



© Johannes Krause. Grupo neandertal por Atelier Daynes, París, Francia. Museo de los Neandertales de Krapina (Croacia). Proyecto y realización del museo: Zeljko Kovacic y Jatrov Radovic

Reconstrucción de un grupo de neandertales. Algunos de estos se muestran como pelirrojos, rasgo genético que descubrió el equipo de El Sidrón en 2007 y que se ha incorporado ya a toda la imagerie neandertal.



# EL GENOMA NEANDERTAL

## UN CAMBIO DE PARADIGMA EN LA EVOLUCIÓN HUMANA

Carles Lalueza-Fox

### ■ LA UNICIDAD HUMANA

La mayoría de visiones cosmogónicas sobre el origen de los humanos nos lo muestran como algo procedente de la divinidad, de fuera del mundo natural. Ello ha sido en parte influido por nuestra evidente unicidad. Porque, de todas las especies de humanos del pasado, quizá más de una decena, nosotros somos los únicos que hemos llegado hasta tiempos históricos. Si nos consideramos excepcionales es, en el fondo, por la constatación de que somos únicos. Pero si alguna otra especie, como por ejemplo los neandertales, hubiese sobrevivido, no cabe duda de que el desarrollo intelectual de Occidente habría sido diferente.

Filósofos como Platón, Aristóteles, Descartes, Rousseau, Hume o Marx han debatido sobre el verdadero significado de la naturaleza humana, pero sus ideas nunca han podido ser contrastadas con el método científico, porque les faltaba una base empírica. En otros casos se han propuesto como definitorios de los humanos algunos rasgos que después se han encontrado en otros primates, o incluso en mamíferos no primates, como el reconocimiento en espejo o la existencia de cultura o de tecnología. Normalmente se trata de rasgos de tipo cognitivo o social (que son aspectos humanos que nosotros mismos admiramos) que han sido seleccionados de forma apriorística porque encajaban en una determinada visión ideológica de cómo debía ser el ser humano. En esta lista se ha incluido la existencia de lenguaje, de arte figurativo, de autoconciencia, de una conducta simbólica compleja, del miedo a la muerte y de la creencia en un más allá. Podemos detectar la subjetividad de estos planteamientos, por ejemplo, en el caso del lenguaje. El evangelio de San Juan empieza de manera impresionante con esta afirmación: «En el principio era el Verbo, y el Verbo era con Dios, y el Verbo era Dios.»

Hay gente, incluyendo investigadores de psicología evolutiva, que querrían creer que este rasgo tan excepcional debe ser exclusivo de nuestra especie. Obviamente, nadie estaría tan entusiasmado con la idea definitoria propuesta por el escritor ruso Dostoyevski, que decía:





«solo los humanos pueden ser tan artísticamente crueles». Pero la misma subjetividad también afecta a aquellos que proponen rasgos que podemos considerar como negativos; se ha descubierto, por ejemplo, que otros primates también se dedican a engañar a sus congéneres para conseguir comida, sexo o atención materna, y, por tanto, tampoco la mentira es exclusivamente humana. Para ver hasta qué punto son problemáticas todas estas definiciones, no hay más que recordar que nadie consideraría a alguien que fuera mudo, que no pudiese crear arte, que fuera ateo o que incluso se encontrase inconsciente en un hospital como si no fuera humano. En este sentido, el escritor Italo Calvino no se equivocaba cuando afirmaba que «la raza humana es un conjunto de individuos que debería definirse mediante la inclusión de todos ellos». Es decir, se trataría de una aproximación *a posteriori*, contrastable desde la ciencia: ver primero lo que tenemos en común todos los humanos.

La era de la genómica ha abierto un nuevo frente para estudiar la naturaleza humana. Disponemos de los genomas de póngidos, nuestros parientes vivos más próximos (algunos ya publicados, como el del chimpancé, y otros, como el del bonobo y el orangután, en fase de análisis), y tenemos ya genomas humanos personalizados (hay que recordar que el genoma humano del proyecto original es en realidad un palimpsesto de diferentes individuos), como los de Jim Watson y Craig Venter. En el primer caso, sin embargo, es posible que se trate de referencias evolutivas demasiado alejadas en el tiempo como para que puedan dar una información muy precisa a nivel de genes con una alta tasa de cambio evolutivo. Es decir, aquellos genes que se han modificado en el linaje humano en las últimas decenas de miles de años, que es precisamente cuando surge nuestra especie. Nuevamente, la extinción de numerosas especies de homínido en los últimos dos millones de años ha dejado un enorme vacío de información evolutiva que el estudio del genoma del chimpancé no puede llenar.

