

UNA VIDA DEDICADA A LA PALEOGENÉTICA RUMBO AL NOBEL

Ana Julia Aguirre Samudio*

**Instituto de Investigaciones Antropológicas, Universidad Nacional Autónoma de México.*

En el año 1900, Alfred Nobel pone a disposición su fortuna para crear la Fundación Nobel, cuyo fin es premiar a las invenciones destacadas en el área de física, química, medicina, literatura y a las personas destacadas en promover la paz. A lo largo de su historia de vida activa, Alfred Nobel creó unos 355 inventos, que incluían armas para la guerra, y que supondrían una mejora en las condiciones de vida de la humanidad, obteniendo así grandes cantidades de recursos económicos.

En el caso de los premios en fisiología y medicina, anualmente el Instituto Karolinska, en Suecia, entrega el premio a científicos y médicos destacados por sus contribuciones en este campo. Así, se puede mencionar que fue premiada la investigación en la transducción de señales mediadas por las proteínas G y los segundos mensajeros que intervienen en la comunicación celular; más de una decena de premios fueron conferidos al área neurobiológica, a las contribuciones en el estudio del metabolismo (Dorta Contreras 2007), así como los arbitrios de la biología molecular, inmunología, patología, bacteriología, medicina y neurofisiología (Álvarez Aragón *et al.* 2016).

En beneficio del conocimiento antropológico, en el año 2022, fue premiado el campo de la antropología genética, previamente reconocido por los especialistas del área. El premio fue otorgado a Svante Pääbo, quién es biólogo de formación, aunque se ha desarrollado en el área de antropología genética molecular, con destacados hallazgos paleogenéticos de la especie humana. El también director del Departamento de Genética del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva en Leipzig, Alemania desde 1997, fue galardonado por sus aportes al conocimiento del origen del hombre y a la creación de una disciplina científica, la paleogenómica.

En esta nota al editor describiré brevemente algunos de los trabajos de Svante Pääbo más importantes que aportaron conocimiento al origen del hombre desde esta nueva disciplina.

El reto de la nueva área del concimiento, también entendida como paleogenómica, inicia con el desafío de obtener información genética de una estructura molecular rota y en condiciones degradadas con contaminantes del suelo que hacían más difícil obtener un DNA útil para investigación; Pääbo demuestra el daño del DNA producto de las hidantoinas y derivado de las pirimidinas, que provocan productos oxidados y depurinización; aísla el DNA libre de contaminantes. Así, el galardonado se adentra en los estudios de paleogenética con la obtención DNA de especies ya sea extintas o antiguas y en 1985 publica la clonación de DNA de una momia egipcia. Los primeros trabajos tenían restos de contaminación, por lo que plantea los parámetros de una metodología para evitar dudas por contaminación de DNA externo, lo que funcionaría en el análisis de colecciones museológicas y de restos arqueológicos para estudios genéticos (Pääbo 1985, Pääbo *et al.* 1989, Pääbo 1989, Thomas *et al.* 1989, Pääbo *et al.* 1990, Pääbo *et al.* 1992).

Es 1997, sale a la luz el trabajo titulado “*Neandertal DNA Sequences and the Origin of Modern Humans*”, un homínido extinto cercano a los humanos contemporáneos. Él necesito fragmentos de huesos de otros países y diseñó cuartos con ambientes muy limpios para evitar la contaminación con otros especímenes, incluyendo las bacterias. En este estudio con neandertales, logra obtener un millón de pares de bases de DNA nuclear de un neandertal de 38 000 años excavado en 1856 en Alemania del oeste, con lo cual inicia la secuenciación genómica del neandertal, y lo logra aplicando sofisticadas herramientas tecnológicas estadísticas. En este entorno de análisis, los investigadores estiman que los humanos modernos y neandertales divergen en 500 mil años (Kriings *et al.* 1997).

