

## Capítulo 2

### FENOTIPO = GENOTIPO + AMBIENTE

<< Yo soy yo y mi circunstancia >>.

(Ortega y Gasset)

El concepto *fenotipo* comprende el aspecto del organismo, tanto macroscópico como microscópico, con todos sus rasgos expresados, externos e internos, funcionales y de conducta, y es el resultado de la constitución genética o *genotipo*, heredado de sus progenitores, más los *factores ambientales*. Es decir, FENOTIPO = GENOTIPO + AMBIENTE (1). Ningún organismo es un producto exclusivo de su naturaleza hereditaria, pero tampoco lo es de su experiencia vital en un determinado ambiente; antes bien, todos los individuos son productos de la interacción entre sus genes y su medio ambiente (2). Este concepto nos parece tan fundamental para poder comprender mejor al *hombre*, tanto sano como enfermo, que por ello le dedicamos en justicia el segundo capítulo de este libro.

Los factores ambientales pueden permitir o, por el contrario, modificar dicho genotipo. Así, el ambiente en el que se desenvuelve un ser humano puede provocar *mutaciones* en sus genes, modificando de esta forma su *genotipo* y secundariamente su *fenotipo*, las características peculiares que le hacen ser *único* e *indivisible*, es decir, *individuo*. Aunque existen diversos tipos de mutaciones, incluso *mutaciones silenciosas* que no conllevan ningún cambio en el *fenotipo* y que no parecen ser influidas por la *selección natural*, las que nos interesan destacar aquí son las *mutaciones ventajosas* y las *mutaciones desventajosas*.

La *selección natural* es la base de toda la evolución biológica; mediante dicho proceso selectivo, los organismos mejor adaptados desplazan a los menos adaptados mediante lentos cambios genéticos favorables (*mutaciones ventajosas*) que se transmiten de generación en generación. La *selección natural* conserva, por tanto, las variaciones y diferencias individualmente favorables que confieren a los organismos mayores posibilidades de sobrevivir y, por el contrario, elimina las que son perjudiciales, las cuales pueden disminuir la supervivencia y, al mismo tiempo, ser el origen de enfermedades genéticas transmisibles a las siguientes generaciones. El concepto de *selección natural* o de *supervivencia de los más aptos* se debe a *Charles Robert Darwin* (figura 6), naturalista y científico inglés que en 1859 publicó su famoso libro conocido abreviadamente como *El origen de las especies* (3).

Su teoría de la *selección natural* queda resumida así en la Introducción de su libro:

<< Como de cada especie nacen muchos más individuos de los que pueden sobrevivir y como, en consecuencia, hay una lucha por la vida que se repite frecuentemente, se sigue que todo ser, si varía por débilmente que sea, de algún modo provechoso para él bajo las complejas y a veces variables condiciones de la vida, tendrá mayor probabilidad de

sobrevivir y, de ser así, será naturalmente seleccionado. Según el poderoso principio de la herencia, toda variedad seleccionada tenderá a propagar su nueva y modificada forma >>.

Los registros de la evolución muestran que cuando las condiciones cambian, las especies mejor adaptadas sustituyen a las que están peor adaptadas o mal adaptadas. En la mayoría de los casos, estas nuevas especies no pueden ser consideradas como más o menos complejas, “avanzadas” o “eficientes” que sus predecesoras; simplemente, están mejor adaptadas bajo esas condiciones (2).