Algunos investigadores creen que, si se estudia con detalle lo que compartimos entre todos los genomas humanos, podremos construir una definición objetiva de la naturaleza humana. Pero los primeros datos del proyecto llamado «de los mil genomas» están empezando a mostrar otra dificultad: la enorme variación que existe en el genoma a nivel intraespecífico, incluso en rasgos, como las duplicaciones de segmentos enteros de cromosomas, que hasta ahora no se habían ni considerado. Es decir, podemos encontrar variantes genéticas presentes en todos los individuos estudiados pero no podemos estar seguros de que no carezca de ellas el siguiente individuo que analicemos. El problema será especialmente grave en las poblaciones más variables de la humanidad



© Equipo de Investigación de El Sidrón  
 © Johannes Krause, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology

El investigador de la Universidad de Oviedo Marco de la Rasilla y Svante Pääbo, el investigador principal del Instituto Max Planck, en la cueva de El Sidrón de Asturias. Además de los fragmentos de la cueva de Vindija, el borrador se complementó con la secuenciación de otros tres neandertales procedentes de Mezmaiskaya (Rusia), de Feldhofer (Alemania) y de El Sidrón. El autor de este artículo, Carles Lalueza-Fox (debajo), forma parte del equipo multidisciplinar que estudia la cueva asturiana y ha participado en el Proyecto Genoma Neandertal.





Entrada de la cueva de Vindija, en Croacia. Los huesos utilizados para elaborar el borrador genómico del neandertal han sido encontrados en este yacimiento.

actual, las del África subsahariana, como se ha visto recientemente en la publicación de varios genomas de joisan y bantú. Una dificultad adicional sería la de categorizar como «exclusivo del humano moderno» variantes génicas que en realidad podrían haber estado presentes en otras especies extintas de homínido. Eso introduciría un bajo conceptual en nuestra comprensión de la naturaleza humana, porque nos interesan precisamente aquellas variantes presentes solo en nuestra especie.

A pesar de todos estos problemas, es obvio que lo que nos hace humanos a todos por igual es el hecho de compartir ancestros comunes, con numerosas interconexiones que integran a todos los humanos actuales en una gran red evolutiva. Pero eso no significa que todo el mundo comparta exactamente todos los genes de este proceso. Es decir, la corriente de la herencia, la historia evolutiva en común, es lo que nos acerca como especie, no un marcador concreto en la humanidad actual. Así pues, si pudiésemos acceder a la información genética de una referencia evolutiva más próxima en el tiempo que la de los chimpancés, entonces estaríamos en situación de poder delimitar exactamente las novedades evolutivas únicas de nuestra especie.

**«LOS INVESTIGADORES GENÓMICOS DEL PROYECTO HAN DESCUBIERTO QUE EN VARIAS SECCIONES CROMOSÓMICAS, EL GENOMA NEANDERTAL ES MÁS SEMEJANTE A LOS TRES GENOMAS NO AFRICANOS QUE A LOS DOS AFRICANOS»**

## ■ EL PROYECTO GENOMA NEANDERTAL

Los neandertales (*Homo neanderthalensis*) parece que surgieron de una serie de poblaciones más arcaicas del Pleistoceno medio europeo, a menudo clasificadas como *Homo heidelbergensis*. Fueron una especie humana que habitó en Eurasia hace entre unos 400.000 y unos 30.000 años, y que inició su proceso de extinción con la llegada a Europa, hace unos 40.000 años, de nuestros antepasados procedentes de África. La naturaleza exacta de sus interacciones durante este proceso, el significado adaptativo de sus peculiares rasgos morfológicos y el alcance real de sus capacidades cognitivas son aún motivo de controversia entre los investigadores.

Las técnicas de biología molecular han permitido, desde 1997, recuperar trece secuencias de ADN mitocondrial (incluyendo media docena de genomas mitocondriales o mitogenomas completos) de diferentes neandertales, incluyendo algunos del yacimiento asturiano de El Sidrón, datados hace 49.000 años. El ADN mitocondrial de los neandertales es diferente del de los

humanos actuales y muy semejante entre sí, incluso entre individuos separados por miles de kilómetros. Se ha podido estimar, mediante el uso del reloj molecular, que ambos linajes de homínidos se separaron hace medio millón de años. Todo eso indica que los neandertales no contribuyeron al ADN mitocondrial de los humanos modernos y que eran una especie con muy poca diversidad, y por tanto, con unos efectivos demográficos muy bajos.

