben olvidarse las dificultades técnicas a las que se enfrentaban estos pioneros para secuenciar proteínas, de modo que no extraña en nada el que se hayan buscado otras alternativas, como lo son los estudios inmunológicos, particularmente las reacciones ante proteínas extrañas.¹¹

En este sentido son los trabajos de Allan Wilson y de Vince Sarich los más estimulantes. Estudiando la albúmina exponiéndola a reacciones anticuerpo antialbúmina humana, determinaron que la relación entre una especie y otra era de 95% entre gorilas y chimpancés y los seres humanos, de 85% para los orangutanes, 82% para los gibones, 60% para el mono araña, 35% para el lemur y 25% para el perro.¹²

La separación evolutiva entre el hombre y el perro, "su mejor amigo", es de 75% y, por lo tanto, de muchos millones de años. Pero la fecha que interesaba a nuestros autores no era esa, sino la de la separación de los humanos del tronco común de los póngidos y para ello tomaron como medida de referencia una cifra de 30 millones de años, que era la que daban los estudios de los fósiles para la separación de los monos del viejo y del nuevo mundo. Haciendo coincidir en esta cifra la evolución paleontológica y la evolución molecular, comenzaron la búsqueda y concluyeron que el momento de separación entre la especie humana y los grandes monos había ocurrido hace unos cinco millones de años. Esto sucedió en 1967. La afirmación provocó un escándalo inmediato entre antropólogos y paleontólogos, quienes habían hecho un estimado de unos 25 millones de años y declararon no confiable al método genético recién ensayado. No obstante, el tiempo y las nuevas técnicas han dado la razón, hasta ahora, a Wilson y Sarich.¹³

Como resultado tenemos que aceptar que nuestra cercanía con los grandes monos es mucho mayor de lo que

se había sostenido y que nuestro parentesco es más cercano, tomando como índice de cercanía el tiempo transcurrido desde el momento en que, a causa de mutaciones, nuestras especies se separaron. Es así que el chimpancé resulta más cercano a los humanos, con una diferencia de sólo 1%, que de los gorilas, de los que le separa 3 %. La consideración de estos datos obliga a reflexionar acerca del desfase existente entre una evolución genética de escasa cuantía y otra, anatómica y conductual, con marcadas diferencias y mucho más rápida. Svante Pääbo, un eminente científico sueco que trabajó en la Universidad de Munich y había realizado interesantísimos estudios sobre DNA antiguos, entre los que se incluían los procedentes de momias egipcias y hasta de los restos de hombres de Neanderthal—acerca de lo cual hablaré posteriormente—, tomó el reto en sus manos y enfocó su atención a dilucidar el origen de estas tan significativas diferencias. Hace poco más de dos años, en 2002, Pääbo y su equipo de trabajo localizaron un gen al que denominaron FOXP2 el cual está relacionado con el lenguaje y ha sido apodado en los medios de comunicación masiva como "el gen de la gramática". Lo extraordinario es que de sus 715 aminoácidos sólo dos difieren de los del gorila y el chimpancé y en todos los demás mamíferos estudiados son idénticos.¹⁴

Por otra parte, las mutaciones en este gen coinciden con alteraciones del lenguaje. En fin, lo que se aprecia es que la configuración del gen, sus dos aminoácidos diferentes, son de nuevo cuño y señalan una vía de separación entre la especie humana y sus más cercanos parientes. Gran diferencia, el lenguaje articulado con todas sus sofisticaciones, para una mínima diferencia genética, dos de 715 aminoácidos, hacen pensar que la gran separación que existe actualmente entre humanos y antropoides, corresponde, como expresa James Watson, más a genes que se expresan en función de algún mecanismo aún no precisado, que en diferencias en la estructura genética o en el genoma, "los humanos —dice— somos simplemente grandes monos con unos pocos interruptores (switches) genéticos únicos y especiales".¹⁵

Al respecto puede añadirse que otros experimentos de Pääbo acerca de la expresión de genes en los leucocitos, el hígado y el cerebro, han mostrado gran similitud en los dos primeros, mientras que el cerebro humano se denota muy diferente a los del chimpancé y el macaco, a pesar de que las diferencias en los genes involucrados no son mayores.

El camino hacia el homo sapiens y el enigma del hombre de Neanderthal

Hasta este momento he reseñado el impacto que han tenido los estudios sobre el DNA en la comprensión del proceso evolutivo que llevado a la humanidad a separarse de los otros primates. Resta por considerar cuáles han sido los hitos de su evolución como tal hasta desembocar en el *Homo sapiens*.

Los últimos años del siglo XIX fueron tiempos clave en el descubrimiento de restos humanos, de huesos, que permitieron esbozar una historia de la especie en términos paleontológicos. El entusiasmo desencadenado por el hallazgo del *pithecanthropus erectus* por Dubois en 1890 inició una marea de exploraciones coronadas muchas de ellas con hallazgos importantes.¹⁶

Al fin de cuentas, una serie de hombres primitivos se fue eslabonando en un intento de establecer una cadena en la que no faltara el eslabón perdido tan preciado como desconocido para los darwinistas de las primeras generaciones. El hallazgo del primer australopiteco por Raymond Dart en 1924 y de otros más por Luis Leakey después de la Segunda Guerra Mundial llevaron a tres millones de años atrás la presencia de prehumanos en África. Por otra parte, el descubrimiento en 1876 de los primeros restos del hombre de Neanderthal, dieron las primeras bases para pensar en una evolución lineal que condujera hasta nosotros, y más tarde hicieron suponer que había un ancestro directo del hombre de Cro Magnon y, por lo tanto, del hombre moderno.¹⁷

Después fueron apareciendo evidencias de que había habido un periodo de coexistencia entre neanderthales y hombres de Cro Magnon y no faltaron los huesos con huellas de raspado de la carne que permiten suponer banquetes canibálicos. El dilema inherente a la consideración del hombre de Neanderthal como ancestro o como otra rama terminal del árbol de los homínidos comenzó a resolverse cuando en 1997 Svante Pääbo encargó a uno de sus más brillantes alumnos, Mathias Krings, de llevar a cabo un intento de secuenciación de DNA procedente del hueso del primer Neanderthal encontrado.¹⁸

Obtener el material fue comparado en su momento a la posibilidad de cortar un pedacito de la Mona Lisa para ser estudiado. La técnica utilizada ahora fue la de la reacción en cadena a la polimerasa (PCR). Asimismo se decidió buscar el DNA mitocondrial, constando de un asa con unos 16 mil pares de bases, en el entendido de que en estas viejísimas células era más fácil encontrar algo del material restante de 500 a 1000 mitocondrias, que de un solo núcleo. Tras de que Mark Sorenson llevó a cabo estudios paralelos en su laboratorio en Pensilvania y de que las 379 bases secuenciadas por ambos resultaron ser idénticas, prueba de lo correcto de la técnica y de que los resultados no provenían de contaminación, se procedió a compararlas con secuencias de hombres modernos, con el resultado sorprendente de que solamente había un 5% de diferencias entre ellos y el hombre de Neanderthal, mismas que revelaban un parentesco cercano pero no una descendencia directa. Ambos provenían del *Homo erectus*. Al fin de cuentas, la biología molecular nos ha enseñado que el *Homo Neanderthalensis* apareció en África hace unos 700 mil años y de allí emigró a Europa, en donde subsistió hasta hace unos 29 mil años, época en la que se extinguieron; siendo así, convivió con el *Homo Sapiens* por lo menos 10 mil años.

El DNA y la dispersión del Homo Sapiens

En lo relacionado con la más remota prehistoria de la humanidad todos los caminos llevan al África Central. Allí fue la tierra de los antepasados comunes de todos los póngidos, así como la de los procónsules y los australopítécidos que se fueron separando evolutivamente de los antepasados de gorilas y chimpancés. Allí también fue la tierra de origen de los primeros *Homo sapiens*, surgidos hace unos 170 mil años.

Estudiando DNA mitocondrial procedente de placenta, A. Wilson y Rebecca Cann lograron obtener infinidad de muestras y en 1987 pudieron publicar un esbozo del árbol evolutivo de la especie humana.¹⁹

Técnicamente, la imposibilidad de recombinación del DNA mitocondrial les ofreció una gran ventaja: si se aprecia una mutación en dos fragmentos procedentes de diferentes sujetos, la única conclusión posible es que provengan de un tronco común. Además, recordemos que el DNA mitocondrial proviene exclusivamente de la madre, razón por lo que lo único que se puede explorar a través de él es la herencia materna y, a través de ella, las ancestrales; por eso se pudo seguir las huellas de "Eva", la abuela común a toda la humanidad. Calculando un índice de mutaciones se puede, entonces, calcular la antigüedad de un árbol familiar, es este caso el de la especie del homo sapiens, que resultó remontarse a solamente 150 mil años atrás. Eva, pues, nació en el África Central y de ella provenimos todos los humanos, por más distantes que algunos de ellos nos parezcan.

