

# ESTUDIOS DE ANTROPOLOGIA BIOLÓGICA

(IV COLOQUIO DE ANTROPOLOGIA FISICA JUAN COMAS, 1986)

Organizado por el Instituto de  
Investigaciones Antropológicas de la UNAM;  
Instituto Nacional de Antropología e Historia  
y la Asociación Mexicana de Antropología Biológica.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE ANTROPOLOGIA E HISTORIA  
MEXICO 1989

## CONFERENCIAS MAGISTRALES

## EL FUTURO DE LA GENETICA DE POBLACIONES: UNA VISION PERSONAL

JOHN M. McCULLOUGH\*

Señor presidente, distinguidos miembros de la Asociación Mexicana de Antropología Biológica, colegas antropólogos y biólogos; amigos de esta valiosa sociedad. Es un gran honor platicar con ustedes y compartir algunos pensamientos pertenecientes al futuro de la genética de poblaciones humanas. Gracias por esta oportunidad. Recuerdo con gran afecto la visita del actual presidente de la AMAB, doctor Santiago Genovés, a la Universidad de Utah para presentar la Leigh Lecture de 1970 y les agradezco mucho la posibilidad de corresponder ahora.

Pronosticar el futuro sirve al menos para tres fines. Primero, como testimonio de los logros en la historia reciente de cada ciencia. Segundo, ayuda a formar un plan de trabajo para los próximos años. Y, a futuro, sirve como un método para garantizar la humildad en los profetas que ofrecen estas predicciones. La única salida es continuar ofreciendo predicciones, o elegir la profesión de economista, donde esta fórmula es automáticamente aceptada.

Antes de la llegada de los europeos al norte, cada año, algunos de mis ancestros tenían la costumbre de subir la pirámide comunal, entrar en un templo de paja sobre esta pirámide y mirar en un cristal para ver una señal de los hechos que ocurrirían al año siguiente. Es una lástima que el cristal se haya perdido hace siglos y, en vez de tener la seguridad del cristal oficial y la bendición de las fuerzas divinas en nuestra búsqueda del futuro, estamos aquí con no más que nuestra humanidad, nuestras mentes y la visión velada de unas siluetas. Hoy presentaré a ustedes las siluetas difusas que veo desde mi laboratorio.

Creo que la genética de poblaciones seguirá por al menos cinco senderos en los próximos años:

\* Laboratory of Biological Anthropology, University of Utah, USA.

1. Probando los modelos matemáticos existentes en una variedad de contextos culturales y geográficos.
  2. Incluyendo más demografía en modelos genéticos.
  3. Descubriendo ejemplos de materiales genéticos para probar nuestras hipótesis, lo cual nos permitirá obtener una visión más profunda de la variación génica humana.
  4. Utilizando la revolución de las computadoras.
  5. Aplicando la genética de poblaciones y el sentido de responsabilidad que el conocimiento especializado exige de los investigadores.
- Exploremos estos caminos uno por uno.

*1. Probando los modelos matemáticos existentes en una variedad de contextos culturales y geográficos*

Durante los últimos 20 años, varios grupos de científicos han probado los modelos de la estructura de poblaciones en una pequeña variedad de contextos culturales y geográficos. Estos estudios incluyen ejemplos desde Micronesia, la América del Sur (principalmente Brasil y Venezuela), Gran Bretaña, Italia, España, Malasia y México. En Micronesia, Morton y colaboradores estudiaron la congruencia de distancias genéticas y geográficas y el efecto del aislamiento para averiguar la influencia de la geografía en el modelo de Malécot de la estructura de poblaciones. Obtuvieron una correlación moderada. Morton notaba que factores adicionales afectaban la distancia genética al igual que la distancia geográfica. Nuestra tarea es aclarar esos factores, así como las situaciones particulares o locales que los producen.

En Brasil, Neel y el grupo de Michigan y Salzano, de la Universidad de Río Grando do Sul, han mostrado la influencia de la organización social, la demografía y la historia en la distribución del material genético en las poblaciones estudiadas, a partir de la condición ancestral. Según sus resultados, podemos explicar gran parte de la variación genética; sin embargo, hay otra parte no explicable, o que puede explicarse sólo como ejemplo de la deriva genética. Suárez y colaboradores, en San Luis Missouri, y en Salt Lake City, Utah, demostraron las complicaciones del patrón genético en las Américas, especialmente el de América del Sur. Dada esta compleja imagen, las investigaciones del ambiente total en que funcionan los procesos de evolución en esta región son importantes. Pero también quizás la América del Sur constituya un caso especial.

Considerando otros trabajos de interés, ¿qué rumbos debemos tomar para enfocar los estudios de la estructura de poblaciones? ¿Qué preguntas parecen más interesantes?

Una es el delineamiento de los parámetros de intercambio genético en una variedad de situaciones. ¿Cuándo se efectúa el paso de material genético entre comunidades? ¿Qué factores aumentan o disminuyen el índice de intercambio? En los modelos matemáticos hemos supuesto que el material genético llevado por los migrantes es una muestra aleatoria del existente en la población donante, pero esto no es cierto. La idea del efecto de fundador, propuesta por Sewall Wright, y el concepto de migración emparentada (*kin migration*) de Alan Fix desafía la suposición de casualidad genética en la migración. Pero si en el proceso de migración se averiguan reglas como las de Ravenstein, ¿quiénes pasan de una población a otra? ¿Cuándo y cuántos pasan? ¿Y qué tiempo pasan los migrantes en cada nueva población? Es decir, ¿son los migrantes residentes permanentes en la nueva población, o corren el riesgo, cada vez mayor, de migrar de nuevo? La diferencia entre residencia permanente y residencia temporal es grande obviamente.