El Proyecto Genoma Neandertal es un gran proyecto científico liderado por Svante Pääbo, del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva de Leipzig (Alemania),

llevado a cabo con la colaboración de la compañía privada 454 Life Sciences-Roche, al que posteriormente se ha añadido la compañía Solexa-Illumina. El proyecto se inició en julio de 2006 con el objetivo de conseguir generar un borrador genómico neandertal en unos dos años. La finalización de este borrador se presentó públicamente el 12 de febrero de 2009, en la simbólica fecha del aniversario de Darwin. El análisis de todos los millones de secuencias de ADN costó un año entero, y la publicación no ha visto la luz hasta el pasado 7 de mayo, en la revista *Science*.

La consecución de este proyecto ha sido posible gracias a nuevas plataformas tecnológicas de secuenciación



masiva en paralelo (también conocidas como de ultra-secuenciación), que no existían hace solo cuatro o cinco años, y que han permitido pasar del carácter artesanal del estudio del ADN antiguo a la generación de genomas extintos completos y del laborioso trabajo experimental a un análisis esencialmente informático.

La mayor parte del borrador se ha llevado a cabo a partir de tres pequeñas muestras óseas del yacimiento croata de Vindija, encontradas en el año 1980 y etiquetadas como Vi33.16, Vi33.25 y Vi33.26. Las tres corresponden a individuos femeninos diferentes, aunque la primera y la última comparten el mismo ADN mitocondrial y, por tanto, pueden estar emparentadas maternalmente. El borrador generado tiene una cobertura genómica de casi 2x, lo que significa que, de media, cada nucleótido del genoma (¡y hay unos 3.100 millones!) está representado por dos secuencias. En la práctica, sin embargo, eso quiere decir que un nucleótido tiene una o dos secuencias por encima y el vecino quizá no tiene ninguna, porque las secuencias se distribuyen al azar. Por eso tenemos alrededor del 63% del genoma (hay que añadir que las numerosas regiones formadas por secuencias repetidas no se podrán conocer nunca, dada la fragmentación del ADN original). El borrador de Vindija se ha completado con la secuenciación parcial de tres neandertales más, entre los que está El Sidrón 1253, procedente de Asturias, y datado hace 49.000 años. En este último caso, se han obtenido solo 2,2 millones de nucleótidos, es decir, un 0,1% del genoma.

■ NI «FUERA DE ÁFRICA» NI MULTIREGIONALISMO, SINO TODO LO CONTRARIO

Cuando los analistas genómicos empezaron a estudiar el genoma de Vindija y lo compararon con los genomas completos de cinco humanos actuales (dos africanos —un *ioruba* y un *san*—, un europeo, un chino y un nativo de Papua-Nueva Guinea), descubrieron algo que los dejó perplejos. Y no solo a ellos; es evidente que el hallazgo llevará a un cambio de paradigma en la evolución humana. Yo también he tenido que modificar mis planteamientos anteriores, fundamentados en evidencias más limitadas; pero es así como funciona la ciencia. El hecho es que los resultados no se ajustan a ninguna de las dos hipótesis extremas y totalmente incompatibles que se han formulado sobre el origen y evolución de nuestra especie: la conocida como «Fuera de África» y la multiregionalista. Se trata, pues, de una teoría nueva de la evolución humana.

La hipótesis «Fuera de África» (a veces conocida también como Eva africana o Eva mitocondrial) mantiene que nuestra especie se originó en África hace entre 100.000

Hace entre 70.000 y 80.000 años



© Comunicación CSIC / Antonio Rosas

Estos mapas muestran cómo se produjo la interacción entre humanos modernos y neandertales hace entre 70.000 y 80.000 años. Según la investigación realizada por investigadores del Instituto Max Planck en colaboración con científicos españoles del CSIC, esta hibridación podría haber tenido lugar en el Próximo Oriente (mapa de arriba), y desde allí se habría expandido por zonas de Eurasia y Asia, como se ve en el mapa de debajo.

