



# *La ciencia borrosa o la incertidumbre genética*

*Blurred Science or Genetic Uncertainty*

■ José Miguel García Sagredo

## Resumen

La descripción reciente de un paciente con una miopatía hereditaria, cuyo ADN mitocondrial no procedía de su madre sino de su padre, ha puesto en entredicho algunos de los axiomas en los que se apoya la genética moderna. El autor del artículo hace algunas consideraciones al respecto.

## Palabras clave

ADN mitocondrial. Las siete Evas. Herencia materna del ADN.

## Abstract

The recent description of a patient with hereditary myopathy, whose mitochondrial DNA did not come from his mother but rather from his father has put in doubt some of the axioms on which modern genetics is based. The author of the article makes some comments in this regard.

## Key words

Mitochondrial DNA. The seven Evas. Maternal inheritance of DNA.

■ Alguno de los grandes principios científicos elaborados en los siglos XIX y XX han empezado a caer como si las postrimerías del siglo XX y el principio del siglo XXI o, ¿por qué no?, el cambio de milenio, tuviera un efecto iconoclasta.

Este hecho se adecua con la idiosincrasia o el espíritu dominante de las sociedades avanzadas, como si nada fuera totalmente cierto o, más bien, como si sólo fuera cierto aquello que se puede ver (léase percibir) por uno mismo.

La ciencia biomédica no ha sorprendido por su inseguridad ya que está basada en la variabilidad biológica y, por tanto, es muy difícil establecer principios seguros y mucho menos

---

El autor es Médico del Servicio de Genética Médica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y Vicepresidente de la European Cytogenetics Association.

inmutables. La Genética parecía escaparse de este fenómeno. Como si de una tabla periódica se tratase, la razón estaba en que el código genético es único para todos los seres vivos y, aún más fácil, está basado en la variación de ¡cuatro! letras (bases). De aquí que la ciencia Genética sea cartesiana, sobre todo en lo que a las probabilidades de herencia de un genotipo se trata. De esta forma, se han podido establecer modelos matemáticos, en algunos casos muy complejos, aplicables a los modelos hereditarios en poblaciones, mezcla de genes, evolución, etc. Tan seguro se estaba de la exactitud en la transmisión del ADN y de sus variantes (polimorfismos) individuales, que han hecho que métodos como la determinación de la paternidad y la huella genética para identificar a los individuos se consideren casi exactos.

Pues bien, nada es tan fácil como parece. La regla no escrita acerca de que cuanto más se profundiza en el conocimiento más lejos se está del saber y más excepciones se encuentran se ha cumplido. El cartesianismo de la Genética estaba basado en dos principios fundamentales:

1. La capacidad del ADN de replicarse o copiarse de forma idéntica (con la excepción de las mutaciones traducidas en enfermedades o en variabilidad genética).
2. Cada individuo recibe una copia del genoma de cada uno de sus progenitores.

En la década de los años 90 el estudio profundo de dos síndromes malformativos puso de manifiesto dos hechos diferentes, que ocurrían a la vez y echaban por tierra parte de los "principios genéticos". Estos síndromes son el de Prader-Willi y el de Angelman, ambos producidos por una microdeleción de una pequeña parte, aparentemente igual, del cromosoma 15. Lo que se supo entonces, y que sirvió para explicar el hecho de que dos lesiones parecidas dieran lugar a dos síndromes completamente diferentes, era lo siguiente:

1. Existen individuos que, en vez de tener un cromosoma de cada par proveniente de cada uno de sus progenitores, pueden tener los dos cromosomas del mismo progenitor, en unos casos del padre, en otros de la madre.
2. Existen genes que funcionan de distinta manera, dependiendo de si han sido heredados del padre o de la madre.

Al primer fenómeno se le denomina "disomía uniparental" y puede ocurrir con diferentes cromosomas; actualmente se conocen más de diez enfermedades en humanos que están originadas por este acontecimiento anómalo. El segundo fenómeno se denomina "*imprinting*" y consiste en un "marcado" o impronta del gen que se produce en la meiosis paterna o en la meiosis materna. Este marcado inhibiría el gen, lo que a su vez nos ha enseñado que en algunos *loci* sólo es necesario que funcione uno de los dos alelos, el de la madre o el del padre; en caso contrario, puede aparecer una patología como ocurre en los síndromes de Prader-

Willi y de Angelman, ya que sólo existiría el gen inhabilitado. En otros casos, como en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, lo que sucede es que ambos genes son funcionales.

Estos hechos obligaron a modular los cálculos de segregación de genes y a pensar que las excepciones podían ser más frecuentes y no achacables a lo que de forma simplista se había venido asumiendo: *pater semper incertus*, que en algunos centros dedicados a análisis moleculares había llevado a asegurar que la infidelidad dentro del matrimonio estaba cercana al 10%.