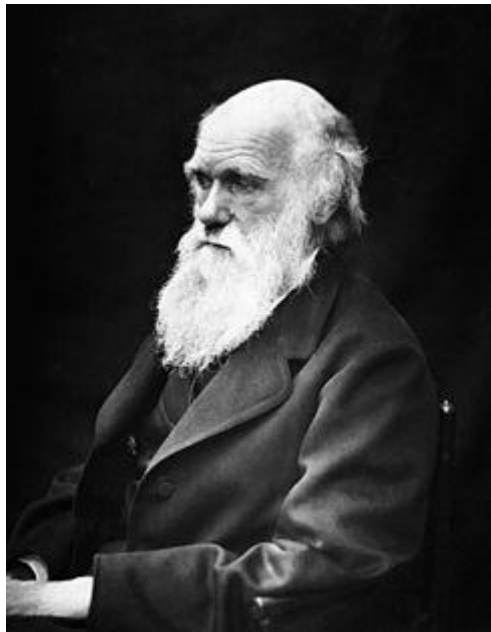


Figura 6: Charles R. Darwin en 1869

**La posibilidad de que se produzcan mutaciones genéticas puede darse durante toda la vida del hombre, pero es especialmente durante el periodo intrauterino cuando éstas pueden adquirir una dimensión insospechada y, a veces, dramática.**

Desde mediados del siglo XX se pensaba que los defectos congénitos se debían a factores hereditarios. Sin embargo, cuando estudios médicos rigurosos encontraron una relación causa-efecto evidente entre la rubeola padecida por la madre en una etapa temprana del embarazo y la aparición de anomalías en el embrión, dicha opinión cambió radicalmente; a partir de entonces quedó probado que los factores medioambientales pueden causar malformaciones congénitas, a veces tan graves que son incompatibles con la vida. Estos factores teratógenos son especialmente nocivos durante la etapa de formación del embrión, es decir, desde la tercera hasta la octava semana de embarazo.

El paradigma de la teratogenia lo constituye la *Talidomida*, un fármaco muy usado a finales de los años 50 y principios de los 60 del pasado siglo para tratar las náuseas y vómitos de la embarazada. Este medicamento se convirtió en el tratamiento de elección de la emesis gravídica y, por tanto, se utilizaba en el primer trimestre de la gestación, justo en el periodo de embriogénesis, cuando precisamente se están desarrollando los tejidos y órganos del embrión y existe una mayor probabilidad de que se produzcan malformaciones congénitas.

El uso de la *Talidomida* se extendió rápidamente y se introdujo en varios países de Europa, África, América y también en Australia. Comenzaron a aparecer casos de neonatos con focomelia (figura 7), sordera, ceguera y otras malformaciones de los órganos internos. Más de 15.000 recién nacidos en todo el mundo sufrieron las consecuencias de dicho fármaco, quedando definitivamente demostrado que las drogas pueden provocar defectos del desarrollo y malformaciones congénitas al atravesar la barrera placentaria.



Figura 7: Focomelia por Talidomida.

Tanto el caso de la rubeola como el de la *Talidomida* son ejemplos de mutaciones desventajosas provocadas por un agente mutagénico ambiental. Sin embargo, como ya hemos comentado anteriormente, en condiciones ambientales normales también se producen mutaciones ventajosas e imprescindibles para la evolución biológica. Piénsese, por ejemplo, en el diferente color de la piel de los seres humanos en relación con el grado de radiación ultravioleta de origen solar que reciben a lo largo de sus vidas. A mayor exposición al sol, mayor depósito de melanina en la piel y, por tanto, mayor oscurecimiento de la misma; la melanina absorbe en gran parte la radiación ultravioleta perjudicial, evitando de esta forma el daño al ADN.

Llegados a este punto, hemos de hacer un inciso a fin de explicar brevemente la relación entre genética y cáncer. Los tumores malignos son procesos esencialmente genéticos en su mecanismo, ya que en ellos se alteran genes reguladores (1). Las células

tumorales tienen alteraciones en su genoma y es posible afirmar que en la mayoría de los tumores existen varias mutaciones génicas. Cuando se produce un daño en el ADN celular, como puede ocurrir tras exposición a radiaciones (incluida la solar), infecciones víricas y agentes químicos, se establece la posibilidad de desarrollo de un tumor maligno. Pues bien, cuantas más partículas de melanina, más oscura será la piel y menos riesgo habrá de quemaduras solares y de cáncer de piel (4). A mayor abundamiento, el temido *melanoma*, el cáncer de piel más maligno, raramente se da entre los muy pigmentados centroafricanos y sus descendientes americanos. Hay que añadir la peculiaridad de que, cuando individuos de piel muy oscura desarrollan un melanoma, lo padecen precisamente en las partes más despigmentadas de sus cuerpos –las plantas de los pies, las palmas de las manos y los labios- (2).