Posterior a 70.000 años



© Comunicación CSIC / Antonio Rosas



y 200.000 años y que se expandió posteriormente por los otros continentes, al mismo tiempo que reemplazaba a las poblaciones arcaicas locales (como los neandertales) sin cruzarse con ellas. La mayoría de estudios genéticos, y especialmente los basados en el cromosoma Y y el ADN mitocondrial, apoyan esta hipótesis, porque las ramas más basales de estos marcadores uniparentales siempre se encuentran en el África subsahariana y porque la diversidad encontrada es muy baja, y por lo tanto, reciente. Por el contrario, la hipótesis multiregional, defendida por algunos morfólogos que estudian fósiles, sostiene que las poblaciones humanas de cada continente derivan de emigraciones fuera de África muy antiguas, próximas a los dos millones de años, por parte de homínidos muy antiguos como los *Homo erectus* o formas similares. Estas poblaciones habrían evolucionado localmente, dando lugar a los diferentes grupos humanos de cada continente, pero habrían mantenido una coherencia morfológica y genética (eso es obvio, porque todos los cruces humanos dan descendientes fértiles) mediante el flujo génico, es decir, el paso progresivo de genes de una área geográfica a otra sin grandes migraciones, solo por cruces minoritarios entre poblaciones adyacentes. A principios del siglo XXI, la inmensa mayoría de científicos –y todos los genetistas, podríamos decir– defendían la primera hipótesis y de hecho podría considerarse que todo esto era un debate ya cerrado.

Pues bien, los investigadores genómicos del proyecto han descubierto que, en varias secciones cromosómicas, el genoma neandertal es más semejante a los tres genomas no africanos (el de Nueva Guinea, Europa y China) que a los dos africanos. Si la hipótesis «Fuera de África» fuera correcta, esperaríamos justo lo contrario, porque, al estar los genomas africanos situados más cerca de la rama basal de toda la humanidad –y por tanto, más cerca del tronco común de ambos linajes–, deberían ser los más parecidos al genoma neandertal. De hecho, eso es lo que se observa en el ADN mitocondrial. El mitocondrial humano más parecido al de los neandertales es precisamente el de la hipotética Eva mitocondrial africana, la madre de todos los mitocondriales humanos.

En estas secciones de cerca de 100.000 nucleótidos de longitud, presentes en por lo menos 10 de los 23 cromosomas, la divergencia evolutiva entre neandertales y no-africanos es mucho más reciente que en el resto del genoma, porque la secuencia de ADN es prácticamente

idéntica. Pero cuando se comparan las mismas secciones con las de los genomas africanos, estas son muy diferentes entre sí, y por tanto, dan tiempos de divergencia (es decir, de profundidad evolutiva) más antiguos. No puede tratarse de contaminación de fondo (que en las muestras de Vindija ha sido estimada en un valor muy bajo, de entre 0 y 0,5%), ya que esta se distribuiría uniformemente por todo el genoma y no en forma de bloques discretos como se encuentra aquí. Es decir, si se contamina una muestra con ADN externo, este se distribuirá por igual por todos los cromosomas. Para entender todo eso, imaginemos que somos el resultado de una hibridación; nuestro cromosoma 16, por ejemplo, ha recibido una copia del padre (pongamos neandertal) y otra de la madre (humana moderna), y cada copia es diferente en partes de su secuencia. Cuando nosotros tenemos descendencia, no le pasamos a esta una u otra copia de nuestros cromosomas 16, sino que generamos uno nuevo que es un palimpsesto de

las dos copias que ya tenemos (por un fenómeno de intercambio genético que se conoce como recombinación). Es decir, el cromosoma 16 de la siguiente generación tendrá un bloque del 16 paterno, después un bloque del 16 materno, etc. A medida que nos alejamos en el tiempo de esta hibridación puntual, los bloques se irán fragmentando por sucesivas recombinaciones en los descendientes, pero aun así continuarán siendo discernibles en un análisis genómico global. Eso es lo que se encuentra en los genomas neandertales y de los humanos no-

africanos estudiados, y representa entre el 1 y el 4% de los genomas de estos últimos.

La explicación más plausible es que estas regiones cromosómicas son el resultado de una hibridación antigua con neandertales que ha dejado huellas en los genomas no africanos de nuestra especie. Para que eso se haya podido producir, el fenómeno debe haber tenido lugar poco después de la salida común de África, hace unos 100.000 años. La huella genómica no es lo bastante reciente como para que los últimos neandertales se hayan cruzado con los humanos modernos que entran en Europa hace 40.000 años. Entre otras cosas, si hubiese sido así, el rastro evolutivo solo se encontraría en el individuo europeo, y no en los tres no africanos, que incluyen uno de Oceanía.

