



## **Antropología biológica en la era genómica**

Pedro Moral Castrillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Animal-Antropología; Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

La Antropología Biológica es una rama de las Ciencias Biológicas, de carácter multidisciplinar que se ocupa de la biodiversidad humana y, más concretamente, de la diversidad de los grupos humanos. Su principal cometido es el estudio del origen y mantenimiento de la variabilidad y diversidad biológica en las poblaciones humanas, proporcionando una explicación de los cambios biológicos acaecidos en el tiempo y en el espacio. En consecuencia, el marco conceptual básico de la Antropología Biológica es la teoría evolutiva.

Como ciencia, la Antropología Biológica es relativamente reciente (consenso general sobre la primera mitad del siglo XIX con la creación de centros o instituciones específicos en Francia y Alemania). En la primera época, los estudios se centraron principalmente en la descripción de la variación morfológica. Posteriormente y en paralelismo con los avances subsiguientes en el campo de la investigación biológica, se han ido ampliando las dimensiones y panorama de estudio de la biodiversidad humana. Actualmente las grandes áreas de la Antropología Biológica incluyen la variabilidad morfológica, la variabilidad en los patrones reproductores y movilidad poblacional, y la diversidad genética, aplicadas al estudio del origen de nuestra especie y su relación con otras especies próximas (Evolución Humana), la adaptabilidad humana (Biodemografía y Ecología Humana) y el origen y distribución de las poblaciones humanas actuales (Genética/Genómica de Poblaciones Humanas). Uno de los campos que ha experimentado mayor desarrollo en los últimos tiempos es el estudio de la diversidad genética y es del que nos ocuparemos más específicamente en esta ocasión.

A principios de 1900, el descubrimiento de Landsteiner del grupo sanguíneo ABO, abrió el acceso al análisis de la diversidad genética humana, completada con el establecimiento de las bases matemáticas teóricas del cambio genético en las poblaciones (Fisher, Haldane, Wright, 1920-1930). Durante más de 70 años este acceso sólo pudo ser parcial, a través de los denominados “polimorfismos clásicos o proteicos”, por razones de índole metodológica. Sin embargo, a partir de mediados de 1970, la implementación de métodos eficientes de secuenciación del DNA y su extraordinario desarrollo posterior, ha permitido el análisis de genomas enteros, entre ellos el humano (2001). La llegada de la era genómica, un hito científico indudable, ha revolucionado la



Biología actual y, en particular, la Antropología Biológica con unas perspectivas prometedoras para la comprensión de la diversidad genética de los humanos y sus aplicaciones en la reconstrucción de la historia demográfica de las poblaciones actuales y en la epidemiología genética.

Nuestro genoma contiene claves de nuestra historia demográfica, incluyendo probablemente también la variabilidad morfológica, y de la historia natural de la enfermedad en las poblaciones humanas. Aunque se puede esperar que las posibilidades de aplicación del análisis genómico en Antropología Biológica sean muchas e importantes, las contribuciones actuales más relevantes hacen referencia a las relaciones filogenéticas con otras especies de primates y al origen y evolución de las poblaciones humanas actuales. A continuación se comentan algunos aspectos de la incidencia de la era genómica relativos a este último ítem.

A partir del análisis del genoma de algunos individuos se ha puesto de manifiesto la existencia de numerosos sitios variables (del orden de millones; alrededor de 1/1000 nucleótidos de un total de  $3,14 \times 10^9$  de un genoma humano) que constituyen los denominados polimorfismos. La mayoría de estos polimorfismos en cambios de nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) son de tipo bialélico, la mayoría transiciones (A por G o T por C), que comúnmente se explica porque implican menores diferencias químicas. Una relación de SNPs detectados hasta el momento actual en el genoma humano puede encontrarse en el banco de datos del HapMaP. La variación de los SNPs de nuestro genoma se completa con los polimorfismos de tipo microsatélite (STRs) de los cuales actualmente hay más de 600 conocidos.

Es muy posible, como apuntan algunos autores (Cavalli-Sforza, 2007) que nuestro conocimiento de la variación polimórfica en el hombre esté sujeto a sesgos de discernimiento ya que los polimorfismos actuales y, en consecuencia, los DNA chips diseñados para su análisis, se han identificado en un número reducido de muestras y quizás tengamos que esperar al análisis de más genomas individuales para tener un conocimiento más completo de nuestra diversidad genómica. Aún así, las posibilidades actuales de análisis de la variación genómica utilizando millones de marcadores han representado un progreso substancial para el estudio de las poblaciones humanas, como se desprende de publicaciones recientes.