En Australia, la migración es más común entre tribus con alcance territorial más pequeño. ¿Es una simple extensión de la regla de descomposición geométrica de migración con distancia? ¿Cuál es la situación en otras culturas? ¿Qué significa esta observación para la historia genética humana?

Además del trabajo en América del Sur, y por los estudios etnográficos en la Nueva Guinea, sabemos de los procesos opuestos de fusión y fisión de poblaciones, o sea, la agrupación de pequeñas poblaciones anteriormente aisladas, por una parte y, por la otra, la división de poblaciones grandes, formando dos, o más nuevas poblaciones. ¿Cuándo ocurren estos procesos de división/aumento genético? ¿Cuáles son los tamaños de las poblaciones? ¿Y los efectos genéticos, especialmente los de deriva? Dado que los procesos de fusión y fisión ocurren también entre monos (i.e. *Macaca fuscata*) y gorilas, tuvieron que ser procesos en la macroevolución humana más allá de los 2 a 5 millones de años de nuestra existencia independiente.

Antropólogos y biólogos tienen la costumbre de trabajar entre grupos genéticos de tamaño pequeño, por ejemplo en aldeas, pueblos o barrios y en poblaciones aisladas. ¿Cuáles tienen que ser los efectos de la urbanización e industrialización en el patrón geográfico del material genético? ¿Es semejante al patrón de las pobla-

ciones pequeñas, o sea, de lo que sabemos de poblaciones antropológicas, podemos pronosticar el patrón en poblaciones urbanas modernas? Con la industrialización, simultáneamente cambiaron —y continúan cambiando hoy en día— una gran serie de factores interrelacionados, y hay que escoger las situaciones exactas para probar cada constelación de relaciones importantes que afectan los procesos de la evolución. Seguramente, el trabajo con poblaciones tradicionales nos ofrece una visión de los procesos fundamentales de la evolución genética, y el estudio de comunidades grandes nos permite ver un poco más claro el futuro genético y la oportunidad de aplicar nuestro conocimiento a una situación nueva. Más adelante hablaremos de los efectos que ejercen los cambios ambientales en la manifestación del genotipo.

## *2. Inclusión de demografía en modelos genéticos*

Wright y otros advirtieron la importancia de los parámetros demográficos en la genética de poblaciones. La deriva genética obviamente depende del número de mujeres y hombres que contribuyen con material genético a la próxima generación. Este número, o tamaño, efectivo de participantes en la “lotería genética” es muy variable. Parece que no puede ser menor a 150 ó 200 personas sin que se arriesgue la extinción de la población en sociedades humanas.

El porcentaje de la población total que forma el efectivo numérico es variable, desde un tercio a la mitad, pero ya poseemos una medida segura de averiguar este porcentaje. Sin duda, podemos calcular este número para mujeres de la “tabla vital” utilizada por demógrafos para estudiar fertilidad en poblaciones numerosas. Ya que los hombres tradicionalmente no figuran de modo importante en estos cálculos de la fertilidad, es más difícil estimar el número efectivo de hombres en sociedades caracterizadas por la poligamia, por ejemplo. En sociedades monógamas podemos aceptar un número semejante de hombres y mujeres.

En algunas sociedades la proporción de los sexos puede ser un factor en la probabilidad de casarse. En sociedades monógamas, una desproporción en cualquier dirección afecta la proporción de solteros. En sociedades poligínicas, se considera normal una alta proporción de mujeres. En el caso de los mormones, el sistema poligínico se originó en esta desproporción de mujeres convertidas a esta religión. En tal sociedad, una abundancia de

hombres podría ser un desastre, pero en poblaciones pequeñas sería una posibilidad.

Ya que la fertilidad es reducida en solteros de ambos sexos, esta proporción podría servir como mecanismo para la intensificación de selección sexual, especialmente en sociedades monógamas. Además, cualquier cosa que afecte la probabilidad de apareamiento, por ejemplo, uniones no constantes, también es importante. A la vez, debemos tener cuidado con definiciones culturales y científicas. Una unión libre en Tulancingo, México, podría durar mucho más tiempo que un casamiento en la California del Norte, Estados Unidos.

Cuando la fertilidad o el potencial real de reproducción en uniones nupciales están en función de la edad al casarse y al tiempo transcurrido entre embarazos, entonces la edad al contraer matrimonio es una medida demográfica y cultural importante y, como dijo Fuster, es factor determinante "tanto del tamaño familiar como de la varianza de su distribución". Esta edad mediana es muy variable entre las diversas poblaciones, temprana en Sri Lanka hoy en día (entre 16 y 17 años) y tardía en la Europa Oriental a la vuelta del siglo (25 años). A pesar de estas diferencias, parece que la distribución acumulada de contrayentes, por edad, es semejante en Europa y en Taiwan, pero no hemos comprobado esta distribución en otras sociedades.

La implicación que podemos asumir es una sola distribución estadística de edad al momento de contraer matrimonio sólo con tres datos: 1. edad mediana al casarse; 2. edad inicial al casarse, y 3. proporción de solteras a la edad de 40 ó 45 años (u otra edad conveniente cercana a la menopausia, de acuerdo a la situación), lo que nos permite una simplificación para calcular la variación esperada en número de hijos.