¿Dónde tuvo lugar, pues, este increíble encuentro? Desde hace muchos años se sabe que neandertales y humanos modernos primitivos coexistieron en la zona del

**«LA EXPLICACIÓN MÁS  
PLAUSIBLE ES QUE ESTAS  
REGIONES CROMOSÓMICAS  
SON EL RESULTADO DE UNA  
HIBRIDACIÓN ANTIGUA CON  
NEANDERTALES QUE HA  
DEJADO HUELLAS EN LOS  
GENOMAS NO AFRICANOS  
DE NUESTRA ESPECIE»**



Próximo Oriente (y probablemente por todo el Oriente Medio). En Israel, encontramos yacimientos muy próximos que contienen la misma tecnología lítica del paleolítico medio pero con restos fósiles que son o bien neandertales o bien humanos modernos. Las dataciones, sin embargo, no son coincidentes y eso había hecho pensar que, a pesar de la proximidad geográfica, quizá nunca se encontraran en persona. El neandertal arcaico de Tabun tiene una datación de 120.000 años; los humanos modernos arcaizantes de Skhul y Qafzeh, alrededor de 90.000-100.000; y los neandertales de Kebara y Amud, alrededor de 60.000. Además, hay otros restos neandertales en Siria (Dederiyeh) y en Iraq (Shanidar). Es probable que en toda esta región hubiese algunos cruces cuando nuestros antepasados empezaron a salir de África. Cuando una población colonizadora como la de los humanos modernos se encuentra con una población residente, incluso un número muy pequeño de cruces entre ambas poblaciones puede dejar una huella genética muy grande en la primera, por la propia dinámica expansiva de la población colonizadora. Como consecuencia, el flujo génico normalmente solo se detecta, como es el caso, de la población residente a la colonizadora. El hecho de que los linajes mitocondriales sean claramente diferentes puede informarnos de un sesgo sexual en estos cruces (hombres neandertales con mujeres humanas modernas), pero de hecho también sería compatible con la pérdida por efecto del azar a lo largo de las generaciones de los mitocondriales de origen neandertal si el flujo génico fue, como parece, limitado.

Finalmente, hay otras zonas en el genoma neandertal que muestran una profundidad evolutiva más grande que el resto. Siguiendo el mismo razonamiento, corresponderían probablemente a rastros más antiguos de hibridaciones con humanos aún más arcaicos. Obviamente, no disponemos del genoma de un *Homo erectus* o de un *Homo antecesor* para poder mirar si comparten estas zonas genómicas, pero todo parece indicar que diferentes expansiones humanas han conllevado que hubiese repetidamente flujo génico con otros grupos procedentes de expansiones anteriores.

Un estudio publicado recientemente apunta también en esta dirección. Se trata de la recuperación del genoma mitocondrial de un pequeño hueso del dedo de la mano encontrado en la cueva siberiana de Denisova y datado entre hace unos 30.000 y unos 48.000 años. La secuencia mitocondrial corresponde a un linaje que es muy diferente de los humanos modernos y también de los neandertales, y el tiempo de divergencia de este ha sido estimado en un millón de años. Aunque los periodistas lo interpretaron como el hallazgo genético de una nueva especie, hay que recordar que no existe una correspondencia di-

Vi33.16



Vi33.25



Vi33.26



© Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology

Los investigadores obtuvieron la mayoría del ADN utilizado para su estudio de estos fragmentos de hueso pertenecientes a tres hembras neandertales que fueron encontradas en la cueva de Vindija en Croacia.

recta entre divergencia genética y diferencia de especie. Algunas especies están estructuradas geográficamente y eso provoca notables diferencias evolutivas entre individuos. Por ejemplo, se sabe que entre los mamuts había dos grupos de linajes mitocondriales que habían divergido hace entre 1,5 y 2 millones de años, y nadie ha dicho que fuesen dos especies diferentes de mamut. Podría ser que Denisova fuera, genómicamente, morfológicamente, y también culturalmente, otro neandertal, pero que su linaje mitocondrial fuera el rastro de un flujo génico con homínidos anteriores. Obviamente, eso se podrá saber estudiando su genoma nuclear, ya que la forma peculiar de transmisión del ADN mitocondrial nos enmascara las posibles explicaciones evolutivas.

