

LA FUNCIÓN DE LOS VIRUS EN LA EVOLUCIÓN MÁXIMO SANDÍN, DPTO. BIOLÓGÍA U.A.M.

Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural. Tomo 95. Año 1998.

La llamada "revolución molecular" producida en los últimos veinte años, ha aportado una gran cantidad de información detallada sobre la estructura y función de los últimos componentes fundamentales de los procesos biológicos. Los, a veces, espectaculares hallazgos especialmente de la genética molecular y del desarrollo, alcanzan una resonancia en los medios de comunicación que raramente se concede a cualquier otra materia científica. Sin embargo, resulta sorprendente (o tal vez no) que una ciencia tan pujante (incluso tan "de moda"), se haya convertido en una acumulación de datos, cada vez más minuciosos y, al mismo tiempo, cada vez más desconectados entre sí, incluso contradictorios en muchas ocasiones. Esta situación es consecuencia de la inevitable especialización a que se ven obligados los científicos, para profundizar más y más en sus campos de estudio. Y así, se ha llegado a una auténtica incomunicación entre distintas disciplinas, cuyas diferentes perspectivas son imprescindibles para una adecuada interpretación de los datos. Pero, si tenemos en cuenta que se publican 35.000 revistas científicas, que arrojan la ingente cantidad de unos 20 millones de artículos anuales, nos encontramos con que, cada especialista, no dispone de tiempo suficiente (naturalmente descontando el imprescindible para dormir y demás necesidades fisiológicas) para estar al corriente de todo lo que se publica sobre su materia de estudio, y mucho menos de otras disciplinas.

La consecuencia es una especie de "autismo científico" que conduce a que, en cada disciplina, no se conceda la menor importancia o el menor significado a descubrimientos procedentes de otras, que si se interrelacionan, hacen tambalearse el concepto unificador de la Biología: la Teoría de la Evolución. Es decir, nos podemos encontrar con la paradoja de disponer de una enorme cantidad de precisa información sobre una ciencia sin una base teórica que la unifique. Algo así como si la Química no tuviera tabla periódica de los elementos.

Desde luego, si la máxima, no por repetida menos certera, de T. Dobzansky: "*Nada tiene sentido en Biología si no es a la luz de la Evolución*", se intentase aplicar a los últimos descubrimientos, especialmente de la Genética del Desarrollo, habríamos de concluir que, o bien estos descubrimientos están equivocados, o bien es la Teoría evolutiva convencional la errónea. Y dado que los primeros son datos constatables y la segunda es sólo una teoría, parece que es ésta la que necesita una profunda revisión.

No parece necesario recordar que, cuando en la primera mitad de este siglo se establecieron las bases teóricas de la Genética de Poblaciones (origen de la "Teoría Sintética Moderna"), los conocimientos existentes sobre los procesos y mecanismos genéticos eran muy limitados. Y a pesar de que la concepción de la transmisión de los caracteres según el tipo de herencia mendeliana era una simplificación de unos procesos que hoy se saben mucho más complejos, su modelo teórico encontraba serias dificultades para explicar lo que los genetistas de poblaciones consideraban el paso inicial para extrapolar los procesos microevolutivos a la Evolución: la especiación. Y el "dilema de Haldane" sigue siendo hoy un dilema, acentuado por la complejidad y estabilidad de los mecanismos genéticos que actúan como barrera interespecífica, pero que, sobre todo, ponen de manifiesto la ausencia de relación existente entre los procesos

microevolutivos y la grandes reorganizaciones genéticas, estructurales y funcionales que conlleva la Macroevolución. La conclusión obvia es que lo que explica la Genética de Poblaciones es exactamente eso: variabilidad de caracteres en el seno de las especies, es decir, "genética de poblaciones", pero no Evolución.

En efecto, cada día son más los mecanismos y procesos biológicos que tienen difícil encuadre dentro de la Teoría Sintética: los elementos móviles (transposones y retrotransposones), las secuencias repetidas, las secuencias y proteínas reguladoras, los genes homeóticos... y, especialmente, los eficaces mecanismos de control; tanto a nivel celular, mediante un complejo sistema de proteínas que "revisan" y reparan los errores de duplicación, que controlan el correcto funcionamiento celular y que se autorregulan entre sí, como en el desarrollo embrionario, por campos morfogenéticos que coordinan con increíble precisión el proceso espacial y temporal de la formación de tejidos y órganos, que son también capaces de corregir accidentes y reconducir el proceso.