La terminación prematura del casamiento tras la muerte o el divorcio o la separación también afecta la fertilidad y la selección potencial: en individuos estrictamente monógamos, en cuyo caso se prohíbe un segundo casamiento, los dos esposos encuentran la misma fortuna evolutiva. En sociedades donde está permitido que el viudo contraiga nuevas nupcias, todavía hay el problema de probabilidad de casarse (normalmente baja) y restablecer otra familia. Todos estos factores afectan la varianza en el tamaño de la familia y la posibilidad de selección, aunque no hemos utilizado estos datos de manera regular.

La fertilidad depende tanto de factores biológicos como de factores sociales. El descubrimiento de las altas correlaciones entre

medidas de fertilidad y factores socioeconómicos frustró a los investigadores por las dificultades para explicar los valores estadísticos. Los demógrafos buscaron luego los "determinantes próximos" de la fertilidad más cercanos a los efectos biológicos en la fertilidad. Aunque esta búsqueda estuvo basada en un estudio cuyos resultados fueron mayormente negativos, nos advierte, otra vez, de la presencia de factores biológicos y genéticos en el proceso de la reproducción. Existe la posibilidad de que las combinaciones génicas, específicamente en el feto, sean letales o subletales. ¿Cuáles son las combinaciones genotípicas letales, subletales, etc.? Hay interacciones entre los loci en el proceso de selección? Ya es evidente que la combinación cromosómica YO es letal, expresándose en abortos naturales desde los tiempos más tempranos de la gestación. Hace casi cincuenta años que se descubrió la incompatibilidad entre un hijo de genotipo  $rh^+$  y una madre de genotipo  $rh^-$ , y otros problemas que pertenecen al locus de Landsteiner (ABO). ¿Hay otros ejemplos de esta situación?

En un caso muy interesante, se ha observado que después de cohabitar mucho tiempo, posiblemente de 4 a 6 años, algunas mujeres secretan anticuerpos en los fluidos vaginales que actúan sobre los antígenos presentes en la superficie de los espermatozoides de su cónyuge regular. ¿Tiene esta acción una base genética, es estrictamente aleatoria o es ambiental? Aquí la estabilidad de uniones matrimoniales puede servir para disminuir la fertilidad y afectar el número promedio y la variación en el número de hijos.

Mencionaremos después el papel de la migración en la estructura de las poblaciones y el patrón geográfico del material genético. Las investigaciones sobre migración en relación a los otros procesos demográficos como la fertilidad y la mortalidad nos ofrecerán una nueva visión, más refinada, de los procesos evolutivos. Es evidente que en el futuro la demografía jugará un papel todavía más importante en la genética de poblaciones.

### 3. *Nuevo material genético*

Sólo podemos probar las teorías de la genética de poblaciones con información sobre la variación biológica natural. Con conocimiento acerca del modo de transmisión hereditaria, es posible utilizar rasgos genéticos como los tipos sanguíneos situados en la superficie de los eritrocitos y leucocitos o en el suero. Si bien los componentes muy conocidos de la sangre sirven para análisis, es también



evidente que exploraciones más profundas en este fluido, o en otros tejidos del cuerpo, deberán proporcionar otros ejemplos, además de la variación genética, de utilidad a la genética de poblaciones.

Con el descubrimiento de los tipos sanguíneos por Landsteiner en 1900 dio comienzo la ciencia de la genética humana: la continuación de estos descubrimientos ha aumentado el conocimiento de nuestra variabilidad. Cada año, la investigación revela nuevos tipos de variación genética en una secuencia que no disminuye, sino que aumenta de modo geométrico. Los ejemplos de loci génicos descubiertos ofrecen un panorama de la variación posible, pero es evidente que hemos visto sólo una pequeña parte de la variedad que caracteriza un organismo complicado como la especie *Homo sapiens*. Es de esperar descubrimientos de al menos cinco tipos, que ofrezcan nuevos datos genéticos:

1. Otros loci de variación normal, pero con un alelo de frecuencia alta y otros alelos muy raros, hasta alelos “particulares”.

2. Otros loci polimórficos, pero escondidos por carencia de metodología adecuada.

3. Otros loci de variación normal, o caracterizados por síndromes que inmediata o eventualmente requieren tratamiento médico.

4. Exploración de la herencia extracromosómica, o la del DNA mitocondrial.

5. Desarrollo de sondeos para la exploración del DNA, como los RFLP's (Restriction fragment length polymorphisms).

Los primeros dos tipos tienen en común el hecho de que su variación forma parte de la variación normal de las poblaciones y hace difícil estimar su frecuencia directamente. Si aceptamos que los humanos tienen al menos 50 000 loci, podemos estimar la frecuencia de loci polimórficos y los de alelos raros. Primero, es dudoso que haya un solo locus monomórfico en sentido estricto debido a la acción de la mutación. Con 5 billones de personas en el mundo, la probabilidad de encontrar una persona con un alelo “particular” (private allele) es alta. Harry Harris estimó que dos tercios de loci conocidos por métodos electrolíticos fueron monomórficos, o no polimórficos, en cada rama étnica humana (aunque los loci diferían de una rama a otra). Utilizando la estimación de Harris, deben ser más de 15 000 loci polimórficos en el genoma humano, y más loci con alelos raros en frecuencia, entre los alelos “particulares” y los polimórficos.