Los datos actuales indican que la mayoría de polimorfismos no revelan diferencias importantes entre poblaciones, de acuerdo con el bajo grado de variación de nuestra especie en comparación con otros mamíferos. Sin embargo, hay algunos genes o segmentos de DNA que muestran diferencias poblacionales importantes y que son utilizados como marcadores de ancestralidad (*Ancestry Informative Markers*, AIMs). El uso de series de un número variable de



marcadores genómicos, desde unos cientos hasta medio millón, han sido especialmente ilustrativos en la demostración de subestructuración genética poblacional en distintos colectivos de distinto alcance, como en europeos (Novembre y col., 2008; Tian y col., 2008) o dentro de americanos de origen europeo (Price y col., 2008). Una consecuencia interesante de la gran cantidad de variación genómica disponible actualmente es el incremento del poder de discriminación del grupo geográfico a unas distancias de pocos cientos de kilómetros a partir del DNA individual (ver por ejemplo, Novembre y col., 2008). Aunque la mayoría de los datos genómicos actualmente disponibles corresponden a estudios de susceptibilidad genética a fenotipos complejos (*genome wide association Studies*, GWAS), muchos de ellos están proporcionando gran cantidad de información novedosa sobre las relaciones fenotipo-genotipo y la diversidad poblacional en nuestra especie.

La diversidad genética humana actual es el resultado de la acción de factores demográficos y biológicos. Comúnmente se acepta que muchas mutaciones son de tipo neutro, cuya variación podría explicarse por equilibrio mutación-deriva, pero algunos análisis genómicos poblacionales están identificando una serie de segmentos de nuestro genoma cuya variación sugiere un efecto selectivo (ver por ejemplo, Scheinfeldt y col., 2009). En general, la disponibilidad actual de datos genómicos representa una oportunidad sin precedentes para resolver problemas antiguos y diseñar modelos a una nueva escala (la genómica) de procesos genético poblacionales, como la mutación, selección y recombinación, y para el análisis filogenético (Rannala y Yang, 2008).

El origen (tiempo y lugar), la dispersión de las poblaciones humanas actuales y el significado de la distribución de la diversidad genética actual son otros aspectos sobre los que cabe esperar una incidencia definitiva de la era genómica. Los datos existentes hasta la fecha de la variación del DNA de herencia uniparental (mtDNA y cromosoma Y) son compatibles con una antigüedad no mayor de 175.000 años (error estándar del 10%) para el mtDNA, aunque para el cromosoma Y la estimación es más reciente, de unos 50.000 años, posiblemente consecuencia de la poliginia. Fechas alrededor de 150.000 estarían de acuerdo con las indicaciones del registro arqueológico sobre la aparición en el este de África de la morfología humana actual, sin olvidar el contexto de controversia al respecto entre las hipótesis del “origen africano reciente” y la teoría “multirregional”. La diversidad genética uniparental parece más compatible con la primera hipótesis, pero algunos datos publicados hace algunos años, sobre la variación en el cromosoma X o en autosomas eran interpretados como indicadores de un origen más antiguo (entre 500 y 800 mil años). Recientemente, un estudio de la variación genómica mundial (Li y col.,



2008) es compatible con un origen este-africano de las poblaciones humanas actuales, pero no es posible dar estimaciones de la antigüedad de la variación observada por las complicaciones debidas a la recombinación. En realidad, esta dificultad constituye un reto para la era genómica a la espera de una definición precisa de los grupos de desequilibrio de ligamiento en nuestros autosomas. En cualquier caso, teniendo en cuenta los tamaños efectivos del cromosoma X y de los autosomas en comparación con el DNA uniparental, es esperable que las estimaciones de antigüedad de los autosomas sean del orden de 3 o 4 veces mayores. No se debe perder de vista, sin embargo, que en el hombre se han descrito polimorfismos de la región HLA con una antigüedad mayor de 15 millones, casos que podrían relacionarse con selección por sobredominancia. Admitiendo la hipótesis más común de un origen relativamente reciente, la dispersión de los humanos modernos les ha llevado a la colonización de todo el globo terrestre, posiblemente con dinámicas y modelos de expansiones no necesariamente uniformes en todas las regiones y que representan una complicación a la hora de aplicar la genética poblacional a nuestra evolución. Posiblemente el estudio de la variación genómica humana llevará a despejar muchas de las dudas actuales al respecto. Los datos genómicos poblacionales más completos disponibles (Li y col., 2008) evidencian una relación entre diversidad y geografía que sería consistente con un modelo general de dispersión basado en efectos fundadores en serie desde el este de África, sin perjuicio de dinámicas poblacionales en zonas geográficas concretas. Es posible que todavía tengamos que esperar a nuevos estudios con una representación poblacional y geográfica más completa para tener respuestas concretas a los modelos de dispersión que han caracterizado la evolución de los humanos actuales.