Confirmadas estas excepciones con el ADN, aquéllas no parecían ocurrir con otro tipo de ADN, un ADN extranuclear denominado ADN mitocondrial (ADNmt), que además de ser muy pequeño (16.000 pares de bases) y contener pocos genes, se transmite de forma particular. Dado que este ADNmt está en las mitocondrias, que a su vez se encuentran en el citoplasma, y que el cigoto está formado por un óvulo completo (núcleo y citoplasma) y la cabeza de un espermatozoide (prácticamente sólo núcleo), todas y cada una de las mitocondrias de un ser vivo provienen del óvulo, por lo tanto de la madre. Esto quiere decir que es un ADN que se hereda exclusivamente por vía materna (1).

Al ser una molécula pequeña, en comparación con el ADN genómico nuclear, ha podido ser bien estudiado, conociéndose la mayoría de sus mutaciones y la secuencia o "periodicidad" en la que éstas se producen. Estudiando las diferencias de ADNmt en diferentes grupos étnicos, ha sido fácil conocer la evolución del género humano (2). De esta manera se ha construido una teoría sólida sobre cómo surgió la especie humana y cuáles han sido sus migraciones. Hoy parece fuera de toda duda que los humanos procedemos de un tronco común único, de una "Eva ancestral", negra para más señas, localizada en África, de la que luego han derivado siete grandes ramas que han dado lugar a las siete Evas (v. el libro "Las siete hijas de Eva" (3), que no por ser un libro divulgativo deja de tener un alto rigor científico, siendo apto para lectores de muy diverso bagaje cultural y científico).

Desde finales de agosto pasado, algunos han empezado a pensar que esta teoría también podría ser puesta en duda. La bomba que ha pretendido minar esta teoría es el artículo aparecido en "The New England Journal of Medicine" en que se describe un individuo que posee mitocondrias paternas. Los autores, Schwartz y Vissing (4), daneses, describen un hombre con una enfermedad muscular genética originada por una mutación en el ADNmt. Dado que la madre es normal, se piensa que se trata de una mutación *de novo* y en estos casos es fácil encontrar una heteroplasmia, es decir, células que tienen diferentes mitocondrias, unas con la mutación y otras normales. Así resultó que las células musculares tenían la mutación mitocondrial mientras que las sanguíneas no. Hasta aquí todo dentro del guión, pero la sorpresa fue que las mitocondrias de la sangre eran diferentes de las mitocondrias musculares en más aspectos que la mutación, era como si procedieran de progenitores (¿madres?) distintos. Piénsese que el ADNmt también sirve como huella genética para identificar individuos, utilizado generalmente en cadáveres ya que en los huesos es más fácil encontrar ADNmt intacto (con este método se han identificado los restos de los Romanov, la familia del último Zar ruso).

Como no era posible que este individuo tuviera dos madres, se repitió el estudio al tiempo que se estudiaba el ADNmt de la madre y del padre. Aquí apareció la gran sorpresa, las células normales tenían las mitocondrias maternas mientras que en las células musculares, portadoras de la mutación, el ADNmt provenía del padre. Esta es la primera vez que se detecta el paso de mitocondrias paternas a un descendiente. La única explicación que los autores apuntan y que corrobora el editorial, que aparece en el mismo número de "The New England Journal of Medicine" (5), es que es posible que algunas mitocondrias del espermatozoide (tiene muy pocas, las necesarias para asegurar sus funciones) puedan pasar intactas al óvulo, algo que ya se había demostrado, aunque se sabía que no perduraban mucho debido a que debe haber mecanismos, aún hoy desconocidos, que se encargan de eliminar estas mitocondrias paternas. En el paciente al que nos estamos refiriendo, lo que habría ocurrido es que la mutación —probablemente poscigótica— habría conferido una ventaja selectiva a las células que la portaban y habría impedido su eliminación. Por este motivo, se ha recomendado que, a partir de ahora, en el caso de mutaciones *de novo* en el ADNmt, se estudie a ambos progenitores para observar la frecuencia de este hallazgo.

Una vez más, el avance en el conocimiento ha detectado una excepción, si bien no parece que ésta sea capaz de minar la teoría de la evolución de la especie humana, ya que sólo se produciría en mutaciones deletéreas. Con lo que sabemos, parece que siguen vigentes nuestras teorías sobre el origen común, aunque habrá que estar atentos a la saga.

Retomando las reflexiones con las que se iniciaba este breve escrito, es posible sugerir aquí un corolario para el inicio del siglo XXI: aunque el hombre de ciencia debe ser humilde y nada dogmático, su aportación a la sociedad debe ser clara, sobre todo, si tenemos en cuenta que en las sociedades avanzadas tecnológicamente los principios morales y éticos y la corriente dominante de pensamiento se basan, cada vez más, en el positivismo científico. Estos principios y las conductas que de ellos emanan deben ser tan flexibles como el propio conocimiento científico.

## Bibliografía

1. Birky CV. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. *Annu Rev Genet*, 2001; 35:125-48.
2. Cann R, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*. 1987; 325:31-6.
3. Sykes B. *Las siete hijas de Eva*. Madrid: Editorial Debate, 2001.
4. Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *New Eng J Med*, 2002; 347:576-80.
5. Williams RS. Another surprise from the mitochondrial genome. *New Eng J Med*, 2002; 347:609-12.