La extremada precisión e interconexión con que funcionan estos mecanismos, concede muy poco campo de acción a la Selección Natural, actuando sobre mutaciones aleatorias, para producir cambios en los organismos que impliquen realmente evolución.

Parece necesaria, por tanto, la búsqueda de un mecanismo alternativo que explique el origen de la compleja información genética en que se basan las distintas propiedades morfológicas y funcionales de los diferentes taxones.

Para ello, tendremos que proceder de un modo inverso al habitual, es decir, en lugar de partir de un modelo "indiscutible" e intentar encajar de un modo forzado los nuevos datos, vamos a exponer e interrelacionar éstos y tratar de deducir qué modelo sugieren.

Para comenzar, recordemos otra máxima tan consistente (y, al parecer, tan ignorada) como la antes mencionada de Dobzansky: está tomada del libro *"Life itself"* de Francis Crick: *"Los hechos fundamentales de la Evolución, son, a primera vista tan extraños, que sólo podrán ser explicados mediante una hipótesis poco convencional."*

Efectivamente, de "hechos fundamentales" se pueden calificar la repentina aparición de las bacterias en la Tierra, el origen de las células eucariotas, el de los organismos multicelulares, la aparición de todos los grandes taxones animales conocida como la "explosión del Cámbrico", y los repentinos cambios de organización animal y vegetal observados en el registro fósil. Todos ellos resultan cada vez más difíciles de explicar en términos de Selección Natural actuando sobre mutaciones individuales y al azar, a medida que aumentan los conocimientos sobre la complejidad y estabilidad de los procesos biológicos.

Especial atención merece uno de los pocos procesos evolutivos que se pueden contar como científicamente demostrados, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional: el origen de la célula eucariota, y por tanto de los elementos constitutivos de los seres vivos. La "Teoría endosimbionte" de Margulis y Sagan, es decir, la inclusión de unas bacterias dentro de otras como origen de mitocondrias, cloroplastos y microtúbulos, es aceptada de un modo general, aunque se asume como un fenómeno de fagocitosis ocasional. No obstante es posible otra explicación: si el

fenómeno que podemos considerar fundamental en la aparición de los eucariotas se produjo como resultado de la integración de varios "sistemas complejos", ¿no es posible que éste sea el mecanismo evolutivo principal? De hecho la coherente conclusión a que llegan Margulis y Sagan es que los seres vivos somos en realidad agregados de bacterias más o menos modificadas.

Sin embargo, el siguiente "hecho fundamental", la aparición de los organismos multicelulares, no consiste simplemente en una "agregación" aleatoria de bacterias. Para la formación de los distintos tejidos durante el desarrollo es imprescindible la actuación de un programa embriológico, por simple que sea, que coordine la proliferación y disposición de las, ya de por sí, complejas células constituyentes. Entonces, ¿con qué material genético, con qué secuencias se pudo pasar de unas sencillas células eucariotas a células especializadas capaces de generar distintos tejidos y estructuras? y, sobre todo, ¿cómo pudo aparecer por mucho tiempo que pasara la regulación coordinada de su desarrollo embrionario? ¿por acumulación aleatoria de "errores de copia" en las células eucariotas? La frágil hipótesis de la duplicación y reorganización (al azar y en un sólo individuo) de los componentes genéticos iniciales para producir un organismo complejo es comparable con que "El Quijote" pudiera surgir de la mezcla al azar de las letras y las frases de un pequeño folleto. Parece evidente que es necesario algún tipo de dirección, de control que dé sentido y coordinación a las nuevas "frases".

Y el más espectacular ejemplo de esta necesidad es el más sorprendente "hecho fundamental" de la Evolución del que existen pruebas materiales irrefutables, la llamada "explosión del Cámbrico". Aunque datos recientes sitúan esta explosión en un período anterior, el Ediacareense, lo cual lo hace aún más inexplicable, por contar con menos tiempo desde el origen de la vida, lo cierto es que, de una forma repentina y simultánea, aparecen **todos** los grandes tipos de organización, **todos** los grandes Phyla actuales; se han identificado espongiarios, equinodermos, moluscos, poliquetos, onicóforos, artrópodos, e incluso cefalocordados, antecesores, al parecer, de los vertebrados.