Finalmente, en lo que concierne a la distribución de la variación genética, clásicamente se reconoce (en los 1980s, Levontin) que la mayor parte de esta varianza corresponde a las comparaciones entre individuos de la misma población (85%) mientras que la variación interpoblacional es sólo del 15%, aunque suficientemente importante como para reconstruir historias genéticas poblacionales. Los datos genómicos actuales dan estimaciones parecidas aunque algo más bajas (STRs: 5% y SNPs: 10%). Estas estimaciones resucitan el viejo problema del concepto de raza, si la variación interpoblacional en humanos justifica o no la definición de las razas. Prescindiendo de connotaciones sociales e históricas, la variación genómica interpoblacional no parece un argumento serio para el establecimiento de las razas. Las estimaciones de las subdivisiones más eficientes estadísticamente muestran una asociación con la geografía que se asemeja, pero que no es igual, a la división continental. Por otro lado, datos actuales indican que la correlación entre distancias genéticas y geográficas es

una de las más altas ( $r=0,89$ ) observadas en biología (Ramachandran y col., 2005) y que sería indicativo de que la variación genética en el hombre es esencialmente de tipo continuo. En este sentido, algunos autores propugnan, como unidad de estudio de la diversidad genómica poblacional, grupos pequeños de individuos (más allá de las divisiones continentales o pseudocontinentales, o “raciales”) que posibiliten la consideración de las barreras sociales. El análisis genómico de estas unidades grupales proporcionará sin duda un conocimiento mucho más preciso de la evolución de las poblaciones humanas y será de gran aplicación epidemiológica.

### Bibliografía

- Cavalli-Sforza, L.L. (2007) Human evolution and its relevance for genetic epidemiology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 8: 1-15.
- Li, J.Z., et al. (2008) Worldwide Human Relationships Inferred from Genome-Wide Patterns of Variation. *Science*, 319: 1100-1104.
- Novembre, J., et al. (2008) Genes mirror geography within Europe. *Nature* 456: 98-101
- Price, A.L., et al. (2008) Discerning the ancestry of European Americans in genetic association Studies. *PloS Genetics* 4: 9-17.
- Rannala, B., Yang, Z. (2008) Phylogenetic inference using whole genomes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 9: 217-31.
- Sheinfeldt, L.B., et al. (2009) Population genomic analysis of ALMS1 in human reveals a surprisingly complex evolutionary history. *Molecular Biology and Evolution* 26: 1357-67.
- Tian, C., et al. (2008) Analysis and application of European genetic substructure using 300 k SNP information. *PloS Genetics* 4: 29-39.



Pedro Moral Castrillo se licenció en Biología por la Universidad de Barcelona en 1978, obteniendo el Grado de licenciatura al año siguiente. Se doctoró por la misma Universidad en 1986, y desde 1988 ha ejercido la docencia allí, en áreas como la Biología Humana, Genética Humana, así como diferentes másters y cursos de doctorado, siendo actualmente Profesor Titular de la Unidad de Antropología del Departamento de Biología Animal de la Universidad de Barcelona. Ha dirigido trece tesis doctorales (ocho presentadas y cinco en preparación), seis Másters experimentales en Biología y dieciséis DEAs. Su actividad investigadora se centra en las áreas de Antropología Biológica, Genética de poblaciones humanas y Epidemiología genética, habiendo participado en 34 proyectos de investigación competitivos, en 20 de ellos como Coordinador. Es autor de más de 150 publicaciones (el 80% de ellas en revistas internacionales), 40 capítulos de libro y 155 comunicaciones a Congresos. Conferenciante invitado y miembro del comité científico de diversos congresos internacionales.