Hace 130 mil años, el *Homo sapiens* se había extendido por toda el África Central; hace 70 mil años alcanzaba Australia, hace entre 39 mil y 50 mil años Europa, en donde se encontró a los últimos neanderthales, y entre 12 y 15, mil años llegó al continente Americano. No deja de ser impactante considerar que solamente se han detectado hasta ahora siete grupos definidos a partir de su DNA mitocondrial, y parece difícil que aparezcan más dada la cantidad de personas y la diversidad de las poblaciones analizadas, porque esto quiere decir que toda la humanidad desciende de siete mujeres y que la Eva primigenia existió una o dos generaciones antes de ellas; no es menos notable que toda la población de Europa tenga un solo DNA mitocondrial común, mientras que en América es más variable, indicando que en las primeras migraciones, si bien pasaron solamente dos hombres detectados a través del DNA cromosómico del cromosoma y, había varias mujeres y su procedencia no era la misma.²⁰

Queda en pie otro problema, grave por las consecuencias que implica: es el de las razas humanas y su proximidad o lejanía evolutiva. En el árbol familiar de la especie humana basado en el DNA mitocondrial, el cual fue también establecido por Rebecca Cann, se delimitan perfectamente bien las siete grandes familias, cinco de ellas exclusivamente africanas.

Nuestros parientes más distantes, siempre por vía materna, no hay que olvidarlo, son los san, grupo de bosquimanos de Bostwana, y los pigmeos, mientras que los hausa y los ibo de Nigeria, los chinos, los hindúes y los coreanos, guardan la misma distancia evolutiva que los franceses, ingleses, alemanes u holandeses, con respecto a la Eva primigenia.

Como bien se puede observar, el estudio del DNA mitocondrial, por razones diversas, dio la pauta para explorar la historia evolutiva del hombre de Neanderthal y la genealogía femenina de la especie humana.

Pero, ¿cómo podemos saber si todo este acúmulo de conocimiento científico es verdadero? ¿no será un conocimiento derivado de hipótesis circulares que se demuestran a sí mismas? Afortunadamente, tenemos una respuesta: los datos obtenidos a partir del DNA mitocondrial, es decir transmitido matrilinealmente, concuerdan con aquellos que derivan del estudio del DNA cromosómico del cromosoma, o sea estrictamente patrilineares. Luca Cavalli Sforza, continuando una serie de interesantísimos estudios acerca de la transmisión de la cultura a través de los genes, llegó a preguntarse acerca de las vías por las que se transmitía el lenguaje, lenguaje no en términos de articulación sino de idioma, de unidades lingüísticas.²¹

Muy recientemente, en el año 2000, Peter Underhill, uno de los colaboradores de Cavalli - Sforza, logró estructurar un mapa evolutivo de la humanidad con base en el cromosoma y, el cual tampoco recombinaba. Los resultados son notablemente similares: un origen africano, 150 mil años de antigüedad y una dispersión, preludio de la torre de Babel, con los mismos tiempos que se observan en la migración de las madres de familia ancestrales.²²

La coincidencia de mutaciones de importancia registradas simultáneamente en el DNA cromosómico y en el mitocondrial, conducen a cambios radicales en la especie en cuestión y es a lo que se ha denominado "cuello de botella genético", es decir confluencia de cambios: uno de estos "cuellos de botella" debió ocurrir en el África Central y derivó en la aparición del *Homo sapiens*.

A 50 años, los frutos que el estudio del DNA ha rendido en Antropología no son nada despreciables: gracias a él se ha logrado conocer los caminos de Eva y de Adán, y, más allá de ellos, de los remotísimos antepasados que se cuentan desde aquel memorable día en que, cinco millones de años hace, nos sepáramos de los otros grandes monos.

Referencias

1. Watson J. DNA, the secret of life, London; William Heinemann: 2003. p. XII.
2. Destaca entre estas obras la inmensa y tendenciosa recopilación de datos paleontológicos reunida por M. Crremo y R. Thompson, en The hidden history of the human race, California, Bhaktivedanta Book Publishing, Inc.; 1996.
3. Dobzhansky T. Darwin versus Copernicus. In: Rothblatt B, editor. Changing perspective on Man. Chicago IL, USA: Chicago University Press; 1968.
4. Dobzhansky T. Evolution and man's self image. In: Goodall V, editor, The quest for Man. London. Phaidon; 1975. p. 195.

5. Napier J. The talented primate. In: Goodall V, editor, *The quest for Man*. p. 79-103.
6. Marks J. Genetic relationships among the apes and humans, *Current Opin Genet Devel* 1992;2:883-889.
7. Salamanca F. Los cromosomas de los humanos y de los primates. En Muñoz J, Serrano C, comps. *Primates, evolución e identidad humana*, México: Instituto Mexicano de Psiquiatría; 1999. p. 61-72.
8. Jauch A, Weinberg J, Stanyon R, Arnold N, Tofanelli S, Ishida, T, Cremer T. Reconstruction of genomic rearrangements in great apes and gibbons by chromosome painting, *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:8511-8615. Salamanca F, Los cromosomas en los humanos..., p. 64-66.
9. King MC, Wilson AC. Evolution at two levels in humans and chimpanzees, *Science*, 1975;188(4184):107-116.
10. Watson J. DNA, the secret of life, ed.cit. p. 233. Goodman, M, Tashian ER, Tashian JH editors. *Molecular anthropology: genes and proteins in the evolutionary ascent of primate*. New York: Plenum Press; 1976.
11. Millones M. En la senda del hombre. En: Muñoz J, Serrano C, comps. *Primates, evolución e identidad humana*, ed. cit. p. 54-56.
12. Sarich V. Imm unlogical evidence on primates. En: Jones S, Martin R, Pilbeam D, editors. *Cambridge Encyclopedia of human evolution*. Cambridge, Cambridge University Press; 1994, p. 305.
13. Watson J. Op. Cit. p. 234-235.
14. Watson J. DNA. *The secret of life*, ed. Cit. p. 257.
15. Ibid. p. 258.
16. Hrdlicka A. The skeletal remains of amcient Man. Washington. D.C. USA: Smithsonian Institutions; 1930.
17. Simons EL. The early relatives of man. *Sci Am* 1974;211:50-67.
18. Kahn P, Gibson A. DNA from an extinct human, *Science*, 1997;277:176-178.
19. Cann RL. In search of Eve. *Proc NY Acad Sci USA* 1987;30:45-52.
20. Watson J. DNA, the secret of life, ed.cit. pp. 246 y ss.
21. Cavalli-Sforza L. Chi siamo. La storia della diversità umana, Milano, Arnoldo Dadori; 1993. Particularmente los capítulos 7 y 8. Cavalli Sforza, L., Gènes, peuples & langues, París, Francia: Editions Odile Jacob; 1996.
22. Watson J. DNA. *The secret of life*, ed. Cit. p. 240-243.

V. El ADN y la filosofía

Juliana González-Valenzuela*

Con la celebración de los 50 años del descubrimiento de la estructura helicoidal del ADN se ha confirmado ampliamente el singular impacto social y cultural de la afamada "doble hélice", exaltada ahora como "ícono de la ciencia moderna," equivalente —se dice— a la Mona Lisa —y no sin ironía, Crick y Watson, a Leonardo da Vinci—.

Peromás allá del éxito popular e incluso de la banalización de la forma y del sentido del ADN, hay sin duda otros ámbitos culturales donde, tanto la seductora geometría del ícono, como sus revelaciones científicas sobre la vida universal adquieren una excepcional relevancia.

Intentaré aquí hacer unas cuantas alusiones—y no más que alusiones— a algunos aspectos filosóficos del ADN, particularmente a aquellos que competen a su significación simbólica y a la ontológica.

Comenzaría así por destacar un hecho, en verdad notable, que tiene señalada importancia filosófica, y en el que no parece que se haya prestado suficiente atención: el de la asombrosa correspondencia que existe entre el símbolo universal de la espiral —y los significados que a éste tradicionalmente se le atribuyen— con la forma helicoidal del ADN o DNA (siglas también ya aceptadas por la Academia).

En efecto: el antiquísimo símbolo de la espiral y también de la doble hélice, es ahora reconocido como forma pro de la estructura molecular de la vida universal. Aunque no equivalen exactamente, las representaciones simbólicas de la espiral tienen notables analogías con la imagen de la doble hélice y no deja de causar admiración que el sustrato primordial de la vida se estrelle como una escalera de doble espiral, entrelazada ensuave quiebre, sin rigidez y susceptible de giro y de una delicada torsión (twist) ¿Cómo explicar esta correspondencia a priori entre los símbolos y las realidades,

entre los esquemas mentales ("arquetipos del inconsciente colectivo" los llamaría Jung) y los hechos de la naturaleza? Y lo decisivo aquí no son tanto las similitudes de las formas sino de los contenidos significativos —en gran medida filosóficos— atribuidos al símbolo de la espiral, y los que se perciben como rasgos propios del ADN.