¿Cómo se puede explicar esta súbita revolución que produjo estructuras tan complejas como antenas, ojos, pinzas, patas articuladas, cubiertas rígidas, conchas, caparzones, paletas natatorias, bocas y tubos digestivos?

Según S.J. Gould, "Si la Evolución se produjese de la manera comúnmente admitida, es decir, como resultado de la adaptación al ambiente mediante cambios graduales, lo que encontraríamos inicialmente serían unos pocos diseños generales y gran variabilidad (distintas adaptaciones) dentro de cada uno de ellos. Sin embargo, encontramos exactamente lo contrario."

Pero esta contradicción con la teoría ortodoxa no se produce sólo en estos dos "hechos fundamentales" de la Evolución, sino también en todos los demás; la aparición de los grandes taxones de vertebrados (peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos) y vegetales (angiospermas y gimnospermas) son igualmente repentinas e igualmente difíciles de justificar mediante cambios **graduales** e **individuales**, ya que las grandes remodelaciones de su organización, tanto morfológica como genética, implican cambios simultáneos en muchos caracteres interdependientes (para más amplia discusión, ver "*Lamarck y los mensajeros*", Ed. Istmo). Como nos muestra la Sistemática Cladística, esas repentinas apariciones tienen una pauta semejante a la del "equilibrio puntuado" de Gould y Eldredge; los distintos grupos aparecen repentinamente, con una cierta

variabilidad entre ellos y a lo largo de su estancia en la Tierra permanecen con pocos cambios (o con cambios no sustanciales) hasta su extinción o nueva transformación brusca.

Estos son los hechos constatados en el registro fósil. Y, dado que las mutaciones aleatorias y la posterior Selección Natural no parecen jugar un papel relevante en estos fenómenos (los que sobreviven durante los larguísimos períodos de estasis son, simplemente, los individuos aptos, no "los más aptos") habría que buscar un mecanismo genético que justificase estas bruscas y complejas reorganizaciones.

Ese mecanismo ya se ha encontrado. En los últimos diez años se han descubierto más de 350 secuencias genéticas denominadas homeoboxes. Son grupos de genes que controlan el desarrollo embrionario de distintos tejidos y órganos tanto animales como vegetales (MADS-box).

Su función esencial es siempre la misma; la activación de la transcripción de otros genes. Pero lo más sorprendente es que son miembros de una misma familia de genes que realizan una tarea similar en artrópodos, peces, aves, y mamíferos. Se han identificado "homeoboxes" para ojos, alas, oído, extremidades, órganos sexuales, globinas, procesos de regulación, ejes del embrión, gastrulación, etc.

Recientemente, ha sido publicado en la revista "Nature" el hallazgo del control **simultáneo** del desarrollo de los dedos y el sistema urogenital, incluido el pene, por parte de un sistema HOX, en vertebrados. Este hallazgo (que al parecer, no pasó de ser una fuente de chistes fáciles) tiene la enorme importancia de aclarar la difícilmente explicable, en términos neodarwinistas, transición del medio acuático al terrestre con sus requerimientos en la locomoción y fertilización interna.

Pero mantiene otra dificultad: el "monstruo sin esperanza" producido por una "misteriosa" remodelación genética individual, no tendría pareja con la que acoplarse (crítica que, en su tiempo se hizo a R. Goldschmidt, cuando tuvo el atrevimiento de sugerir que la Macroevolución tenía que estar asociada a "macromutaciones" de efecto instantáneo). Es, por tanto, necesario un mecanismo que haga posible que esta amplia remodelación genética se produzca, simultáneamente, en un número suficiente de individuos (con sus diferentes caracteres sexuales apropiados) que haga viable su reproducción.

Pues bien, también existe ese mecanismo; el astrónomo galés Alfred Hoyle, publicó en 1982 un cuadernillo titulado "*Evolution from Space*" en el que especulaba sobre la posibilidad de que la capacidad de los virus de integrarse en los genomas de los seres vivos y permanecer en ellos en forma de "provirus", podría ser un mecanismo de adquisición de secuencias complejas de genes disponibles para su eventual uso, como respuesta a cambios ambientales. Aunque su propuesta fue ignorada, cuando no ridiculizada, por algunos biólogos "ortodoxos", lo cierto es que daría respuesta a los problemas planteados anteriormente. Es decir, sería la "hipótesis poco convencional" que explicaría los extraños "hechos fundamentales" de la Evolución.

