

Magnífico Rector,

Querido Marco de la Rasilla,

Decanos

Colegas académicos

Damas y caballeros

Me siento muy honrado y agradecido al Rector y a las autoridades académicas de la Universidad de Oviedo por haberme concedido este gran honor. Esta es una experiencia emocionante e incluso un poco intimidante para mí. Pero si siento algo seguro hoy, al estar acompañado en este proceso por mi Padrino Marco de la Rasilla, a quien conozco desde la época en que trabajamos juntos en los restos neandertales de El Sidrón, que contribuyeron a la primera versión del Neandertal hace unos 15 años.

También estoy muy contento de volver a Oviedo. Mi familia y yo estuvimos aquí en otra feliz ocasión en 2018, cuando recibí el Premio Princesa de Asturias. Mi esposa Linda y yo estamos ahora muy contentos de volver aquí.

A veces podemos ver los resultados de la evolución de forma bastante directa, como cuando encontramos el cráneo fósil de un Neandertal y vemos que es diferente a nosotros. Pero hasta hace poco, los biólogos moleculares estábamos atrapados en el presente, ya que sólo podíamos estudiar las secuencias de ADN y los genomas de representantes de poblaciones y especies vivas. Entonces teníamos que deducir indirectamente qué cambios genéticos podrían haber dado lugar a las diferencias que vemos hoy. En cierto sentido, los evolucionistas moleculares estaban "atrapados en el tiempo".

A mí y a otros nos pareció muy insatisfactorio en los años ochenta. En aquella época, fue posible secuenciar el ADN de muchos organismos vivos clonando fragmentos en bacterias y utilizando las secuencias de ADN para inferir las relaciones evolutivas entre especies, así como las historias evolutivas de las poblaciones.

Por aquel entonces, tuve la suerte de ser estudiante de posgrado en un laboratorio de Uppsala (Suecia) que estaba a la vanguardia de la aplicación de las nuevas técnicas de clonación de ADN en bacterias y su secuenciación. Nuestro laboratorio aplicaba estas técnicas a genes importantes para el sistema inmunitario y, obviamente, también nos interesaba saber cómo habían evolucionado estos genes. Pero estábamos, como todo el mundo, "atrapados en el tiempo", limitados a comparar estos genes en diferentes personas y diferentes especies vivas en la actualidad.

Sin embargo, yo también tuve suerte en otro sentido. En la universidad había estudiado otras cosas además de medicina y biología molecular, sobre todo egiptología. Así que sabía que existen cientos y miles de humanos y animales antiguos momificados de Egipto almacenados en museos. Como parecían tan bien conservados, la idea no parecía descabellada de buscar ADN en sus tejidos secos, y así viajar unos 2.000 o 3.000 años atrás en el tiempo. Primero rehidraté los tejidos secos y busqué por microscopía los núcleos celulares donde se almacena el genoma. Para mi deleite, encontré algunos casos en los que se podían ver los núcleos celulares. Incluso se podían teñir con tintes que se unen al ADN.

Mientras esto ocurría, alguien de mucha mayor talla que yo contribuyó a este empeño. Allan Wilson, profesor de la Universidad de California en Berkeley, fue pionero en el uso de técnicas moleculares para cuantificar las diferencias genéticas entre organismos y utilizar esa información para inferir sus relaciones evolutivas. En 1984, Allan y Russell Higuchi, su estudiante de post-doctorado, clonaron un fragmento de ADN mitocondrial de un quagga, una forma de cebra extinguida unos cien años antes. Confirmaron que el quagga estaba más emparentado con las cebras que con los caballos. Esto me animó mucho. Mientras tanto, había extraído y clonado parte del ADN de mis momias. Entre mis clones, encontré algo de ADN humano que secuencié y publiqué junto con los estudios microscópicos en 1985.

Estos dos trabajos supusieron el tambaleante comienzo del ADN antiguo. En los años siguientes no se avanzó mucho porque la tecnología de la época era incapaz de trabajar eficazmente con las minúsculas cantidades de ADN dañado que sobreviven en los especímenes antiguos.

Esto cambió a finales de la década de 1980 con una nueva tecnología que revolucionó la biología molecular y abrió nuevas perspectivas para el estudio del ADN antiguo. La reacción en cadena de la polimerasa, o PCR, es una forma de multiplicar enormemente una secuencia de ADN de interés en el tubo de ensayo sin necesidad de utilizar bacterias. Se hizo muy conocida en la reciente pandemia mundial, cuando se utilizó ampliamente en los laboratorios médicos para el diagnóstico preciso de las infecciones por SARS-CoV-2. Para el ADN antiguo supuso una auténtica revolución. Te permite centrarte en una parte concreta del genoma y es lo suficientemente eficaz como para permitirte reproducir un resultado y tener la probabilidad de que no se deba a la contaminación de tus experimentos por ADN moderno o a una modificación química del ADN antiguo que pueda dar lugar a la determinación de secuencias incorrectas.