Así, los teóricos de la simbología —cuyas ideas cito enseguida— dicen que el símbolo de la espiral "es la forma esquemática de la evolución del universo... la relación entre la unidad y la multiplicidad..." Que la doble espiral combina en unidad los dos elementos... y simboliza... emanación, extensión, desarrollo, continuidad... rotación creacional" ...; que representa los ritmos de la vida y... homologa todos los centros de ésta y la fertilidad. Vida porque indica el movimiento en una cierta unidad de orden o, inversamente, la per-manencia del ser bajo su movilidad... La espiral —siguen diciendo— aparece en todas las culturas... es un *leitmotiv* constante... signo del equilibrio en el desequilibrio.... de la permanencia del ser a través de las fluctuaciones del cambio". La espiral doble es considerada, en fin, "un ser doble... gemelo en sí mismo los dos en uno, dualidad-una que "enrollada en espiral alrededor de la tierra, la preserva de la desintegración"...

Las analogías de la espiral simbólica con muchos de los significados filosóficos del ADN son en verdad impresionantes. Y lo son más si se reconoce que la filosofía a la que remite la molécula de la vida es, en muchos sentidos, la de los filósofos presocráticos. Los hechos que revela hoy dicha molécula, y la genómica en general, son en el fondo análogos a los que despertaron el azoro de los primitivos filósofos, que motivaron el pensar originario de Tales de Mileto, de Heráclito, Demócrito,... En este sentido, el

*Facultad de Filosofía y Letras, UNAM.

descubrimiento del ADN obliga a filosofar a la manera de los presocráticos, desde una actitud radical de "asombro y maravilla" (thauma), desde la visión y commoción originarias ante lo que surge por vez primera ante nuestros ojos y nuestro entendimiento.

Es la realidad que en aquel entonces incitó a los filósofos a preguntarse por las *physis* o naturaleza primordial de todas las cosas, por su origen y fundamento (*arché*). Es la realidad primordial de la vida que ahora se revela al microscópico nivel de la biología molecular, mostrando que el ácido desoxiribonucléico o ADN es su sustrato universal. Que todo lo vivo: plantas, animales y hombres están constituidos por ADN y que éste, por tanto hermana a los humanos, los iguala con todos los seres vivos.

El hallazgo pone en evidencia, asimismo, que esta universalidad de la estructura molecular, y en consecuencia del genoma, se da en el espacio y en el tiempo: abarca sincrónicamente toda la vida y ha pervivido diacrónicamente desde los orígenes: es una cuasi eternidad hacia el pasado: o como lo expresa en un memorable pasaje Francis Crick:

Sin duda, la doble hélice es una molécula excepcional. El hombre moderno tiene unos 50 mil años de edad, la civilización tiene apenas 10 mil años de existencia...; pero el ADN y el ARN han existido durante miles de millones de años. Todo ese tiempo la doble hélice ha estado ahí, activa, y aun así somos los primeros seres de la Tierra que hemos llegado a cobrar conciencia de su existencia.

Pero el ADN hace evidente a la vez, y esto es lo presocrático de la revelación, que él se diversifica y cambia. Que él es también la clave de las diferencias: de las distinciones entre las especies, de la biodiversidad biológica y de la diversidad de los individuos mismos, en el caso humano, de la unicidad de las personas. El lenguaje de la vida, es como el lenguaje humano: tiene una estructura estable y universal, pero simultáneamente se expresa en lenguas diversas y en infinitos estilos personales, únicos e irrepetibles. El ADN da razón de lo que filosóficamente se conceptúa como lo uno y lo múltiple y de cómo la misma realidad (genoma) permanece y cambia. Cómo ella está abierta a su entorno y a su devenir, viviendo el drama intrínseco de su adaptación y sobrevivencia. Cómo en efecto, la vida es "misma" y "otra" a la vez: "permanece, cambiando", como diría Heráclito.

El ADN además pone en evidencia que posee un logos intrínseco y ese logos es—al igual que en el sentido originario de este concepto—tanto un orden inherente a la vida, como un lenguaje de ésta: un texto o un código que instruye y manda; un instructivo para "hacer vida", para re-producirla, transmitirla y perpetuarla. Ese orden-lenguaje de cuatro letras produce precisamente la diversidad inagotable de la vida. (Sólo que aquí habría una diferencia fundamental con los presocráticos: que el logos del ADN no sucede según absoluta necesidad, sino que da cabida en sí al azar e inclusive a lo que la ciencia actual conceptúa como Caos).

Y hoy resalta sobre todo otra revelación fundamental del ADN: el hecho de que el lenguaje de la vida, de los genes, sea lenguaje de nucleótidos: se construye con letras de materia bioquímica. El saber del ADN y la ciencia genómica han planteado de nuevo, y en nuevos términos, los recurrentes dilemas de la naturaleza humana, acerca del monismo o el dualismo, del determinismo y la libertad.

Cuestiones capitales para las que sin embargo la nueva genética ha tenido una contradictoria respuesta. Pues por un lado, ella propende a sostener un reduccionismo naturalista, cuando adopta afirmaciones como la de que "genética es destino", o como la que expresa recientemente Watson: "para nosotros los científicos, todo es molécula". Pero por otro lado hay múltiples signos de que la propia ciencia genómica muestra la inexistencia del determinismo y, en consecuencia del reduccionismo. Visto con mayor profundidad, la genómica misma, pone en evidencia los límites de ambos, mostrando más bien las raíces biológicas de la condición libre y cultural del ser humano. Ofrece así importantes luces para esclarecer el paradójico enigma de la continuidad y discontinuidad simultáneas de la naturaleza.

Dicho de otro modo: la vida se reconoce a sí misma hecha de materia, sustentada en procesos fisicoquímicos; hecha de fosfatos, azúcares, nitrógenos.... Pero la biología no es física ni química. La doble hélice revela el misterio de cómo la materia se hace vida sin dejar de ser materia y, al mismo tiempo, siendo ya otra cosa que materia. O sea, cómo se produce el salto cualitativo sin ruptura, sin quiebra de la esencial continuidad.

En un sentido, así, el conocimiento del ADN, y en especial del genoma humano, muestra qué tanto eso que llamamos alma, espíritu, libertad está indisolublemente unido al orden de los genes y las proteínas; qué tanto el texto de la vida, su código, tiene una función oracular, es ciertamente determinante, no sólo del destino del cuerpo sino también de los rasgos y las disposiciones del alma. Pero al mismo tiempo, y con la misma evidencia, el propio ADN pone de manifiesto cómo la vida misma, desde su constitución genética, se hace vida humana, psíquica y cultural; vida abierta y vulnerable al entorno mundo y al provenir; capaz de recrearse a si misma de crear ciertamente un mundo: el lenguaje de los genes se hace lenguaje humano, alma, cultura, historia, todo lo cual, tiene a su vez (circularmente) el poder de afectar a los genes. Muestra en fin cómo una realidad se transforma: es capaz de meta-morfosis, de transfiguración ontológica: cambia de materia a vida, de vida a libertad, sin dejar de ser una.

El determinismo no es absoluto: lleva en sí un margen de indeterminación. Y esto relativiza el poder del ADN. La molécula de la vida no explica todo: no revela el secreto último de los seres vivos y menos aún el del *sapiens sapiens*. Y es así como el ícono de la doble hélice aparece en definitiva tan misterioso y enigmático como la propia Mona Lisa..., y el secreto de la vida sigue abierto.

VI. Isagoge y cincuenta cuestiones a vuelapluma en torno al arte y el ácido desoxirribonucléico, a cincuenta años de un fasto inmarcesible**

Sergio Vela*

Para los otros miembros del Club de Toby de los martes de antaño:
Roberto Kretschmer, Javier Moreno Valle, Pablo Rudomin y Rafael Tovar

Isagoge. Diré para comenzar, señores miembros de la Academia Nacional de Medicina y damas y caballeros, que agradezco de modo cumplido la gentil invitación que esta Academia me formuló por conducto de mi amigo, el doctor Roberto Kretschmer, para participar en la sesión conmemorativa del cincuentenario de la postulación de la estructura del ácido desoxirribonucléico. Acepté de buen grado ofrecer a ustedes algunas reflexiones respecto de los vínculos posibles entre el conocimiento del ADN y el arte (o las artes), pero sospecho que actué con cierta imprudencia al asentir, porque no puedo ufanarme de contar con la formación o la información suficientes para justificar mi presencia ante un conciliáculo de científicos avezados, pero diré en descargo de mi audacia que fui movido por intereses nobles; en efecto, no querría soslayar que la amistad del organizador de este coloquio dirigió mi ánimo a la par de mi genuino interés de aficionado en el tema y de mi entusiasmo por explorar mundos intelectuales. A todo ello debo añadir mi gratitud por la hospitalidad que esta casa me ha brindado —antaño y hogaño— y, en consecuencia, he de suponer que esos sentimientos podrían explicar mi descarada intervención. Por ello, y mientras reitero mi temor reverencial y la confesión de mi temeridad (mejor hubiera sido que yo fuera un mero auditor de este encuentro), acudo ante tan gentil concurrencia, a la que ruego la mayor indulgencia para este *dilettante* de temas científicos.