¿Existen datos que permitan considerar seriamente esta hipótesis? Veamos algunos: en los últimos años, los estudios moleculares de los genomas animales y vegetales están arrojando resultados sorprendentes. En todos ellos se han identificado

abundantes secuencias de ADN que son "virus endógenos". La mayoría se consideran derivados de virus exógenos que "infectaron" las diversas especies en el pasado, y que se han convertido en endógenos mediante la inserción en células germinales. Algunas han sufrido mutaciones, aunque todavía es posible relacionarlas con virus actuales. Al haber perdido sus zonas terminales han perdido su capacidad de salir de su zona de inserción. Pero otras, que no la han perdido, están en forma de elementos móviles o elementos transponibles que, en algunos casos, como el retroelemento *Gypsy* de *Drosophila*, son capaces de reconstruir su cápsida y reinfectar de nuevo.

La cantidad de ADN de origen viral aumenta constantemente (intrones, secuencias repetidas, etc.) Pero, lo más informativo son sus aspectos funcionales: los elementos móviles, mediante cambios de localización y duplicaciones, producen reordenamientos cromosómicos y cambios en la expresión y regulación génica, en genes relacionados con la histocompatibilidad, con las alfaflobulinas, con la activación de "oncogenes",... Incluso transposones transmitidos por bacterias producen en animales y plantas cambios en células germinales, que transforman la proporción de sexos de la descendencia, de modo que hasta el 90% de ella son hembras. Se ha podido comprobar, tanto en insectos como en plantas, que este fenómeno se produce como respuesta a condiciones ambientales adversas y, por cierto, explicaría el fenómeno de "feminización" observado recientemente en peces y cocodrilos.

En cuanto a los virus endógenos claramente reconocidos, se expresan, entre muchas otras, en funciones tan significativas como las siguientes: partículas retrovirales defectivas son las responsables de los mecanismos de "impronta" paterna y materna que hacen posible la placentación. Otros antígenos de origen retroviral se han encontrado implicados en el proceso de diferenciación de células trofoblásticas de la placenta humana... En conjunto, más de mil secuencias génicas, perfectamente conocidas, que se expresan en 37 tejidos humanos, se han identificado como correspondientes a retrovirus endógenos. **Se expresan como parte constituyente** en cerebro, embrión, pulmón, riñón, etc. (Para bibliografía, ver el artículo "Teoría Sintética: crisis y revolución" Arbor, nº 623-624).

Cada día se acumulan nuevos datos sobre actividades de virus endógenos. El problema es que raramente se interrelacionan y, sobre todo nunca se intentan situar en un contexto evolutivo, que sería la forma de comprender el significado de su presencia en los genomas.

Por si los siguientes datos pueden dar una pista a este respecto, diremos que en el embrión de *Drosophila* se han identificado 15 secuencias retrovirales implicadas en el **control espacial y temporal del desarrollo de distintos tejidos**.

Pero si esta secuencia lineal de argumentos no resulta suficientemente indicativa, hagamos el último esfuerzo por interrelacionar simultáneamente (aunque el "esquema mental" resulte algo "enmarañado") los problemas evolutivos (los hechos fundamentales), los descubrimientos de la Genética del desarrollo, y las propiedades y características de las secuencias de origen viral. El resultado es un modelo evolutivo que tiene poco (o nada) que ver con la teoría convencional. Si las amplias remodelaciones genéticas que nos evidencian los genes homeóticos (y que concuerdan con los datos paleontológicos) necesitan de un mecanismo que haga posible su aparición simultánea en varios individuos, y si los virus (ADN y ARN) tienen, tanto propiedades infectivas

como de integración en los genomas y tienen actividades funcionales y de regulación en el desarrollo embrionario, la conclusión parece clara: la complejidad e interdependencia de los procesos genéticos, celulares, embriológicos,... no parece muy compatible con mutaciones aleatorias y errores de copia como mecanismo de cambio evolutivo. Sería la "integración de sistemas complejos" (recordemos el origen de la célula eucariota), la interacción de unidades (bacterias y virus) el mecanismo fundamental de este cambio.

Esta conclusión puede resultar sorprendente, pero, lo cierto, es que los descubrimientos de la Genética del desarrollo son realmente sorprendentes. Si la familia de genes HOX que controla el desarrollo del ojo es prácticamente idéntica en artrópodos y hombre y el tipo tan diferente de ojo se produce en función de mecanismos específicos de regulación, está claro que la asociación de frecuencias génicas con Evolución no tiene sentido, pero, sobre todo, también está claro que estas secuencias estaban presentes en la Tierra, al menos desde el Precámbrico.