#### ■ UNA DIFICULTAD INESPERADA

Ahora bien, todo eso conlleva una nueva dificultad. Para saber lo que es exclusivamente humano necesitamos disponer de una referencia evolutiva externa, pero si hay evidencias de transferencia de genes entre los linajes de los neandertales y de los humanos modernos, quizá no las tenemos. Es decir, si ha habido flujo génico, quizá debemos decir que se trata de la misma especie, ya que el concepto biológico de especie es el de una unidad reproductiva-

© Comunicación CSIC



«SI HA HABIDO FLUJO GÉNICO,  
QUIZÁ DEBEMOS DECIR QUE SE  
TRATA DE LA MISMA ESPECIE, YA  
QUE EL CONCEPTO BIOLÓGICO DE  
ESPECIE ES EL DE UNA UNIDAD  
REPRODUCTIVAMENTE CERRADA»

Diversos cráneos de neandertales y al fondo uno de *Homo sapiens*. La publicación del primer borrador del genoma neandertal ha revelado que el *Homo sapiens* euroasiático comparte de un 1% a un 4% de su ADN con los neandertales.

mente cerrada. A nivel genético, no hay nada que permita definir que dos poblaciones (o dos individuos) son de especies diferentes; unos pocos cambios genéticos pueden conllevar barreras reproductivas. A nivel morfológico, tampoco; conocemos casos de organismos –las llamadas especies crípticas– que son casi indistinguibles externamente y en cambio pertenecen a especies diferentes. Pero mirándolo bien, el concepto de especie no deja de ser una idea conveniente, un concepto, digamos, operativo, que necesitamos los biólogos para trabajar, desde los taxónomos hasta los conservacionistas. El mismo Darwin creía que los linajes evolutivos eran un *continuum* y que cortarlos en especies era una arbitrariedad nuestra. Tenía

razón; por ejemplo, es absurdo considerar que en algún punto del linaje neandertal encontraremos un individuo que será ya neandertal mientras que sus progenitores serán aún *Homo heidelbergensis*.

Está claro que varias evidencias parecen indicar que se trataría de dos especies diferentes: por ejemplo, la morfología neandertal, tan característica, se encuentra fuera del rango de variación de la humanidad actual, y diversos marcadores genéticos, como el ya mencionado ADN mitocondrial, muestran una clara separación entre ambos linajes. Lo más plausible es pensar que hubo un fenómeno restringido de hibridación cuando las dos especies entraron en contacto hace quizá 100.000 años.



Este hallazgo inesperado no invalida, aunque dificulta, nuestro planteamiento inicial para caracterizar la naturaleza humana.

#### ■ LA DEFINICIÓN GENÉTICA DE SER HUMANO

La forma más directa de buscar singularidades en el genoma neandertal es buscar aquellos genes que presenten cambios de aminoácido, que, con toda probabilidad, afectarán a la función de la proteína codificada. Se han localizado 78 genes con estos tipos de cambios, aunque a causa de la baja cobertura genómica podría haber hasta tres veces más. Algunos genes de la lista son fáciles de interpretar. Por ejemplo, hay cambios en cinco receptores olfativos que nosotros probablemente tenemos inactivados porque hoy en día no son importantes para nuestra supervivencia. Nosotros, más que ningún otro primate, somos animales esencialmente visuales.

En cinco genes más hay dos cambios de aminoácido (lo que implica un cambio de función aún más importante). Tenemos el gen SPAG17, que parece tener un papel importante en el movimiento del espermatozoides; el gen TTF1, que es un factor de transcripción que actúa activando otros genes; el gen DCHS-1, que codifica para una proteína que interviene en la cicatrización de heridas; el gen RPTN, que codifica para una proteína que se expresa en la epidermis y que está implicada en las glándulas sudoríparas, la raíz de los cabellos y las papilas de la lengua; y el gen SOLH, que codifica para una proteína que aún no sabemos qué función tiene.