Por otra parte, cabe advertir que he optado por discurrir en términos poco ortodoxos, pero acaso estimulantes para la reflexión. He partido de ideas aparentemente aisladas e inconexas, pero que en realidad son un racimo; el orden de exposición de las mismas es más subjetivo que caprichoso, y hago votos para que, al final, las palabras resuenen todavía un poco, para proseguir con el estudio —ora individual, ora colectivo— de los temas tratados. Dicho lo anterior, procedo a formular ante ustedes cincuenta cuestiones tras cincuenta años de noción y certeza del ADN.

1. La historia intelectual del hombre comenzó como una navegación en un río caudaloso. En unas ocasiones, la barca se detenía en la ribera de la naturaleza, y en otras, en la ribera opuesta, la de la ontología o la metafísica, que es también la de las artes y las humanidades.
2. Los griegos fueron los grandes maestros de esa forma de singlar. ¿Cómo fue que un día aciago el hombre descendió de la barca y prefirió recorrer las riberas a pie? ¿No advirtió entonces que al transitar por un sendero particular, exclusivo, hacía inalcanzable el tesoro de la margen contraria?
3. En el transcurso del tiempo, el hombre (o mejor dicho: unos cuantos hombres, ciertamente admirables) se ha aventurado de nuevo a navegar. Las grandes mentes del Renacimiento dieron cuenta de ese espíritu de exploración, de ese ímpetu por conocerlo todo, y luego otros más han afrontado la empresa con igual arrojo.
4. Así, llamaré como testigo de descargo de mi conducta a Johann Wolfgang von Goethe. La actitud de Goethe ante el saber es un fruto ático madurado por el tiempo. Muchos predecesores suyos, de jerarquía insigne, pretendieron alcanzar lo mismo que el poeta alemán.
5. En el *corpus goethiano* palpita el propósito de reunir (y acaso sintetizar) la reflexión científica con la invención artística, y aunque al final de cuentas deba decirse que las aportaciones del poeta al ámbito de la ciencia son más bien escasas (si no es que objetables), lo relevante en este caso es la pregunta formulada y el ánimo del que proviene la indagación, no la respuesta ofrecida.
6. Si Goethe habló de una planta primordial (*Urpflanze*) y dio su nombre a un mineral (la goethita), también elaboró teorías insostenibles, dijo en demasiado de mucho, acumuló yerros y no logró articular de veras el conocimiento de la naturaleza con la más alta poética. Con todo, su afán da cuenta de la importancia general y especial de la ciencia en el enriquecimiento intelectual del hombre, y entonces resulta que su figura es ejemplar y su persistencia, deslumbrante.

* Coordinador de Actividades Culturales, UNAM.

**Presentado el jueves 24 de julio de 2003 en la sede de la Academia Nacional de Medicina durante la sesión conmemorativa del cincuentenario del descubrimiento del ADN.

7. Hay postulados fallidos a la luz de la ciencia que no por ello son menos valiosos. ¿Qué puede importar al final si Goethe erró por completo en su *Farbenlehre* si esa teoría del color impulsó decisivamente a un cúmulo de artistas de primera línea durante casi doscientos años?
8. No puede juzgarse como irrelevante que Schrödinger cite de manera reiterada a Goethe en su volumen *¿Qué es vida? (What is life?)*, en que el científico supuso la existencia de un cristal aperiódico que a la poste contribuyó al conocimiento de la "doble hélice". Los que saben abrevan en los sabios.
9. Lord Snow, autor del inolvidable texto de 1959 *The Two Cultures*, puntualiza la pertinencia de vincular el conocimiento científico con el de las artes y las humanidades. Es el viejo propósito de los griegos, los renacentistas, Goethe y los grandes maestros de nuestro tiempo. El impulso, la motivación, no ha variado.
10. No seré yo, por supuesto, quien pueda zanjar el asunto; no está en mí tender el puente entre ambas riberas del saber. Yo sólo puedo hablar desde esta ladera, la de las artes y las humanidades, pero me será permitido contemplar con fascinación lo que florece en la otra ladera, y también será lícito que les diga lo que percibo a la distancia.
11. Francis Crick, atónito, predicó la veracidad de algo bello y simple. El científico intuye aquí la verdad a partir de la belleza. (La unidad está implícita en la simplicidad del modelo.) Y la bondad podría hallarse en la perpetuación misma de la vida. ¿Es dable decir que el ADN compe-hende los cuatro trascendentales del Ser, à la Aristóteles?
12. La explicación del vínculo posible, probable, deseable o al menos imaginable entre el conocimiento del ADN y el arte podría abordarse de múltiples maneras. Yo he hallado algunas para efectos de estacharla: por una parte —de seguro la menos relevante aunque sí la más evidente—, está el uso del modelo visible de la molécula en las artes visuales e incluso en la música o en la literatura; en segundo término, con fidelidad al espíritu lúdico que caracteriza buena parte de la creatividad artística, podría imaginarse un cúmulo de temas artísticos del pasado en los que la doble hélice pudiera aparecer al reinterpretar dichos temas; y en tercer término —el más profundo, pero también el de inteligencia menos asequible—, se encontraría la correspondencia ontológica entre el conocimiento de la estructura molecular (con todo lo que dicho conocimiento implica) y la naturaleza del arte o de las pretensiones del artista.
13. La forma visible de la molécula del ADN dio pie, desde temprano, a obras artísticas más o menos valiosas, la mayoría de ellas perteneciente al campo de las artes visuales. En un artículo de reciente publicación, Martin Kemp, en el volumen 421 de la revista *Nature* (23 de enero de 2003) alude al valor emblemático de esta molécula, y la considera como un ícono contemporáneo de singular significación.
14. Entre las obras de este tipo cabe mencionar a guisa de ejemplo de importancia, la pintura de Salvador Dalí, fechada en 1957 y 1958, cuyo título es *El gran masturbador en paisaje surrealista con ADN*. También es particularmente memorable la ilustración hecha por Odile Crick para el número de *Nature* de 25 de abril de 1953, en que su esposo y Watson dieron a conocer, en un artículo (¡de apenas catorce párrafos y poco más de una página!) los resultados formidables de sus investigaciones.
15. Para no dejar demasiados cabos sueltos, mencionaré también la escultura *Spirals Time-Time Spirals*, de Charles Jencks, los modelos LEGO (al revés) de Eric Harshbarger, otra escultura de Roger Berry, y un largo etcétera exhibido durante este año en museos de Cambridge, Nueva York, California y otros lares. Expreso a don Fabio Salamanca mi reconocimiento por haberme proporcionado esta información a través de nuestro querido doctor Kretschmer.
16. Nada obsta para construir una obra musical o una poesía cuya estructura rítmica o métrica, o cuyos sonidos correspondieran con la forma molecular. Se trataría, seguramente, de creaciones que emplearan pocos medios expresivos (hoy se les llamaría "minimalistas"), y el resultado dependería, como siempre, del talento particular del creador.
17. Es oportuno advertir de que las letras A, C y G, que en la molécula de marras significan Adenina, Citosina y Guanina, en música significan las notas la, do y sol. La T de la Timina no halla una equivalencia musical exacta, pero podría ser sustituida por cualesquiera otros sonidos de la escala cromática (habría nueve sonidos para elegir). En consecuencia, es realizable una partitura a partir del código genético de cuantas especies sean conocidas en términos de estructura molecular. No garantizo que la obra hipotética no sea indigesta, pero subrayo el potencial del nexo conceptual a que he aludido.
18. Remito al interesado al delicioso estudio de Douglas R. Hofstadter *Gödel, Escher, Bach: an Eternal Golden Braid* para abundar en torno a la relación entre las matemáticas, las artes visuales y la música. ¿No es similar la molécula del ADN a un canon perpetuo, ascensional, como el ofrendado por Bach a Federico "El Grande" de Prusia?
19. Respecto de las reinterpretaciones artísticas a partir de la molécula, o de los vínculos imaginables (aunque imposibles) de ésta con obras del pasado, diré ante todo que los ejemplos que ofrezco en seguida parecieran provenir de un delirio; por ello, no deberán ser tomados demasiado en serio.