El significado de estos **hechos** es inquietante, pero al mismo tiempo, muy estimulante para la Biología. Nos encontramos con fenómenos que desafían nuestras más arraigadas convicciones. Parece que va a ser necesario un esfuerzo de los biólogos para abandonar los viejos conceptos de azar y competencia, de hondas raíces culturales (incluso ideológicas) y construir una nueva Biología que aporte otras respuestas a los mecanismos y problemas fundamentales de la vida.

Porque las consecuencias no son solamente de tipo "filosófico", ya que estas respuestas nos permitirían plantearnos nuevas preguntas sobre algunos de los más graves problemas a que se enfrenta la Humanidad:

¿No es posible que manipulaciones como la elaboración de vacunas con sangre entera de mono sea el origen de los extraños "virus híbridos" del SIDA por activación de virus endógenos?

¿No es posible que los tratamientos con antirretrovirales de amplio espectro, o mezclas de ellos, a enfermos (o seropositivos) de SIDA dañen secuencias retrovirales que actúan normalmente en diversos órganos, acelerando su muerte?

¿No es posible que los xenotransplantes estén introduciendo en el hombre secuencias específicas de órganos animales cuya activación e hibridación con virus humanos puedan tener repercusiones de alcance imprevisible?

Y, finalmente, ¿no es posible que los oncogenes (grupos de genes sin sentido evolutivo) sean, en realidad secuencias de origen viral (los "oncovirus", considerados casos excepcionales), cuya función sea actuar sobre la diferenciación y proliferación de un tejido celular concreto, y que la proliferación celular cancerosa sea el resultado de la activación de dichas secuencias en un momento inadecuado?

Las respuestas a estas preguntas pondrían de manifiesto la necesidad de un cambio de actitud en la visión científica de los fenómenos naturales, pero sobre todo, la necesidad de prudencia y respeto ante fenómenos que la Ciencia se ha lanzado a manipular antes de comprenderlos realmente.

REFERENCIAS

- 1.- KONDO, T.; ZAKAUY, J.; INNIS, J.W. & DUBOULE, D. 1997. Of fingers, toes and penises. *Nature*. 390: 29.
- 2.- KIM, A.; TERZIAN, C.; SANTAMARIA, P.; PELISSON, A.; PURD'HOMME, N. & BUCHETON, A. 1994. Retroviruses in invertebrates: The *Gypsy* retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 91 (4): 1285-1289.
- 3.- ROBINS, D. & SAMUELSON, L. 1993. En *Transposable Elements and Evolution*. McDonald, J. (ed). Kluwer.
- 4.- KIM, J.; YU, C.; BAILEY, A.; HARDISON, R. & SHEN, C. 1989. Unique sequence organization and erythroid cell-specific nuclear factor-binding of mammalian theta-1 globin promoters. *Nucleic Acids Res*, 17 (14): 5687-5700.
- 5.- DOMBROUSKI, B.A.; MATHIAS, S.L.; NANTHAKUMAR, E.J.; SCOTT, A.F. & KAZAZIAN, M.M.Jr. 1991. Isolation of the L1 gene responsible for a retrotransposition event in man. *Am. J. Hum. Genet.*, 49: 403.
- 6.- GOUYON, P.M. & COUVERT, D. 1987. A conflict between two sexes, females and hermaphrodites. En S. Stearn ed. "The Evolution of sexes and its consequences". Birkhanser Verlag, Berlin.
- 7.- NEUMANN, B.; KUBICKA, P. & BARLOW, D.P. 1995. Characteristics of imprinted genes. *Nature Genetics*, 9: 12-13.
- 8.- LYDEN, T.W.; JOHNSON, P.M.; MWENDA, J.M.; ROTE, N.S. 1995. Expression of endogenous HIV-1 crossreactive antigens within normal extravillous trophoblast cells. *Journal of Reproductive Immunology*, 28: 3.
- 9.- DNIG, D. & LIPSHITZ, H.D. 1994. Spatially regulated expression of retrovirus-like transposons during *Drosophila melanogaster* embryogenesis. *Genetical Research*, 64: 3.
- 10.- SANDÍN, M. 1997. Teoría Sintética: Crisis y Revolución. *ARBOR*. N° 623-624: 269- 303.