Podemos esperar que la tercera clase —alelos de variación no normal o caracterizados por síndromes que afectan al *propositus* en sentido negativo— se incrementarán en número, sin igualar a

las otras clases, por dos razones: primero, el desarrollo y el alcance de la medicina moderna en el mundo es indiscutible. Seguramente, muchos de los síndromes han sido descubiertos, descritos y son bien conocidos. Pero nuevos casos de variación anormal surgirían de dos fuentes. Una es la variación rara, de mutaciones grandes que afectan muchos sistemas, como un gran porcentaje descrito por McKusick en su Atlas, "Mendelian Inheritance in Man". La otra fuente se basa en la suposición de que hay algunos síndromes ya conocidos, ahora con etiología atribuida a influencias ambientales o sociales, pero en realidad con base genética. Hay la posibilidad de que muchos en esta categoría sean debilidades mentales; hasta ahora la especialidad de científicos sociales, quienes rechazan una etiología genética como una sumisión a las fuerzas del reduccionismo. La evidencia reciente sugiere con fuerza que al menos dos enfermedades mentales tienen base genética sospechada con anterioridad: la esquizofrenia y la enfermedad bipolar (debilidad maniaco-depresiva). Aunque no es un locus nuevo, parece que algunos casos diagnosticados como esquizofrenia en pacientes institucionalizados son, en verdad, fenilketonuria (PKU), y se puede conjeturar la presencia de más casos semejantes.

A la vez que se descubren nuevos síndromes, podríamos también sospechar que algunos con nombres diferentes son, en verdad, sólo una debilidad genética. El doctor John Burns, del Departamento de Genética Humana de la Universidad de Newcastle-upon-Tyne, Inglaterra, escribió un programa para clasificar fácilmente, con la ayuda de una computadora, las enfermedades congénitas cardiacas, según un sistema de síntomas. Aunque dicho programa se desarrolló para un ambiente clínico, pronto se halló que algunas enfermedades "distintas" eran redescubrimientos de la misma enfermedad. Los problemas de diagnosis de síndromes físicos y psiquiátricos proporcionarán más ejemplos en el futuro.

En la búsqueda de nuevos loci en el genoma humano, hay que darse cuenta de algunas precauciones que pertenecen a la percepción científica. Primero, gran parte de loci se descubrieron a causa de emergencias médicas, o porque el *propositus* estuvo fuera de la variación considerada "normal" para el grupo, o cualquier otro grupo. En 1908, Garrod descubrió el primer "error congénito del metabolismo", alcaptonuria, por problemas médicos de un paciente. Ocho años antes, Landsteiner halló el sistema de A-B-O a partir de casos fatales en la transfusión sanguínea. Y cuarenta años después, el descubrimiento del locus "Rhesus" ocurrió por la observación del aborto habitual de una neoyorkina. En fin, estos descubri-

mientos fueron facilitados debido a las manifestaciones agravadas de quienes sufrieron estos problemas.

La frecuencia relativa de un rasgo puede afectar la percepción científica también. Según Petrakis, los japoneses descubrieron el polimorfismo del cerumen debido a que este locus es, sin duda, polimórfico en Asia, pero no tanto en Europa, aunque en Alemania, por ejemplo, la frecuencia del alelo "w" (seco) es cerca de 2 a 3% que contrasta con la frecuencia en el Japón de 60%. Si hay poca variación en el locus, ¿cuánto tiempo pasará antes de darse cuenta de su existencia?

La mayoría de los descubrimientos nuevos tienen que ser por estudios de la microestructura y bioquímica de las células humanas. Tenemos varios ejemplos de estos hallazgos que forman sólo la primera parte de un nuevo campo de estudio. Se incluyen en estos ejemplos el ácido desoxirribonucleico mitocondrial, RFLPs y una amplificación de las secuencias de DNA.

Sospechamos una fuerte influencia de herencia extracromosómica, quizás ahora mejor dicho "herencia extranuclear", de estudios de otros animales de importancia agrícola. El ácido desoxirribonucleico mitocondrial pasa de la madre a los hijos y es una evidencia de relaciones a través de línea femenina. Como los espermias contienen muy poco fluido extranuclear (protoplasma), entonces la contribución del padre es casi nula. Ya han sido reconocidos más de 20 tipos principales de DNA, con muestras muy escasas de grupos genéticos en la mayoría de los continentes. Aunque tenemos un número reducido de muestras, es evidente la utilidad de esta clase de variación. Con los datos conocidos, ahora podemos probar varias teorías de orígenes de —y de relaciones entre, varios grupos étnicos—, o al menos ver con mayor claridad la variación ocurrida exclusivamente por la línea femenina.