20. ¿Podemos pensar en un retablo sobre la Anunciación—atribuido ahora a Fra Angelico, a Piero della Francesca o a Grünewald—en que la vida insuflada por el *logos* divino (a)parezca en forma de una hélice doble?
21. ¿O las dos protuberancias en la cabeza del *Moisés* de Miguel Ángel convertidas en curiosos cuernitos de tipo *art nouveau*? (Multiplíquense las ideas, porque nadie pretende persuadir a incautos para alterar obras maestras a fin de contemplar en ellas moléculas de ADN).
22. La característica inherente a las artes escénicas y musicales es la necesidad de ser reinterpretadas (diría más bien: re-creadas) para mantenerlas con vida. Los siguientes ejemplos no son, por ende, imposibles.
23. ¿Qué impide imaginar un dispositivo escénico para el primer acto de *Die Walküre*, en que la anagnórisis se exprese, precisamente, como la coincidencia de los códigos genéticos de Siegmund y Sieglinde?
24. Lo dicho sobre los mellizos incestuosos (o gemelos fraternos incestuosos, como sugiere con pulcritud don Roberto Kretschmer) puede extenderse a otras anagnórisis familiares, como la de Simón Boccanegra y Amelia Grimaldi (en realidad, María Boccanegra), o la de Electra y Orestes en casi todos los tratamientos de la tragedia o, en la versión de don Alfonso Reyes, la de Ifigenia y el mismo Orestes (un sujeto muy infeliz y atormentado, susceptible de ser reconocido por sus hermanas en situaciones totalmente dispares).
25. Para fortuna nuestra, abundan en la historia de la literatura tragedias que no pudieron evitarse con un buen análisis de códigos genéticos por la sencilla razón de que el ADN era desconocido cuando tales o cuales obras fueron escritas.
26. Pondré un ejemplo extremo: cuán pobres seríamos los hombres si los matrimonios reales en Tebas hubieran exigido el desciframiento del genoma del pretendiente y de la pretensa. ¡Edipo hubiera escapado, cuando menos, del cumplimiento de la mitad del oráculo!
27. Pero es tiempo de abandonar el juego (adviértase que en varias lenguas, entre ellas el latín, el alemán, el francés y el inglés, se utiliza la misma raíz para expresar los conceptos "obra", "juego" e "interpretación"). Es menester dejar de lado la imaginación, para discurrir sobre la relación ontológica entre el arte y el ADN.
28. Diré de modo enfático que la verdadera importancia del ADN en relación con el arte estriba en las implicaciones del desciframiento y la codificación de la vida; en el fondo, el aspecto de la molécula es incidental.
29. Que el arte sea lenguaje con anhelo de permanencia y de universalidad, es cosa averiguada. Y la archifamosa molécula comparte esas notas esenciales con el arte, o viceversa.
30. Durante mucho tiempo se reiteró la pretensión, hoy desechada por los mejores filólogos, de hallar un lenguaje humano ancestral del que pudieran provenir todas las lenguas. Hoy es posible afirmar que ese lenguaje existe, pero no como un producto de la cultura, ni tampoco como un fenómeno exclusivo de la humanidad: se trata de un código cifrado de la naturaleza para perpetuarse, y que es compartido por todas las especies vivas.
31. ¿Qué consecuencia ética habrá de deducir la humanidad al saber que es poco, en verdad muy poco lo que distingue a nuestra especie de cualesquiera otras formas de vida?
32. Y se antoja pertinente recordar la dicotomía: lo que no es natural, es cultural. Sólo el hombre transita libremente en ambos mundos.
33. O quizás el mundo del hombre sea único (el noumeno, por seguir a Kant), cuya expresión ocurre a través de dos fenómenos frecuentemente antitéticos: la naturaleza y la cultura.
34. La segunda ley de la termodinámica enuncia que ningún sistema físico en actividad podría transferir calor continuo de una menor a una mayor temperatura sin un trabajo mecánico continuo extraído de fuentes externas.
35. Manfred Eigen (Premio Nobel de Química en 1967) afirma que la vida se reduce a tres premisas: oposición a la entropía, perpetuación (o reproducción) y admisión de mutaciones o cambios cuánticos estables.
36. Nos sorprende que el arte, a su manera, resista la entropía, permanezca y se transforme.
37. Al artista le concierne que el ADN pueda ser una auténtica epifanía de la verdad. Terencio enseñaba que, por ser hombre, nada de lo humano le era ajeno (*homo sum, humani nihil a me alieno puto*).
38. Una urraca ladrona se pregunta si acaso haya genes específicos que propicien habilidades artísticas o talentos creativos particulares. Pordesgracia, no estoy en aptitud de responder.
39. ¿Es relevante en términos científicos que la expresión del origen de la vida al comienzo de la tetralogía wagneriana sea insostenible? El resultado, aun ambiguo, es la verosimilitud por virtud de la persuasión del instinto.
40. Aunque la ciencia suele desechar las antiguas verdades, ¿será realmente falsa la teoría de Hipócrates sobre los cuatro temperamentos?
41. ¿Habrá mentes científicas flemáticas, o sanguíneas, o coléricas, o melancólicas? ¿O predomina un tipo de carácter o temperamento en la ciencia?
42. ¿Por qué Saturno, el melancólico, es el numen tutelar de la creatividad artística?
43. Estas reflexiones comienzan a ser meras divagaciones. Pero habré de continuar por este derrotero hasta el final, que ya se aproxima. Hubo un buen compositor, Borodin, secuaz de Mussorgsky, Rimsky-Korsakov y otros. Él fue también un buen químico, y tuvo alumnos notables. Es un buen ejemplo de la convivencia del arte y la ciencia en una mente creativa que visita ambas laderas del saber.

44. El arte es un lenguaje común de los hombres, y tal *lingua franca* trasciende las fronteras de las lenguas.
45. El arte es una suerte de *logos*, o acaso el *logos* mismo. Y desde luego, el código ínsito en la estructura del ADN es una forma de lenguaje cuya raigambre se extiende por doquier.
46. El ADN descodificado es otra *lingua franca*, y si no es otro *logos* es porque éste es uno sólo.
47. Esta molécula preciosa y primordial, y el arte, bien podrían ser ambas manifestaciones del *logos*. ¿Y la vida?
48. El peculiar prefacio de la *Cuarta sinfonía*, "Lo inextinguible", de Carl Nielsen, reza así: "Bajo este título, el compositor ha buscado indicar en una palabra lo que tan sólo la música es capaz de expresar en plenitud: *la voluntad elemental de la vida*. La música es vida y, como tal, es inextinguible. El título dado por el compositor a esta obra musical podría parecer superfluo; sin embargo, el compositor ha empleado la palabra para subrayar el carácter estrictamente musical de su tema. No se trata de un programa, sino de una guía para la correcta aproximación a la música." No hay más tiempo por ahora, pero si lo hubiera, el desenlace de las cuestiones que he expresado sería la audición completa de la *Cuarta sinfonía* del gran compositor danés.
49. ¿Acaso la vida es algo más que la aptitud para resistir la entropía?
50. ¿Acaso la vida no es mucho más que la aptitud para resistir la entropía?

Muchas gracias por haberme escuchado.

VII. El genoma humano. Implicaciones de la medicina genómica en México

Gerardo Jiménez-Sánchez*

El presente año marca el cincuentenario de la descripción de la estructura del ácido desoxirribonucléico.¹ El conocimiento de ahí desprendido ha resultado de gran relevancia para el avance de la humanidad. Destacan el esclarecimiento del código genético, las tecnologías del ADN recombinante y las de secuenciación de ADN, así como su automatización. Estos avances fincaron las bases para el desarrollo de la secuenciación completa del genoma humano, con grandes aplicaciones para la humanidad, particularmente para la medicina, a través de la medicina genómica. En este trabajo se revisan algunas de las implicaciones que el conocimiento del genoma humano tendrá en la medicina, la economía y la sociedad en general, así como los principales retos éticos, legales y sociales en esta materia. Finalmente, se revisan algunas de las acciones que México desarrolla para el establecimiento de una plataforma nacional en medicina genómica, que permita aprovechar los beneficios que ofrece la era genómica y enfrentar exitosamente los retos a que nos enfrenta.

El genoma humano y la individualidad genómica

El pasado 14 de abril se anunció la culminación del Proyecto Genoma Humano.² Como resultado se obtuvo la secuencia completa de los 3200 millones de nucleótidos o letras (A, G, T, C) que lo componen, el mapa que ubica a los cerca de 40 mil genes que ahí se albergan^{3,4} y el análisis de cerca de 1000 genes causantes de enfermedades genéticas.⁵ Además, se demostró que los seres humanos compartimos 99.9% de esta secuencia. El 0.1% restante varía entre cada individuo, siendo las variaciones más comunes aquellas en que cambia una sola letra, conocidas como SNPs (pronunciadas como snips) por sus siglas en inglés (Cuadro I). Estas variaciones se encuentran a lo largo de toda la cadena, en promedio una cada 800 nucleótidos y hasta el momento se han identificado cerca de 3.2 millones de estas variaciones.⁶ Esto significa, por ejemplo, que algunos individuos podemos tener una "G" en determinada posición del genoma, en donde otros pueden tener una "A". En número

* Director del Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica de México. Investigador de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, EUA.

Titular de la Cátedra Silanes en Medicina Genómica. Presidente de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Gerardo Jiménez Sánchez. Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica. Camino al Ajusco 130-101, Col. Jardines en la Montaña, 14210 México, DF. Tel.: 5631 0312. Fax. 5631 5256.