Este fenómeno de oscurecimiento de la piel inducido por el *ambiente* normal y que todos conocemos por propia experiencia al exponernos al sol, cuando persiste durante años de generación en generación produce mutaciones ventajosas en los genes y, de esta forma, lo que era un “simple” fenómeno de adaptación a la luz solar acaba convirtiéndose en un factor permanente y hereditario. Este es un claro ejemplo de cómo los factores ambientales normales pueden modificar los genes (*genotipo*) y, secundaria y permanentemente, los caracteres del individuo (*fenotipo*), proporcionándole así una situación de ventaja, en este caso una mejor adaptación a la radiación ultravioleta de origen solar. El color de la piel y el cabello no está regulado por un solo gen sino por múltiples genes, lo cual explica la enorme gama de tonos de pigmentación observada en la especie humana.

Un estudio español (5) publicado recientemente en la revista *Molecular Biology and Evolution* ha demostrado que a medida que el *Homo sapiens* emigraba desde África, su lugar de origen, a Eurasia hace 30.000-50.000 años, se fue encontrando con una radiación solar mucho menor; en esta nueva situación es necesario que la piel sea más blanca para poder absorber mejor la vitamina D, fundamental para la absorción de calcio y adecuada formación ósea, y sin la cual se produce el raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos. Pues bien, esta necesidad de despigmentación de la piel de los primeros hombres que emigraron de África a Eurasia provocó una mutación en uno de los genes encargados de regular la síntesis de la melanina, el gen MC1R, lo cual conllevó un blanqueamiento de la piel, con lo que se favorecía la absorción de la vitamina D. Dicha mutación, denominada V60L, es en la actualidad la más habitual entre los habitantes de regiones mediterráneas como España, Portugal, Italia e Israel, y está presente en alrededor del 10-20% de la población. Por el contrario, los habitantes del África subsahariana siguen conservando en la actualidad el gen MC1R no mutado, lo que les permite seguir manteniendo el color oscuro de la piel que les protege de la elevada radiación ultravioleta de origen solar. Por lo tanto, el color particular de la piel de una población humana representa, en gran medida, un punto de equilibrio entre los peligros de excesiva radiación solar y los peligros de la escasa radiación: la quemadura solar y el cáncer de piel por un lado, y el raquitismo y la osteomalacia por otro (2).

Todos estos datos apoyan la hipótesis propuesta por *Jablonski y Chaplin* (6) en el sentido de que la pigmentación de la piel humana se debe a una adaptación a la radiación ultravioleta B de origen solar.

En resumen, las poblaciones humanas que abandonaron África hace 30.000-50.000 años tuvieron la necesidad biológica de adaptarse genéticamente a un medio ambiente con mucha menos radiación solar de la que habían soportado hasta entonces. Sin embargo, las poblaciones que no emigraron fuera de África no han necesitado mutar genéticamente; por el contrario, su necesidad biológica es seguir manteniendo un color oscuro de piel.

Si entendemos que los genes están dotados de una cierta “plasticidad” que permite que el individuo pueda adaptarse con el tiempo a ambientes muy diferentes, comprenderemos mejor cómo ha sido posible la evolución biológica del hombre hasta la actualidad. Esta gran capacidad de adaptación del ser humano hace posible, por ejemplo, que un esquimal pueda vivir cómodamente en un iglú en zonas heladas de la Antártida o de Alaska, mientras un hombre negro caza semidesnudo a pleno sol en el ambiente tórrido de la sabana africana, sin riesgo de abrasarse la piel.

La secuenciación total de todas las moléculas de ADN humanas ha sido el principal objetivo del *Proyecto Genoma Humano*, iniciado en 1988 en los Estados Unidos y finalizado en 2003. Fue un proyecto de investigación científica de primer orden, dotado con 3.000 millones de dólares y conformado por numerosos científicos de diferentes países, dirigidos por el doctor *Francis Collins*. Nos interesa destacar a continuación algunas de sus conclusiones:

\* El Consorcio Internacional ha calculado que el genoma humano contiene 20.500 genes.