En el estudio de la evolución humana estaba el debate de la relación de humanos modernos y los neandertales, por lo que Pääbo y sus colaboradores hacen un análisis extenso de las variables del DNA comparando europeos modernos y neandertales; encuentra flujo génico de probablemente unos 47 000-65 000 años, planteando la hipótesis de introgresión o mezcla por transferencia de genes entre ambas especies durante la dispersión migratoria por la salida de África (Sankararaman *et al.* 2012).

Las evidencias de la presencia de una subespecie *Homo* siguieron apareciendo, esta vez en Denisova en Altai, Siberia, la cueva en donde se encontró cubre un área de 270m² con una cámara central con varias galerías laterales

de la cultura paleolítico medio al superior y ocupación humana de 280 000 años. Pääbo y su equipo identificaron una falange que pertenecía a una infanta femenina. La secuencia genómica del DNA mitocondrial fue lograda encontrando que la fémina comparte un común origen con neandertales (Meyer *et al.* 2012). Dicha cueva contenía otras piezas óseas humanas, entre ellas estaban 2 molares, un fragmento y un carpo, descubiertos entre 2000 y 2012 (Reich *et al.* 2010, Mednikova 2011, Sawyer *et al.* 2015, Slon *et al.* 2018). Sin embargo, sin una osamenta parcial o completa no podía ser identificada sistemáticamente la subespecie hominina, por lo que fue llamado el *Homo denisovano*. El genoma completo del DNA mitocondrial del Denisovano fue obtenido, mostrando que tenían una historia distinta a los humanos modernos y neandertales. Los autores sugieren que la población de denisovanos disminuyó en comparación con los humanos modernos, pero que ambas especies de homíninos tenían orígenes comunes (Meyer *et al.* 2012).

Entre los tres humanos modernos, neandertales y el denisovano tienen una separación de aproximadamente un millón de años. Sin embargo, los tres homíninos posiblemente hubieran compartido el mismo tiempo y espacio, quizás desde la migración fuera de África. El análisis genómico revela un solapamiento temporal y espacial entre los homíninos modernos y las especies arcaicas, el cual ha sido observado en población moderna en el que ha sobrevivido el DNA de neandertal. Sin embargo, los habitantes de las Islas de Melanesia tienen ancestros en el denisovano de forma única, una evidencia de origen común entre los melanesios, la reconstrucción de esta historia genética sugiere flujo genético con los neandertales y los ancestros de los humanos modernos (Vernot *et al.* 2016).

Otro descubrimiento en la cueva de Denisova, publicado en 2018 en la revista *Nature*, señala que el fragmento óseo encontrado pertenecía a un individuo cuya madre era neandertal y su padre denisovano; el hallazgo una vez más indicaba la mezcla entre especies arcaicas de homíninos (Slon *et al.* 2018).

La evolución de los homíninos involucra el desarrollo de un lenguaje importante en la comunicación y confiere a áreas del cerebro que han estado cambiando en el linaje evolutivo. En este sentido, Pääbo y su grupo de investigadores también estudiaron el gen *Foxp2* involucrado en el lenguaje, el cual ha sido relacionado con la herencia de las variantes de trastornos del lenguaje. Ellos observaron que había cambios evolutivos en los humanos modernos desde el gen *Foxp2* que portaban los neandertales, los que pudieron estar en una

configuración de selección llamada *selective sweep*.¹ Esta forma de selección pudo ocurrir mucho antes del ancestro común de hace 300 000-400 000 años, presente en las poblaciones humanas y neandertales más recientes (Krause *et al.* 2007).

Posteriormente, en 2013, el trabajo encabezado por Maricic *et al.*, del mismo equipo de Pääbo, muestran que las variantes del gen *Foxp2* contenían sustituciones que estaban presentes en los humanos modernos pero ausentes en los neandertales. La variación del alelo derivado en el intrón 8 de este gen parece ser menos eficiente en la respuesta de la señalización celular indicando que el alelo ancestral, el cual está localizado en una región de selección positiva, está involucrado en la evolución del gen del lenguaje en humanos.