Por ejemplo, se esperaba que los tipos de DNA mitocondrial de nativos americanos mostraran una alianza con los de Asia. Pero la variación interna es muy grande, con muchos tipos nuevos en una sola tribu, los Pima de Arizona. ¿Cuáles son los tipos en otros grupos nativos de las Américas? ¿Cuáles son las relaciones entre los grupos? ¿Las frecuencias de los tipos, tipos nuevos y la evidencia de mezcla entre los indígenas y con extranjeros? El DNA mitocondrial se puede tratar metodológicamente como apellidos, en que sólo pasa linealmente por un sexo. Dada la sospecha de que gran parte del mestizaje interétnico en el Nuevo Mundo ocurrió entre mujeres indígenas y hombres extranjeros, el DNA mitocondrial ofrece una visión de la variación genética nativa en las Amé-

ricas, a pesar de haber transcurrido 5 siglos de mestizaje y pérdida de conocimiento de las frecuencias génicas en los loci cromosómicos. Y debido a que el intercambio genético entre grupos indígenas involucra principalmente la migración de mujeres más que la de hombres, las interrelaciones nativas pueden ser preservadas, a pesar de la mezcla con europeos, africanos y asiáticos. Podemos, con cautela, explorar este tipo de herencia femenina en un nuevo sentido.

Una nueva explosión de técnicas microbiológicas permiten desarrollar sondeos genéticos para probar la presencia de secuencias específicas de materia génica en el genoma. Con estos RFLPs podemos investigar la variación básica de nuestra especie, y en estudios de parientes, la asociación o encadenamiento de varios loci. Claro que la utilidad primera y más importante consiste en el consejo genético; sin embargo, las variaciones intra e interétnicas son muy interesantes. Por ejemplo, es ahora evidente que las secuencias de loci pueden demostrar variaciones en líneas diferentes, en el mismo grupo étnico.

Esta clase de variación apenas la conocemos, pero la variación genética al nivel de DNA es grande y ofrece amplias posibilidades de conocimientos en su base bioquímica. Asimismo, y debido a que muchas enfermedades son de origen genético, podemos utilizar este conocimiento para averiguar el patrón geográfico o social de la población afectada y aconsejar a las autoridades de salubridad sobre la amenaza relativa en la población en general o en la familia afectada en particular, como hacen John Baer y otros genetistas en Canadá.

#### *4. La revolución de las computadoras*

En los últimos cinco años asistimos a un cambio radical, una revolución en las capacidades de computación, principalmente en la velocidad de cálculo, en máquinas como la Cray, pero también en las máquinas disponibles para investigadores y estudiantes. Tuvimos computadoras grandes, costaba mucho su compra y, después, su utilización. Ahora se pueden comprar máquinas con grandes capacidades, del tamaño de un escritorio, las cuales anteriormente necesitaban un cuarto. En 1972, en los Estados Unidos, una computadora de 32 kilobytes de capacidad de memoria costaba \$ 6 000. En 1986, una computadora de 640 kilobytes tenía precio de \$ 600, y en la misma máquina se puede añadir hasta 60 megabytes de capacidad, o el "poder de memoria" de casi

200 computadoras de 1972, a un tercio del precio de una. Esta capacidad es el equivalente de 20 000 páginas.

Además del FORTRAN, ahora hay otros lenguajes de computación con mayor utilidad, o más fáciles de comprender. Para probar modelos complicados, estas lenguas sirven, o hay otras "lenguas", las cuales son en verdad sistemas lógicos para el cálculo o la simulación, como LISP, GPSS y otros sistemas tipo PROLOG para la simulación e investigación de la inteligencia artificial o la enseñanza a estudiantes.

En total, tenemos una herramienta para el análisis de datos, o la simulación de sistemas que el científico puede manipular artificialmente para probar, en un sentido, teorías de conducta que pertenecen a la genética de poblaciones. Esta herramienta es útil en la enseñanza y los estudios independientes y originales.

Todos comprenden la utilidad de la computación para estudios estadísticos, y este aspecto seguirá como antes. Aunque los estudios de simulación tampoco son nuevos, creo que la computadora puede servir más en la investigación de este uso que en el pasado. Los valiosos estudios de Alice Brues, Frank Livingstone, del biólogo John Endler y del grupo demográfico de Princeton sirven como ejemplos.

En Utah hemos utilizado la computadora (una minicomputadora, la VAX 11/730 y la DEC-20) para la creación de gráficas que ayudan a visualizar procesos de interés en la genética de poblaciones. Estoy utilizando la computadora con el fin de probar el efecto de distancia en el patrón geográfico de material genético entre los aborígenes de Australia. Con métodos geográficos podemos calcular los isógenos verdaderos y no forzados o imaginarios. También estamos calculando correlaciones entre mediciones del ambiente y medidas genéticas, como en el caso de Australia o en las Américas, en estudios por Suárez y O'Rourke.

Otro ejemplo de la utilidad de las gráficas en el análisis preliminar es un programa ya experimental, escrito para la computadora Macintosh, por Apple Computers. El programa, llamado MacSpin, permite la visualización en tres dimensiones de los datos de un estudio. Se pueden escoger tres clases de datos; por ejemplo, en estudios genéticos, frecuencias de alelos en tres loci a la vez y, luego, gira en cualquiera de las tres dimensiones o rumbos, los puntos que representan cada muestra alrededor del punto medio de cada distribución. El movimiento del giro es, al ojo humano, casi continuo, con un giro completo en aproximadamente 45 segundos. Si el banco de datos contiene datos de más de tres loci, se puede sustituir otro

locus o loci por los antes considerados y continuar el proceso. El programa contiene otras características, pero esas son las más importantes.

Las presentaciones gráficas no incrementan el conocimiento ni la calidad del trabajo científico, sino que son útiles en análisis preliminares y en la presentación de resultados. Ya que somos primates, animales mayormente visuales, quizás sea verdad que una imagen vale más que mil palabras.