\* El ser humano tiene solo el doble de genes que la mosca del vinagre, un tercio más que el gusano común y apenas 5.000 genes más que la planta *Arabidopsis*. El ADN humano es, al menos en un 98%, idéntico al de los chimpancés y otros primates.

\* Cada persona comparte un 99,99% del mismo código genético con el resto de los seres humanos. Sólo 1.250 nucleótidos separan una persona de otra.

\* Se calcula que existen entre 250.000 y 300.000 proteínas distintas. Por tanto, cada gen podría estar implicado por término medio en la síntesis de unas diez proteínas.

Si damos ahora un salto cualitativo desde la biología y la genética hasta la filosofía, observamos en *Ortega y Gasset* una sorprendente convergencia con los conceptos fundamentales que acabamos de expresar. Así, este filósofo y ensayista español afirmaba: << *Yo soy yo y mi circunstancia, y si no la salvo a ella no me salvo yo* >> (7). Analicemos la primera parte de la frase: el primer *Yo* no es idéntico al segundo *yo*, sino que aquél es la suma de éste más la circunstancia. Obsérvese el

paralelismo entre *Fenotipo = genotipo + ambiente* y *Yo = yo + mi circunstancia*. ¿Y qué podemos entender aquí por *circunstancia*? La circunstancia orteguiana es el equivalente a lo que nosotros hemos denominado *ambiente*, entendiendo por tal el mundo particular de cada hombre, y que comprende a su familia, a sus amigos, a la sociedad en la que se desenvuelve, al momento histórico y cultural en el que le ha tocado vivir, a su particular modo de vida y alimentación...En definitiva, el concepto filosófico de *circunstancia* se solapa aquí con el concepto biológico y genético de *ambiente*, el de *fenotipo* con el primer *Yo* y el de *genotipo* con el segundo *yo*.

Analícemos ahora la segunda parte de la famosa frase orteguiana: <<...y si no la salvo a ella no me salvo yo >>. Cada ser humano se va desarrollando física y psíquicamente en su encuentro con el mundo que le rodea, con *su circunstancia*, y necesita a *su mundo* para poder encontrarse a sí mismo. Este hecho queda patente, por ejemplo, en los casos de amnesia provocada por la *Enfermedad de Alzheimer*, en la que el paciente va perdiendo progresivamente *su mundo*, cuya representación guardaba en la memoria como un tesoro muy valioso. En los casos de amnesia global, el individuo no sabe quién es *él* ni cuál es *su mundo*, *su circunstancia*, sin la cual no puede encontrarse a sí mismo. Es por ello por lo que si no salvamos nuestra *circunstancia* y la perdemos, nos perdemos también a nosotros mismos.

(1): Solari A.J.-Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina. 2ª ed. Ed. Med. Panamericana. MCMXCIX.

(2): Marvin Harris. Introducción a la antropología general. Alianza Editorial, S.A. Madrid, MCMLXXXVII.

(3): Darwin, C. R. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. London: John Murray. [1st edition] MDCCCLIX.

(4): Malkenson, Frederick y J. Keane. Radiobiology of the Skin. En: Biochemistry and Physiology of the Skin, Lowell Goldsmith, ed. New York: Oxford. MCMLXXXIII.

(5): Martínez-Cadenas C, López S, Ribas G, Flores C, García O, Sevilla A, Smith-Zubiaga I, Ibarrola-Villaba M, Pino-Yanes Mdel M, Gardeazabal J, Boyano D, García de Galdeano A, Izagirre N, de la Rúa C, Alonso S. "Simultaneous purifying selection on the ancestral MC1R allele and positive selection on the melanoma-risk allele V60L in south Europeans". *Mol Biol Evol.* 2013 Dec;30(12):2654-65.

(6): Jablonski NG, Chaplin G.-Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation.- *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 11, 2010; 107(Suppl 2): 8962–8968.

(7) Ortega y Gasset. *Meditaciones del Quijote*, MCMXIV.