Cuadro I. Las variaciones en el genoma humano nos confieren individualidad

SNPs ("Snips")

- Variaciones en una sola base, siendo ambas posibilidades relativamente frecuentes
alelo 1 ...GATCA...
alelo 2 ...GAGCA...
- Frecuencia ~1/800 bases
(~3-4 x 10⁶/ genoma)

Los retos inmediatos a los que se enfrenta la medicina genómica incluyen el conocimiento y análisis de las secuencias que incrementan el riesgo o la susceptibilidad para desarrollar enfermedades multifactoriales, así como el estudio de su frecuencia dentro de las poblaciones.² Con ello, se podrán identificar a los miembros de la población cuya secuencia de ADN los hace de alto riesgo para presentar enfermedades comunes como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, asma, infarto agudo del miocardio y algunas enfermedades infecciosas, entre otras, que están adquiriendo gran relevancia en México como resultado de la transición epidemiológica.

de posibles combinaciones que resultan de la variación genómica, da como resultado que cada miembro de nuestra especie tenga características genómicas únicas. La siguiente fase de este proyecto consistirá en la identificación de las variaciones genómicas entre las distintas poblaciones, así como la producción de aplicaciones prácticas derivadas de este conocimiento.²

El gran número de posibles combinaciones de SNPs da lugar a la individualidad genómica que a su vez determina la individualidad bioquímica que confiere susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer o tuberculosis, entre otras;⁷ así como variabilidad en la respuesta a medicamentos de uso común.⁸ Además del factor genómico, el medio ambiente tiene un papel fundamental en la aparición de estas enfermedades, y por ello, en aquellos individuos con susceptibilidad genómica a padecerlas, el estilo de vida es determinante para la aparición de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades.

La medicina genómica

La medicina genómica, que se define como la identificación de las variaciones en el genoma humano que confieren riesgo a padecer enfermedades comunes, dará lugar a una práctica médica más individualizada, más preventiva y más predictiva.⁹ Esta nueva disciplina ofrece grandes beneficios para el cuidado de la salud, dado que permitirá identificar a los individuos con riesgo a desarrollar enfermedades comunes antes de que aparezcan los síntomas, y así evitar o retrasar sus manifestaciones, complicaciones y secuelas. Además, dará lugar a nuevas estrategias de tratamiento como la farmacogenómica que resultará en la generación de medicamentos más efectivos y menos tóxicos con base en la estructura genómica de cada población.

Implicaciones más allá de la salud

La medicina genómica tiene implicaciones más allá de la salud, porque además de impulsar el desarrollo científico y tecnológico, tendrá un impacto financiero muy importante al reducir los costos de atención a las enfermedades más frecuentes.¹⁰ Así también, generará nuevos productos y servicios, que darán lugar a formas novedosas de comercio, comunicaciones, e incluso, de organización social. Es por ello, que la medicina genómica se ha constituido como un instrumento estratégico para el desarrollo de las naciones¹¹ (Cuadro II).

Como en el caso de otras tecnologías médicas cuya aplicación masiva puede contribuir al desarrollo y crecimiento económico de los países, la medicina genómica ofrece gran oportunidad para atender problemas mundiales de salud como los que aquejan a la población mexicana.¹² La participación del gobierno federal en su desarrollo, a través del establecimiento y consolidación de un Instituto Nacional de Medicina Genómica, resulta de gran trascendencia al representar el instrumento que estimulará su desarrollo coordinado a nivel nacional, asegurando que sus beneficios

Cuadro II. Implicaciones sociales y económicas

- El desarrollo de la medicina genómica en países industrializados muy probablemente no se ocupará de los problemas de los países en desarrollo.
- El desarrollo a tiempo de la medicina genómica puede contribuir a reducir la brecha entre ricos y pobres por el desarrollo de la tecnología apropiada para las necesidades de la población mexicana. Sólo la participación decidida del Gobierno Federal podrá asegurar su aplicación a la población general.
- Invocar la limitación económica para postergar la implantación de la medicina genómica acentuará la brecha que nos separa de los países industrializados; por el contrario, aprovechar la ventana de oportunidad de su desarrollo, contribuirá significativamente al crecimiento económico y bienestar social de los mexicanos.

Cuadro III. La medicina genómica no guarda relación alguna con la clonación

La medicina genómica	No guarda relación con
<ul style="list-style-type: none"> • Identifica secuencias del genoma humano que confieren riesgo o protección de padecer enfermedades comunes • Utiliza fundamentalmente muestras de sangre • Se lleva a cabo en individuos ya nacidos • Permitirá hacer recomendaciones individualizadas para prevenir enfermedades comunes 	<ul style="list-style-type: none"> • Clonación humana • Manipulación de embriones humanos • Manipulación de células madre • Modificación del genoma humano • Reproducción asistida

sean accesibles a quienes menos recursos tienen. Por el contrario, la falta de este instrumento en forma oportuna creará una mayor brecha entre quienes tienen mas y quienes tienen menos, porque los productos y servicios llegarán de países desarrollados para quienes más recursos tienen.¹³

Deslinde entre la medicina genómica y la clonación humana

La medicina genómica está orientada a la identificación de las variaciones del genoma humano de individuos ya nacidos para ofrecer una atención a la salud mucho más individualizada, predictiva y preventiva. Los análisis de la secuencia del genoma humano normalmente se llevan a cabo en muestras de ADN obtenidos de muestras de sangre (Cuadro III).

Cuadro IV. Principales aspiraciones de la medicina genómica en México

- Que contribuya a una práctica médica más individualizada, más predictiva y más preventiva
- Que impulse el desarrollo científico y tecnológico
- Que desarrolle nuevas oportunidades de tratamiento como la farmacogenómica
- Que permita ahorros significativos en la atención a la salud
- Que impulse la producción de nuevos bienes y servicios relacionados con el cuidado de la salud
- Que cuente con un marco ético y legal adecuado para su desarrollo
- Que divulgue información precisa y contable al público

Si bien la culminación del Proyecto Genoma Humano ha coincidido en el tiempo con avances en otras áreas de las ciencias naturales, como la biología del desarrollo, la medicina genómica no guarda relación alguna con la clonación de seres humanos, ni con la manipulación de células madre, ni con los procedimientos de reproducción asistida, ni tampoco con la manipulación de embriones humanos. Más aún, la medicina genómica no está dirigida a la selección de embriones con determinadas características genéticas, sino a establecer recomendaciones sobre el estilo de vida de individuos ya nacidos, fundamentalmente en los adultos. Resulta fundamental no confundir estas áreas tan independientes, a fin de asegurar que los beneficios de la medicina genómica contribuyan oportunamente al desarrollo de México.¹⁴

Desarrollo de una plataforma nacional en medicina genómica

El genoma humano se hereda de padres a hijos, por lo que las variaciones genómicas se conservan en las familias y por lo tanto en las poblaciones, lo que resulta evidente al observar las características físicas de los miembros de una familia o de alguna comunidad. En consecuencia, la frecuencia de SNPs que confieren susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes, o que contribuyen a la respuesta a fármacos, son distintas en cada población. La mayor parte de la población mexicana es producto de la mezcla entre grupos indígenas y españoles, que ha dado lugar a una estructura genómica propia. Es por ello, que los productos y servicios que se generen en poblaciones anglosajonas, europeas o asiáticas, difícilmente podrán ser de utilidad plena para la población mexicana. La medicina genómica no podrá simplemente importarse de países desarrollados, cuya población sea diferente a la mexicana (Cuadro IV).

Méjico desarrolla una plataforma nacional en medicina genómica con base en las características genómicas y epidemiológicas de los mexicanos.¹² La Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la Fundación Mexicana para la Salud, representando al sector industrial, después de llevar a cabo un minucioso estudio de factibilidad, formaron el Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica. Esta organización lleva a cabo los estudios ejecutivos y de detalle para el establecimiento del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), que sería el undécimo instituto nacional de salud, insertado en el subsector de los institutos nacionales de salud. Se propone que el INMEGEN cuente con laboratorios de investigación, unidades de alta tecnología genómica e infraestructura para docencia, que le permitirían establecer una sólida vinculación horizontal a lo largo y ancho del territorio nacional, así como con instituciones del extranjero. Su estructura está diseñada en tres componentes:

- 1) Académico, para la realización de proyectos de investigación en colaboración con otras instituciones del país y el extranjero.
- 2) Aplicativo, a través de instituciones de salud en el país.
- 3) Industrial, con el fin de asegurar que la información generada derive en productos y servicios para el cuidado de la salud. Los costos iniciales para establecer esta plataforma parecerían elevados, sin embargo resultan relativamente moderados si se comparan con los costos financieros y sociales que representaría no desarrollar la medicina genómica.¹⁵

La sociedad mexicana de medicina genómica

El desarrollo de la medicina genómica en México ha generado un gran entusiasmo en la comunidad académica, industrial y política del país. La necesidad de un foro transinstitucional que estimulara la interacción de profesionales de diferentes disciplinas en torno a la medicina genómica dio lugar al establecimiento de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica (SOMESEN).