Con la amplificación de las computadoras, esperemos un incremento en el número de bancos de datos genéticos. Cavalli-Sforza tiene el libro de Mourant, *et al.* computarizado, y con el tiempo habrán más bancos de datos de mejor calidad. En Utah, están coleccionadas las frecuencias génicas de las Américas (Suárez y O'Rourke) y Australia (McCullough) para los loci polimórficos, con las tablas elaboradas a partir de los artículos originales. Los etnólogos ya tienen su Atlas Etnológico, una colección de datos culturales, y estamos añadiendo esta dimensión al banco de datos genéticos destinados a los grupos representados en el Atlas y por datos genéticos.

Cuando se construyen estos bancos de datos hay que reflexionar sobre algunos aspectos de esta colección. Primero, la calidad de los datos, la calidad de la muestra, de las técnicas de recolección y las técnicas de análisis en laboratorio. Quizás los datos servirán mejor si pudiéramos establecer estándares para, por ejemplo, el tamaño de las muestras en el banco. Seguramente podríamos insistir en que una muestra de cien individuos no relacionados puede servir en la mayoría de los estudios. Pero si utilizamos un estándar de cien, de 50 a 75% de los estudios antropogenéticos no servirían por falta de un número de individuos, y la imagen de la variación de, por ejemplo, las Américas o Australia, sería muy reducida. Quizás hay que aceptar grados de calidad, según los criterios del tamaño de muestra (con corrección para frecuencia) y calidad de técnicas.

También debemos establecer medios de intercambio. Podríamos enviar los datos en monografías de papel, como siempre. Pero es más fácil enviar los datos electrónicamente, por las líneas telefónicas, encadenando dos o más computadoras. O bien enviar los datos por correo en forma de discos (floppy disks) de varios tamaños. La American Society for Human Genetics ha adoptado el estándar para el intercambio de discos como el de Microsoft DOS 2.0, con capacidad de memoria en cada disco de 360 kilobytes, el "estándar de IBM", o máquinas compatibles. Si se intercambian los datos por teléfono, en muchos casos las máquinas no utilizan el mis-

mo sistema de funcionamiento (DOS, o equivalente), ni tener un disco del mismo tamaño ( $3\frac{1}{2}$ ,  $5\frac{1}{4}$  u  $8''$ , o disco duro). Asimismo, ahora las redes internacionales de intercambio pueden utilizar comunicaciones por satélite, hasta controlar una computadora en Canadá desde una computadora en Londres, o una computadora en Nueva York desde una computadora en el Distrito Federal.

La revolución de las computadoras ya ha avanzado mucho, pero en el futuro lo hará todavía más para el análisis gráfico, la simulación y el trabajo de análisis de datos microbiológicos; la exploración de topologías geográficas de frecuencias génicas y en técnicas nuevas de análisis estadístico.

##### *5. Aplicaciones de la genética de poblaciones y el sentido de responsabilidad científica*

Los estudiosos de la genética de poblaciones siempre han aportado a la ciencia un profundo sentido de responsabilidad con relación a la humanidad en general y a los participantes en sus estudios en especial. No obstante, algunas veces nos es difícil aplicar este sentido de responsabilidad, el cual continuará siendo aplicado en el futuro, pero más intensa y eficazmente.

Este futuro será así tanto por la responsabilidad que sienten los practicantes de la ciencia como por el hecho de que estamos interesados en características genéticas de importancia médica. Un ejemplo reciente es el problema de la diabetes en indígenas de varias regiones.

En los Estados Unidos, antes de 1950, la diabetes tipo adulto (NIDDM), era muy rara entre ciudadanos de cualquier origen étnico, cerca del 2%. Desde 1950, hubo un gran aumento en casos entre americanos nativos, hasta el grado de que, en algunas tribus, la mayoría de las mujeres mayores de 40 años padecían esta enfermedad. ¿Por qué? Por casualidad descubrí que hay un problema semejante entre los indígenas de Australia y, además, en algunos grupos africanos. ¿Por qué? ¿Y México? Los indígenas de México seguramente están relacionados con los de los Estados Unidos y el Canadá. ¿Padecen también de esta enfermedad tanto como sus parientes del norte? Si la contestación es no, ¿podemos suponer que padecerán la diabetes en el futuro? La gran historia agrícola de México, de casi siete milenios, sirve como un ambiente antiguo

que contrasta con la vida corta de cultivo entre los chichimecas y otros indígenas más al norte. ¿Qué parte tiene esta historia para aumentar o, más probablemente, disminuir el efecto de esta plaga genética entre los indígenas? ¿Qué efecto tiene la presencia del mestizaje que caracteriza la vida social y genética de Latinoamérica, en contraste con el aislamiento genético relativo hoy en día a los indígenas del norte? ¿Y qué factores ambientales afectan la manifestación de la diabetes en cada individuo y en la población en general? Los científicos con especialidad en genética de poblaciones pueden ayudar al epidemiólogo en la búsqueda de conocimiento básico relacionado a este problema —la gravedad, el alcance geográfico y social y el papel de las condiciones ambientales.

Un problema semejante es el alcoholismo. En algunos grupos étnicos es la causa más importante de muerte, directa o indirectamente. No sabemos aún si es una enfermedad de origen ambiental o si hay un componente genético. Debido a la severidad del problema y a la posibilidad de un aspecto genético, debemos atender los estudios de herencia relativa a este síndrome.