En la era actual, el registro evolutivo de las poblaciones humanas queda plasmado en el genoma. Es así como Svante Pääbo y su colega Hugo Zeberg se involucran en estudiar una de las enfermedades más mortales que ha arrasado al mundo en los últimos 3 años, el síndrome agudo respiratorio provocado por el coronavirus SARS-CoV-2. Ellos reportan que un conjunto de genes cercanos ligados entre sí, ubicados en el cromosoma 12, están asociados a tener un alto riesgo de contraer un severo COVID-19, hospitalización y falla respiratoria; dichos genes son muy similares a una región genómica de 50 mil años de un neandertal procedente de Croacia. Estas variaciones genéticas pudieron ser heredadas a los humanos modernos con ancestros neandertales cuando se reprodujeron con la especie moderna, hace unos 60 mil años. La variación de riesgo encontrada en neandertales presenta una distribución geográfica diferencial; por ejemplo, es común en el sur de Asia, poco frecuente o inexistente en África y en el este de Asia; en cambio uno de cada seis individuos es portador de esta variante de riesgo en Europa (Zeberg y Pääbo, 2018).

En resumen, la larga trayectoria de Svante Pääbo en el campo de la paleogenética ha sido importante en la obtención del conocimiento para escudriñar en la evolución de la especie *Homo*, encontrando que los homínidos arcaicos tiene presencia en la población actual del humano moderno y en sus estudios ha logrado encontrar la relación con el riesgo de padecer enfermedades de forma severa producto del SARS-CoV-2. Sus descubrimientos en la evolución del humano perdurarán por mucho tiempo en el campo de la antropología y la paleogenómica.

¹ *Selective sweep* hace referencia a un evento evolutivo de selección sobre una mutante que ha aumentado su frecuencia en la población, puede incluir un alelo con mayor frecuencia que en un tiempo ancestral tenía una frecuencia muy escasa, pero al ser seleccionado aumenta en frecuencia. Estas mutantes favorecidas pueden estar cercana a alelos ligados lo que hace bloques de selección en el DNA creando *selective sweep*.

REFERENCIAS

- ÁLVAREZ ARAGÓN, M., SIERRA BENÍTEZ, E. M., QUIANELLA LEÓN PÉREZ, M., GONZÁLEZ LÓPEZ, I., DELGADO CASTAÑEDA, A., RODRÍGUEZ DELGADO, M.
2016 Un breve recuento acerca de los Premios Nobel de Medicina y Fisiología. Presencia cubana. *Revista Médica Electrón* [Internet]. Nov-Dic [citado: 23 de febrero del 2023]; 38(6). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1740/322>
- DORTA CONTRERAS, A. J.
2007 Algunos elementos cuantitativos de los Premios Nobel de Medicina y Fisiología de 2005 y 2006. *Hum Méd* (Internet) 7(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202007000100003&nrm=iso
- GIBBONS, A.
2011 Who were the Denisovans? 333 (6046): 1084- 1087. doi:10.1126/science.333.6046.1084. Consultado el 30 de agosto de 2015.
- KRINGS, M., STONE, A., SCHMITZ, R.W., KRAINITZKI, H., STONEKING, M., PÄÄBO, S.
1997 Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*, 11 (90):19-30. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80310-4
- MEDNIKOVA, M. B.
2011. Aproximal pedal phalanx of a Paleolithic hominin from Denisova cave, Altai. *Archaeology, Ethnology and Anthropology of Eurasia* 39: 129- 138. doi:10.1016/j.aead.2011.06.017.
- MEYER, M., KIRCHER, M., GANSAUGE, M. T., LI, H., RACIMO, F., MALLICK, S., SCHRAIBER, J.G., JAY, F., PRÜFER, K., DE FILIPPO, C., SUDMANT, P. H., ALKAN, C., FU, Q., DO, R., ROHLAND, N., TANDON, A., ... KELSO, J., PÄÄBO S.
2012 A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science*, 12; 338:222-6. doi: 10.1126/science.1224344.
- MARICIC, T., GÜNTHER, V., GEORGIEV, O., GEHRE, S., CURLIN, M., SCHREIWEIS, C., NAUMANN, R., BURBANO, H. A., MEYER, M., LALUEZA-FOX C., DE LA RASILLA, M., ROSAS, A., GAJOVIC, S., KELSO, J., ENARD, W., SCHAFFNER, W. Y PÄÄBO S.
2013 A recent evolutionary change affects a regulatory element in the human FOXP2 gene. *Molecular Biology Evolution*; 30: 844-52. doi: 10.1093/molbev/mss271. Epub 2012 Nov 28.