La misión de la SOMESEN es promover el conocimiento, la enseñanza y la divulgación de la medicina genómica a través de un foro multi e interdisciplinario que incorpore la investigación científica, las ciencias médicas y de la salud, las humanidades y las ciencias sociales, la tecnología y la industria en beneficio de la sociedad. Las acciones de esta corporación se organizan en cinco capítulos: investigación básica, investigación clínica, terapéutica molecular, tecnología genómica y aspectos éticos, legales y sociales de la medicina genómica.

Aspectos éticos, legales y sociales

La medicina genómica, si bien tiene un gran potencial de desarrollo, nos enfrenta a nuevos retos éticos, legales y sociales inherentes al uso de información tan íntima como la genómica. Algunos de ellos relacionados con la toma de decisiones sobre estudios genómicos, otros con aspectos sobre confidencialidad de la información genómica, por la posibilidad de que esta información pueda dar lugar a la discriminación o estigmatización de las personas por sus características genómicas.¹⁶

Por ello, resulta fundamental que México cuente con un marco jurídico que asegure el aprovechamiento de los beneficios de la medicina genómica y enfrente exitosamente los nuevos retos.

La experiencia mundial demuestra que la implementación oportuna de tecnologías médicas emergentes puede contribuir a reducir la brecha entre países ricos y pobres,¹⁷ no sólo a través de una población más sana, sino además por la reducción en los costos de atención de las enfermedades más comunes. Por ello, resulta razonable predecir que la implementación oportuna de esta plataforma contribuirá en forma importante al desarrollo de México.

Referencias

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737-738.
2. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422:835-847.
3. Lander ES, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
4. Venter JC, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
5. Jiménez-Sánchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature* 2001;409:853-855.
6. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 2003;300:286-290.
7. Guttmacher AE, Collins FS. Welcome to the genomic era. *N Engl J Med* 2003;349:996-998.
8. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics- drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-549.
9. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine: a primer. *N Engl J Med* 2002;347:1512-1520.
10. WHO. Genomics and world health. Report of the Advisory Committee on Health Research: Geneva, Switzerland: 2002.
11. Jiménez-Sánchez G. La medicina genómica como un instrumento estratégico en el desarrollo de México. *Ciencia Desarrollo XXIX* 2003. p. 33-35.
12. Jiménez-Sánchez G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science* 2003;300:295-296.
13. Jiménez-Sánchez G. Hacia el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica. Informe de Actividades 2002. [2002 Annual Report of the Consortium for the Institute of Genomic Medicine]. (Mexico, 2002. ISBN 968-5018-77-5).
14. Soberón G, Jiménez-Sánchez G, Belkind J, Gutiérrez-López A. La medicina genómica y la clonación humana: un deslinde necesario. [Genomic medicine and human cloning: a necessary delimitation]. (Fundación Mexicana para la Salud, 2003, in press.)
15. Jiménez-Sánchez G, Valdés Olmedo J, Soberón G. Desarrollo de la medicina genómica en México. *Este País* 2002;139:17-23.
16. Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003;349:562-569.
17. World Development Report 1993: Investing in Health, (World Bank, Oxford University Press, Washington, D.C., 1993).

VII. DNA: medio siglo

Epílogo

Antonio Velázquez-Arellano*

El conocimiento de la estructura del DNA, más allá de des-velar el enigma de la Vida, permite imaginar al Hombre como agente activo, consciente, de la evolución biológica, en particular, la suya propia. Cabe conjeturar que, *con el tiempo*, se intente encauzar el destino de nuestra especie y de las demás que hay en el planeta, mediante alteraciones de secuencias de bases del DNA. Voy a hacer algunas consideraciones sobre los alcances y los límites que puedan tener, por un lado, las imprescindibles reflexiones éticas al respecto y, por el otro, la factibilidad técnica de esos supuestos intentos, derivada de la naturaleza y complejidad de lo viviente. Mi opinión es que, aunque debemos pugnar porque la razón sea la que acote y encauce el empleo de la tecnología genética, está en la naturaleza humana desarrollar y perfeccionar técnicas y *con el tiempo* multiplicar sus aplicaciones, sin importarle mucho sus consecuencias, especialmente las del largo plazo. Pero la complejidad de lo viviente es tal, que se antoja imposible el que la tecnología llegue a poner en nuestras manos la conducción del destino.

En la quinta década del siglo XX empezó a revelarse el "acertijo de la vida", como llamó Max Delbrück al problema del material hereditario autocatalítico. En sus tres conferencias *¿Qué es la vida?*, dictadas en Dublín en febrero de 1943, Erwin Shrödinger sugirió proféticamente que la base de la información hereditaria debía residir en un "crystal aperiódico". En ese mismo año, Oswald Avery y sus colaboradores demostraron que la molécula en la que se encontraba esta información era DNA.

Diez años después, el enigma de la vida fue finalmente descifrado. La gran contribución de Watson y Crick hace 50 años, que estamos celebrando hoy, reside en el asombroso y hasta entonces inimaginable descubrimiento, de que el fundamento de la vida reside en secuencias formadas por la combinación de cuatro bases nitrogenadas. La esencia de la vida resultó ser *información*, equiparable a la que se puede transmitir mediante la secuencia de letras en un texto o de notas en una partitura.

Más allá de la simplicidad estética de la doble hélice, Watson y Crick nos abrieron los ojos, permitiéndonos contemplar por vez primera la piedra fundacional de todo lo viviente en el concepto de información mutable, expandible,

combinable, maleable, que se encuentra depositada en una secuencia contenida en una molécula, esto es, en una estructura física, como tal observable y manipulable.

Otros 10 años fueron suficientes para que se conociese la clave o "código" genético, y nuevamente llevó sólo otra década para desarrollar la tecnología del DNA recombinante, que permite cortar el DNA en sitios precisos y unir segmentos diferentes, provenientes de distintos individuos o especies, en uno solo, naciendo así la ingeniería genética. Por cierto que Francisco ("Paco") Bolívar, fue uno de los protagonistas de esta hazaña. Casi al mismo tiempo, Fred Sanger ideó el método para secuenciar el DNA, como si fuese una nueva piedra Roseta, lo que permitió leer la información genética. En 1985 fue desarrollada la reacción en cadena de la polimerasa ("PCR"), que permite amplificar millones de veces, en un tiempo muy breve, un segmento específico de DNA, lo que en justicia se ha equiparado con el "encontrar una aguja en un pajar", pero de forma sencilla, reproducible y barata. De entonces para ahora toda esta tecnología se ha reforzado, simplificado, automatizado, abaratado, amén de introducirse nuevos métodos, como el de los "chips" de DNA. Se han podido leer e interpretar los genomas de numerosas especies, incluyendo la nuestra, y escudriñar cómo sus diferentes partes se van expresando diferencialmente según las circunstancias del desarrollo, del entorno o de la enfermedad, de forma similar a como lo hacen los diferentes instrumentos de una orquesta al interpretar una sinfonía. Podemos producir animales y plantas transgénicos, y explorar la función de los genes, "*noqueándolos*".

En suma, en apenas medio siglo se ha logrado revelar la naturaleza físico-química de lo viviente, el misterio del desarrollo de un nuevo individuo, con su especificidad e individualidad, a partir de una humilde célula, y se empieza a indagar como cambios relativamente pequeños en el portentoso proceso del desarrollo biológico, dan lugar a grandes cambios en la forma y la función de órganos y organismos, constituyendo la raíz de la evolución de las especies lo que ahora se designa, en inglés, "*evo-devo*", *evolution of development*, en español, "la evolución del desarrollo", que no es en lo esencial mas que cambios en secuencias de DNA. Es imaginable que, con el tiempo, se puedan comprender los procesos moleculares

Académico titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Antonio Velázquez-Arellano. Instituto Nacional de Pediatría. Av. del Iman 1, 4° piso, Col. Insurgentes Cuiculco, 00453 México, D.F.

responsables de las actividades neurales, sustratos de lo mental. Nada de todo esto se hubiera logrado sin el descubrimiento inicial de que la información de lo viviente reside primariamente en la secuencia de bases en el DNA.

En el horizonte aparece la posibilidad de que el humano, producto de la evolución biológica, se trasforme en el ingeniero de ella. Es lógico que esta mera posibilidad despierte enormes temores al contemplar la desproporción entre esa potencial capacidad y la proclividad de los hombres a conducirse de manera primitiva y bárbara. Certo es también que dentro de cada hombre hay tendencias hacia la bondad y la justicia, que han sido el motor de una nueva clase de evolución -la cultural. Junto al crimen que alcanza proporciones de genocidio, se contempla el ascenso de la lucha por los derechos humanos. Recuerdo a Ignacio Chávez y lo cito: "*La humanidad no se suicida... La aguja del destino apuntará a otro rumbo. Certo, se requiere tiempo y sólo hay un camino. Como ya no somos primates... el cambio no vendrá por obra de la evolución sino de la educación. Y no será producto de unos cuantos años, requerirá el paso de varias generaciones. Pero vendrá.*".