Recientemente, un equipo médico de la Universidad de Utah me planteó una cuestión. Hace cuatro años trasplantaron un corazón a un indígena y, a pesar de sus esfuerzos, sufrieron el caso más grave de rechazo de tejido visto por el equipo. ¿Rechazó el paciente el corazón como un fenómeno individual, o fue debido a las grandes diferencias antigénicas en relación a una gran distancia genética del donante? Además, ¿qué sabemos de la genética de antígenos entre grupos étnicos, en especial de grupos nativos de las Américas? ¿Y si el equipo médico intenta otros trasplantes en un indígena, qué podemos pronosticar acerca del resultado de la operación? ¿Sería una operación útil, o estaría predestinada a fracasar desde el principio por el mismo problema de rechazo? ¿O sabemos bastante ahora para ofrecer un pronóstico inteligente y leal? Por lo pronto, este conocimiento “esotérico” de la genética de poblaciones se traducirá a una situación de vida o muerte para un paciente, y los cirujanos serán responsables de atenderlo.

En el futuro, podemos esperar que el conocimiento de la genética de grupos humanos no quedará sólo como conocimiento esotérico, sino que tendrá importancia para la salud, como las técnicas médicas lo requieren, y será tan importante, que debemos educar a la comunidad médica sobre la utilidad de este conocimiento. Considero que esta comunidad en México tendrá menores problemas que los nuestros en el norte.



## 6. Consideraciones finales

En general ¿qué veremos en el futuro? De todo lo que hemos discutido, veo cuatro tendencias generales para el futuro de la genética de poblaciones humanas:

1. Afinamiento de metodología y modelos.
2. Mayor expansión interdisciplinaria.
3. Aplicaciones fuera del campo de estudio, *per se*.
4. Aumento de técnicas para incluir más tipos de loci.

Por supuesto, estos rumbos no son independientes, sino que están interrelacionados.

Primero, veremos un afinamiento de la metodología, en especial cuando se utilizan conceptos de la epidemiología. En muchas muestras no utilizamos la idea de la muestra aleatoria, o no especificamos qué clase de muestra tenemos: estratificada, sistemática, etcétera. En algunos estudios, parece que utilizamos las primeras sesenta personas que entran en el mercado, o los primeros cien que entran al hospital o clínica. La muestra no tiene que ser aleatoria y, quizás, las características de la muestra no importan para el estudio, pero hay que precisar estas características y por qué la muestra sirve para el estudio. Algunas de las características importantes incluyen estado de salud, motivo en el uso de servicios de la clínica (hospital, etcétera), nupcialidad, paridad, ocupación, posición socioeconómica, afiliación étnica, lugar de nacimiento, edad y sexo. Los científicos con interés en la genética de poblaciones ya son muy sensibles a algunas de estas características y, en algunos casos, a otras que pueden ser importantes.

En el caso del cerumen, parece que hay cambios ontogenéticos en las frecuencias de fenotipos que indican que los genes se manifiestan de diferente modo, según la edad. Todos conocemos el caso de la carencia de la enzima lactasa, que también cambia por acción de la edad.

Segundo, a veces adoptamos métodos estadísticos utilizados por los epidemiólogos. Ya usamos muchos en común, pero hay más métodos, como la correlación logística, el concepto de "riesgo", la utilización de conceptos demográficos (edad y sexo), especialmente la sensibilidad a factores ontogenéticos, y otras pruebas estadísticas como la de Bailar y Ederer para probar la desviación de una proporción desde un valor esperado.

Otro uso de conceptos epidemiológicos en la genética de pobla-

ciones sería el pronóstico del tipo genético ideal para una localidad, y el concepto de riesgo. Por ejemplo; Roberts y Kahlon (1974) mostraron un patrón geográfico ideal para el color de la piel, cuantificado por reflectometría. En los últimos dos milenios en Asia y Africa, y cinco siglos en el Nuevo Mundo, hubo cambios dramáticos en el patrón geográfico del material genético que controla la calidad de melanina en la piel. Los sujetos con poca melanina encuentran mayor riesgo para el cáncer de la piel en una de tres formas que los que poseen más melanina. También parece que este riesgo puede aumentar con la pérdida de ozono de la atmósfera. Dado el patrón moderno de valores reflectométricos y los factores de riesgo, ¿qué efecto sobre la salud podemos esperar? Y, teóricamente, ¿qué efecto genético podemos esperar, y a qué velocidad?

La aplicación de la genética de poblaciones a problemas prácticos o teóricos de otras disciplinas formará una parte importante del futuro de la ciencia. Pragmáticamente esto depende en parte del hecho de que la mayoría de los financiamientos en el futuro necesitarán una aplicación evidente de un tipo u otro. Pero también la aplicación forma parte natural de la deuda con la sociedad en que participamos como científicos y ciudadanos.

Los informes genéticos pueden formar un importante fondo para las aplicaciones médicas en la medida que las operaciones y métodos médicos han llegado a mayor complejidad. Cuestiones de compatibilidad de órganos entre donantes y recipientes y de transfusión de sangre son evidentes y encontraremos otras aplicaciones en el futuro.