- PÄÄBO, S.
1985 Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA. *Nature*, 314: 644-645.
- PÄÄBO, S., HIGUCHI, R. G., Y WILSON, A. C.
1989 Ancient DNA and the polymerase chain reaction: The emerging field of molecular archaeology (Minireview). *The Journal of Biological Chemistry*, 264: 9709-9712.
- PÄÄBO, S.
1989 Ancient DNA: Extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86 . 1939-1943.
- PÄÄBO, S., IRWIN, D., Y WILSON, A.
1990 DNA damage promotes jumping between templates during enzymatic amplification. *The Journal of Biological Chemistry*, 265, 4718-4721.
- PÄÄBO, S., WAYNE, R., Y THOMAS, R.
1992 On the use of museum collections for molecular genetic studies. *Ancient DNA Newsletter*, 1, 4-5.
- SANKARARAMAN, S., PATTERSON, N., LI, H., PÄÄBO, S. Y REICH, D.
2012 The date of interbreeding between Neandertals and modern humans. *PLoS Genet.* 8(10):e1002947. doi: 10.1371/journal.pgen.1002947.
- REICH, D.; RICHARD, E. G. *ET AL.*
2010 Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* 468: 1053-1060. doi:10.1038/nature09710. Consultado el 30 de mayo de 2014.
- SAWYER, S.; RENAUD, G., VIOLA, V., HUBLIN, J.-J.; GANSAUGE, M.T., SHUNKOV, M.V., DEREVIANKO, A., KAY PRÜFER, KELSO, J. Y SVANTE PÄÄBO
2015 Nuclear and mitochondrial DNA sequences from two Denisovan individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112: 7604-7609. doi:10.1073/pnas.1519905112. Consultado el 9 de julio de 2017.
- SLON, V., MAFESSONI, F., VERNOT, B., DE FILIPPO, C., GROTE, S., VIOLA, B., HAJDINJAK, M., PEYRÉNE, S., NAGEL, S., BROWN, S., DOUKA K, HIGHAM, T., KOZLIKIN, M.B., SHUNKOV, M.V., ... Y PÄÄBO, S.

2018 The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature*, 561: 113-116. doi:10.1038/s41586-018-0455-x. Consultado el 23 de agosto de 2018.

THOMAS, R. H., SCHAFFNER, W., WILSON, A. C., Y PÄÄBO, S.

1989 DNA phylogeny of the extinct marsupial wolf. *Nature*, 340: 465-467.

VERNOT, B. TUCCI, S., KELSO, J., SCHRAIBER, J. WOLF, A., GITTELMAN, A. DANNEMANN, M., GROTE, S., MCCOY, R. (...), PÄÄBO, S. Y JOSHUA M. AKEY

2016 Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals. *Science* 352: 235-239. DOI:10.1126/science.aad9416

ZEBERG H Y PÄÄBO S.

2021 A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proceeding National Academic Science U S A*. 118(9): e2026309118. doi: 10.1073/pnas.2026309118.