También se han localizado 82 regiones que muestran señales de haber sido seleccionadas de manera positiva por las fuerzas evolutivas (eso se detecta porque este proceso deja una zona de baja diversidad genética alrededor). En una de estas regiones existe el gen AUTS2, que codifica para una proteína que se expresa en el cerebro durante el desarrollo neuronal, y que, cuando está mutada, puede causar autismo. El autismo es un trastorno que se caracteriza por afectar a la conducta social, la capacidad de atención, la planificación y la comunicación del individuo. Curiosamente, otros genes relacionados con el autismo, como el ACCN1 y el CADP2, y algunos asociados a la esquizofrenia (NRG3) y a los trastornos cognitivos del síndrome de Down (DYRK1A), también parecen estar bajo selección positiva en humanos modernos. Desde hace tiempo se ha sugerido que el espectacular desarrollo cognitivo de los humanos conllevó secundariamente la aparición de nuevos trastornos mentales cuando los genes implicados en este proceso evolutivo sufren mutaciones. Es decir, nuestra enfermedad mental es consecuencia de ser quienes somos, lo que ahora se llama, en contextos bélicos, un «daño colateral». Estas



© Frank Vinken

**«PARA COMPRENDER LO QUE REPRESENTAN LOS CAMBIOS ENCONTRADOS, DEBEREMOS ESTUDIARLOS UNO A UNO, Y ENTENDER LA FUNCIÓN DIFERENCIAL EN HUMANOS MODERNOS Y EN NEANDERTALES»**



El investigador Svante Pääbo, con la reconstrucción de un cráneo neandertal. El científico del Instituto Max Planck, uno de los más reconocidos expertos en ADN fósil, ha liderado el Proyecto Genoma Neandertal, del cual se presentaron las conclusiones el pasado mes de mayo.

**«LOS RESULTADOS DEL PROYECTO CIENTÍFICO NO SE AJUSTAN A NINGUNA DE LAS DOS HIPÓTESIS QUE SE HAN FORMULADO SOBRE EL ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE NUESTRA ESPECIE. SE TRATA DE UNA TEORÍA NUEVA DE LA EVOLUCIÓN HUMANA»**

evidencias parecen indicar que podría haber diferencias sustanciales entre nosotros y los neandertales en aspectos cognitivos que se deberán investigar.

Otros genes situados en regiones cromosómicas con rastros de selección incluyen el gen THADA, que se ha asociado a diabetes de tipo II. Podría ser que este gen tuviese una función diferente en neandertales y humanos modernos, y por tanto, podría indicar también diferencias en el metabolismo, quizá asociadas a diferencias en la dieta. Otro gen interesante localizado en una de estas zonas es el RUNX2. Sabemos que, cuando alguna mutación lo inactiva, se produce un trastorno de la osificación (conocido como displasia clidocranial), que incluye el retraso en el cierre de las suturas craneales, un hueso frontal anormalmente abombado, una clavícula con un desarrollo incompleto y una caja torácica en forma de campana. Curiosamente, algunos de estos rasgos exagerados por el trastorno corresponden a aspectos morfológicos que difieren entre nosotros y los neandertales, los cuales se caracterizan, entre otras cosas, por presentar cráneos alargados, redondeados por detrás y con el frontal poco vertical.

Tenemos, pues, evidencias de que algo pasa con genes como SPAG17, TTF1, RPTN, SOLH, TRPM1, NRG3, DYRK1A, RUNX2, THADA, AUTS2, CADP2 y ACCN1. A esta lista provisional de sospechosos se deberían añadir otras docenas de genes que muestran algún cambio de aminoácido. Esta pequeña lista, que incluye genes implicados en la fisiología de la piel, la pigmentación, la cognición, el desarrollo óseo y el metabolismo, podría ser clave para definir nuestra especie. Pero para comprender lo que representan los cambios encontrados, deberemos estudiarlos uno a uno, y entender la función diferencial en humanos modernos y en neandertales. La forma más fácil de conseguirlo será crear ratones transgénicos con estos genes neandertales. La «neandertalización» de ratones será una de las consecuencias científicas del genoma neandertal, e implicará bastantes años de investigaciones y posiblemente de hallazgos espectaculares. Pero por ahora, estamos empezando a confeccionar la lista genética donde se esconden las claves de nuestra humanidad. No solo sabremos cómo sentían, pensaban, comían y enfermaban los neandertales, sino que sabremos qué es lo que nos hace diferentes a nosotros. Los neandertales, nuestro espejo evolutivo, nos ayudarán a definirnos, 30.000 años después de su extinción, y podremos ser, por primera vez, nosotros mismos. 🔄

#### BIBLIOGRAFÍA

GREEN, R. E. *et al.*, 2010. «A draft sequence of the Neandertal genome». *Science*, 328 (5979): 710-722.

**Carles Lalueza-Fox.** Profesor titular. Instituto de Biología Evolutiva (CSIC-UPF), Barcelona. Miembro del Equipo de Investigación de El Sidrón.