Pero frente a esta visión optimista, otros vislumbran esa inédita evolución, ya no impulsada por la ciega selección natural, sino dirigida conscientemente por el hombre mismo. Y uno de los peligros que avizoran es la formación de una brecha cada vez más profunda entre subgrupos humanos: una élite con acceso y recursos para un mejoramiento genético, y una mayoría sin esas oportunidades. Esa brecha sería no solo creciente, sino irreducible por ser hereditaria, con el riesgo de formar *con el tiempo* dos subespecies de humanos, nuevos neandertals y cromagnones, unos al servicio de otros, sin escapatoria posible. Esta otra visión ha sido difundida ampliamente por los medios de comunicación, y por la literatura y el cine de ficción científica. Más adelante cuestionaremos su factibilidad.

Por el momento, discutiré la posibilidad de limitar, mediante indicaciones éticas y preceptos jurídicos, dicho escenario. Mi tesis es que está en lo fundamental de la naturaleza humana el desarrollar y perfeccionar técnicas y aplicarlas para solucionar toda clase de problemas, y que, *dado suficiente tiempo*, las únicas limitaciones para su utilización residen en las técnicas mismas. Por lo tanto, si llega a ser factible técnicamente, tarde o temprano el Hombre usará la tecnología genética para "mejorarse", independientemente de cualquier consideración ética o proscripción legal. Me baso en que este impulso es parte de una tendencia universal, que denominaré **MAXIMIZAR**, cuyo estudio correspondería a la nueva disciplina "*Algoritmos Genéticos*", entre cuyos pioneros están científicos e ingenieros como David Goldberg, en cuyo *Illinois Genetic Algorithms Laboratory*, se investigan los conjuntos de operaciones observables en la Naturaleza, especialmente en la Genética y la Evolución, como un enfoque práctico para problemas particularmente difíciles en el campo de la

computación. Según este principio de maximizar, todo lo observable en el cosmos, si se le da suficiente tiempo, tiende a aumentar en complejidad y a adquirir nuevos atributos *propiedades emergentes*. Muchos verán en esto un embate a la segunda ley de la termodinámica, un intento de negar la tendencia del orden a la entropía. Pero no es esta tendencia la que se percibe al contemplar la evolución del universo y de la vida. Baste considerar unos cuantos ejemplos de esta tendencia universal:

1. Del universo primitivo y simple, compacto, constituido tan solo por partículas elementales, al actual, cada vez más extenso, constituido por átomos y moléculas y formado por galaxias con millones de estrellas.
2. Del tránsito de la evolución cósmica a la biológica y de ésta a la cultural.
3. De la vida primeva, simple y relativamente homogénea, a la actual tan estructurada y extraordinariamente diversa.
4. De la vida homínida con una tecnología rudimentaria, a la existencia actual, dependiente absolutamente de una tecnología que aumenta en forma exponencial en su capacidad y diversidad.

Propongo que el maximizar es un atributo de todo ser vivo individual, que se manifiesta en el crecimiento y en el desarrollo, desde la semilla cuya planta rompe la tierra y desafía la gravedad elevándose hacia lo alto, hasta el ímpetu humano que se empeña en romper récords obedeciendo el precepto olímpico: "*Citius, altius, fortius*".

Si en verdad este impulso a maximizar es propio de la Naturaleza, incluyendo obviamente la humana, nada impedirá al Hombre, *con el tiempo*, intentar dirigir su propia evolución biológica, como ya lo está haciendo al desarrollar plantas y animales transgénicos. Dudo que la Humanidad posea la prudencia para atender las orientaciones de la Ética. Además, la perspectiva ética cambia con cada etapa de la historia humana, a veces de una generación a la siguiente, mientras que la "naturaleza humana" no parece haber cambiado mucho a lo largo de la existencia del género humano.

Entonces, será de la propia naturaleza y de las peculiaridades de las técnicas genéticas que emergerán las limitaciones a los intentos de dirigir nuestra evolución y la del planeta mismo.

La cuestión ya no es, pues, si será bueno o malo intentar dirigir la evolución manipulando las secuencias del DNA, sino si será o no factible. Para resolverla es necesario examinar el paradigma básico en el estudio de la herencia biológica, que supone una alta correlación entre el genotipo y el fenotipo, en otras palabras, un alto determinismo genético. Esta suposición es verdadera sólo en fenotipos heredados de acuerdo con las leyes de Mendel, que no pasan de ser unos pocos miles y cuya frecuencia es usualmente muy baja. Por ejemplo, en la hemofilia o el

albinismo, el haber recibido el gen defectuoso es necesario y suficiente para que se presente la enfermedad. Pero en la mayoría de los fenotipos comunes como la fisonomía, el temperamento, las habilidades físicas y artísticas, el comportamiento, así como la predisposición a padecer enfermedades comunes (infarto del miocardio, hipertensión arterial, diabetes, asma, cáncer, trastornos psiquiátricos), en todos estos fenotipos intervienen numerosos genes, cada uno con un efecto muy pequeño, resultando el fenotipo de múltiples y complejas interacciones entre estos genes, entre ellos y sus productos, y entre todos y los impredecibles e incontables factores del entorno, incluyendo la experiencia completa del organismo como un todo. Además, aunque ciertamente la información contenida en el genoma es extraordinariamente importante para el desarrollo y funcionamiento de cada nuevo organismo, y de ella depende gran parte de su especificidad e individualidad, la construcción del fenotipo está regida por una lógica que va mucho más allá del genoma, encauzada y acotada por restricciones no-lineales o epigenéticas, que apenas si logra vislumbrar la biología moderna.

La biología actual parece estar en una etapa similar a la de la física en las primeras décadas del siglo veinte, cuando hubo que admitir un nivel de indeterminación basado en el principio de incertidumbre de Heisenberg y, décadas después, una fuente adicional de incertidumbre, dada por la naturaleza caótica de muchos de los fenómenos naturales. Es preciso pues admitir, más allá del reduccionismo genético, la complejidad epigenética y tomarla en cuenta en el estudio de los fenotipos a niveles superiores del molecular.

Los grandes avances en la investigación de la naturaleza, que han dado lugar a las revoluciones científica e industrial, se deben en forma importante a la simplificación de los problemas objeto de estudio, de forma que muchas relaciones entre variables se fueron equiparando a relaciones lineales, lo que ha facilitado la elaboración de hipótesis que pueden ser sometidas a comprobación, y a la obtención de resultados reproducibles al ajustar las variables durante los estudios. Ésta es la lógica científica, galileico-cartesiana.

El nuevo desafío para la ciencia en general, y la biología en particular es, sin abandonar el método cartesiano, que le ha conferido a la ciencia su inmenso poder y éxito para extraerle secretos a la Naturaleza, estudiar el "todo" de los fenómenos, sus aspectos integrativos, las

interacciones dinámicas que se manifiestan cuando las partes se observan a niveles de mayor organización y no sólo aisladamente, en suma, adoptar una visión sistémica de los fenómenos observados, en su modalidad de *sistemas complejos*. Una de las características cruciales de estos sistemas es que poseen *propiedades emergentes*, i.e., el todo no es igual a la suma de las partes.

Nos encontramos pues en una situación paradójica. Se acaba de secuenciar el genoma humano, y los medios masivos de comunicación y los investigadores proclaman con euforia que nos hemos adueñado del "libro de la vida". Se anuncia con fanfarrias que con el cambio de siglo y de milenio la humanidad inaugura una nueva época, la "era postgenómica". Ciertamente, pueden considerarse como fantásticos los avances en el conocimiento y en la tecnología que han surgido gracias al descubrimiento, hace 50 años, por Jim Watson y Francis Crick, de que la esencia de la *Vida es Información*, contenida en *Secuencias* de bases nitrogenadas del DNA, pero ante este extraordinario panorama cabe la posibilidad de una desilusión justamente porque, como lo ha señalado Strohman, entre otros, se ha utilizado el paradigma del determinismo genético, ciertamente apropiado y exitoso a escala molecular, para explicar fenómenos a niveles superiores de la organización biológica. Por esta razón quizás estemos cerca de una crisis del *paradigma* reinante —según el modelo de desarrollo científico que propuso Thomas Kuhn.

Al haber mostrado la debilidad de la premisa fundamental de la Genética —la supuestamente alta correlación entre genotipo y fenotipo, y poner en evidencia la complejidad de la construcción del fenotipo, con la consecuente incertidumbre para predecirlo a partir del genotipo, quedan expuestas las limitaciones de esos potenciales intentos ya no solo de dirigir concientemente el curso de la evolución biológica, sino de procurar "mejorar" características fenotípicas como las habilidades intelectuales, artísticas o atléticas de seres humanos.

El reconocimiento de la complejidad del fenotipo debe cambiar en forma radical el estudio de los fenómenos biológicos y nuestra forma de pensar en ellos. Esto nos lleva a navegar en mares desconocidos, lejos de nuestros amados y seguros paradigmas. El desafío es enorme: más allá del desarrollo de nuevas estrategias, métodos y tecnologías, es preciso elaborar una nueva teoría general de lo viviente.