En la sociedad, en aspectos ajenos a la medicina, hay cuestiones de paternidad y casos criminales en que la evidencia es del tipo genético o antropogenético. ¿Cuál es la probabilidad de que el esqueleto o el cuerpo pertenezca a tal persona? ¿Cuál es la probabilidad de que otra evidencia genética sea correcta, o justa? En los hospitales todos podemos recordar casos de intercambio accidental de bebés; pruebas genéticas de las madres y, a veces, de los padres, sirven para asegurar que los García salen del hospital con un bebé García en vez de un bebé Martínez. En los Estados Unidos, la ley está entrando al campo de la ciencia genética y biológica; pero con recelo y mucho cuidado. La posibilidad de examinar genéticamente a solicitantes de empleo ya empezó. ¿Qué importancia debe tener para buscar trabajo? ¿Es legal? ¿Tiene que ser legal? ¿Es ético examinar solicitantes o empleados? Ya que la ley en los Estados Unidos necesita certeza y la ciencia genética es un mundo

de probabilidad, los tribunales de justicia están imposibilitados para actuar. No conozco nada de la ley mexicana, pero asumiré que los mismos problemas existen aquí, y espero que ustedes hayan descubierto una solución donde nosotros hemos fallado.

En estudios antropológicos más teóricos, la aplicación de la genética de poblaciones debe tocar algunas de las preguntas tradicionales de la macroevolución humana —la unidad de la especie, el origen o la historia y el futuro de esta unidad—. Durante los últimos cinco siglos, cada población con que tuvieron contacto los europeos produjo progenie fértil, a partir de apareamientos entre indígenas y extranjeros y, por la definición reproductiva que ofreció Ernst Mayr, somos una especie. Hace poco, la genética de poblaciones contribuyó al conocimiento de la variabilidad mundial de nuestra especie. Masatoshi Nei, especialmente, mostraba que hay mayor variabilidad dentro de las poblaciones que entre las poblaciones, un claro indicio de la unidad de nuestra especie.

Quedan preguntas sobre la historia de esta variación, el origen de los hombres “modernos”, la edad de las razas o grupos étnicos principales y los mecanismos de mantenimiento y el futuro de la unidad humana. Pero ya tenemos respuesta a una cuestión importante; utilizando el DNA mitocondrial, según la prensa popular, podemos estimar que Eva misma vivió hace 250 000 años. Seguramente la genética de poblaciones nos ofrecerá algunas posibilidades que considerar para explicar nuestra rara situación.

Algunos paleontólogos consideran que una nueva observación —evolución por saltos o evolución rápida— sirve como crítica letal a la evolución tradicional o darwiniana (evolución regular y lenta). No estoy de acuerdo con la idea de que la evolución por saltos sea una negación de la evolución darwiniana, sino que considero que una comparación de mecanismos y tasas de cambio genético en los dos tipos de evolución sería una contribución interesante de la genética de poblaciones a la macroevolución. Seguramente, una visión en serio de la documentación fósil humana puede ser muy instructiva si se utiliza información genética y simulaciones de la evolución genética.

Mientras que estas preguntas son aplicaciones de la genética de poblaciones, hay estudios de interés primario de esta ciencia, no obstante que forman un fondo intelectual de la historia de nuestra especie, y es un poco difícil seguir el estudio genético de nosotros mismos sin darnos cuenta de esta historia. En algunos casos, como el de América del Sur, nunca comprenderemos la complicación genética si despreciamos esta historia.

La última visión es la expansión de técnicas para incluir más tipos de loci y clases de análisis. Ya tocamos las nuevas clases de variación —loci desconocidos, el DNA mitocondrial y los RFLPs para análisis. Con todos estos tipos nuevos, habría una revolución en la comprensión de la variación natural. En una nota negativa, quiero dejar un consejo que espero sea superfluo en México, pero que representa un grave problema en el norte. En algunas universidades, las autoridades buscan financiamientos, y en la mente de muchos, el financiamiento es lo más importante. Ya que hay una escasez de financiamientos otorgados a investigaciones primarias, y una gran cantidad se destina a temas aplicados, algunas autoridades desprecian el trabajo de científicos interesados principalmente en la genética de poblaciones, trabajo “esotérico”. Espero que esta situación no exista en México. Seguramente el trabajo de los microbiólogos es muy importante e interesante; pero sin una perspectiva evolutiva, el sentido del trabajo, el gran retrato de la vida, no puede entenderse. Es esto, al menos, lo que debemos mantener. En verdad, lo ideal es la cooperación entre ambos campos de investigación. En la medida en que los microbiólogos nos ofrezcan más ejemplos de la variación humana, quizás podamos ofrecer más explicaciones o, como dijo George Gaylord Simpson, respuestas a la pregunta “¿cómo es?”, dejando a los filósofos y teólogos la que corresponde al “¿por qué?”

Con todos los ejemplos de variación humana, un último pronóstico es la utilización más completa del análisis de rasgos multigénicos, o de dos o más rasgos, para averiguar el efecto de la interacción entre loci en la evolución. Científicos con interés en la genética agrícola están ahora desarrollando métodos para analizar la selección artificial en dos o más características. No cabe duda de que esta clase de análisis puede ser utilizado en la genética de poblaciones una vez que sepamos más de la “epidemiología” de los loci, especialmente los modos de acción fisiológica con relación al ambiente. En este aspecto podemos abrir la cooperación en otro sendero y recibir ideas y métodos estimulantes de otro campo.

Después de pensar en las muchas ideas expuestas, parece que sí hay algo que hacer. En lugar de pasar a otros estudios “más interesantes” o más “de frontera” fuera de la genética de poblaciones, creo que es posible tener trabajo en la genética de poblaciones para los próximos dos o tres años.