Volví a tener la suerte de hacer un postdoctorado en el laboratorio de Allan Wilson en la Universidad de Berkeley, que fue uno de los primeros laboratorios académicos en tener acceso a la tecnología PCR. Con la aplicación de la PCR a nuestro trabajo, cada vez estaba

más claro que era muy improbable que las secuencias de ADN que yo había clonado de una momia egipcia tuvieran miles de años. Eran tan largas que probablemente representaban ADN moderno que podía proceder de cualquier otra fuente distinta de la momia, incluidos los productos químicos utilizados en mis experimentos o incluso los conservadores del museo que manipulaban la momia. Y cuando aplicamos la PCR al quagga, descubrimos que las secuencias de ADN que antes se habían clonado en bacterias en el laboratorio de Allan contenían algunos errores, presumiblemente el resultado de daños en el ADN antiguo que se repararon incorrectamente en las bacterias.

Al aplicar la PCR a muchos especímenes antiguos, quedó claro que sí contenían algún ADN endógeno auténtico, casi siempre estaba presente en cantidades muy pequeñas, degradado a fragmentos cortos y contenía daños moleculares. El tipo de daño más frecuente convierte una de las cuatro "letras" que componen la secuencia del ADN en otra. Esto podría ser un problema, pero también una ventaja, ya que estas modificaciones químicas tardan cientos o miles de años en acumularse. Así, estos daños indican que las moléculas de ADN que los portan son de edad avanzada.

Con la PCR, en la mayoría de los casos sólo es posible recuperar secuencias de ADN que se producen en muchas copias por célula, de modo que es especialmente probable que sobrevivan durante milenios. En el caso de los mamíferos, esto se aplica especialmente al ADN mitocondrial, por lo que estudiamos el ADN mitocondrial de varios animales extintos. Esto fue apasionante, pero también acabó siendo limitante. El ADN mitocondrial es pequeño y se hereda de madre a hijo como una sola unidad. Por tanto, sólo refleja la parte femenina de la historia genética. Como se hereda como una sola unidad, también representa una visión limitada de la historia que puede verse influida por acontecimientos fortuitos del pasado.

No obstante, nos entusiasamos cuando en 1997 pudimos utilizar la PCR y los métodos que desarrollamos para la recuperación de pequeñas cantidades de ADN antiguo para determinar una pequeña parte del ADN mitocondrial de un individuo neandertal. Los neandertales vivieron en Europa y Asia occidental entre hace medio millón de años y hace aproximadamente 40.000 años. Son los parientes evolutivos más cercanos de todos los humanos actuales. En aquel momento se discutía mucho si los neandertales eran antepasados de los europeos actuales o si todos los humanos actuales remontan su ascendencia a África hace unos 100.000-200.000 años. Por eso nos interesaba mucho saber cómo se relacionaba el ADN mitocondrial de los neandertales con el de los humanos actuales.

Los resultados mostraron que el ADN mitocondrial neandertal quedaba fuera de la variación de las personas que viven hoy en día, sin importar si estas personas vivían en África, Asia, Europa o cualquier otro lugar del planeta. Por tanto, no había pruebas de ninguna contribución

genética del ADN mitocondrial de los neandertales a la población actual de Europa ni de ningún otro lugar. Era un resultado claro que sugería con rotundidad que los neandertales no eran los antepasados completos de los europeos. Pero, por supuesto, era limitado, ya que sólo reflejaba el genoma mitocondrial. Éramos conscientes de ello, pero aun así nos llevó, a nosotros y a muchos otros, a inclinarnos por la opinión de que los neandertales no habían aportado ADN a los europeos modernos.

El campo del ADN antiguo siguió persistiendo, pero se limitó en gran medida al estudio del ADN mitocondrial de los mamíferos y de otras secuencias multicópias, por ejemplo, los cloroplastos de las plantas. Además, la contaminación siguió asolando el campo, ya que la PCR tiende a amplificar preferentemente moléculas largas y no dañadas. Por lo tanto, puede hacer que pequeñas cantidades de ADN moderno contaminante dominen los resultados de los experimentos. Esto es especialmente difícil para el estudio de restos humanos antiguos, ya que una fuente común de contaminación del ADN es el ADN humano.

La segunda revolución técnica en el campo de la genética molecular en general y del ADN antiguo en particular se produjo a principios del milenio. La secuenciación de alto rendimiento del ADN es un conjunto de técnicas que permiten secuenciar millones y miles de millones de secuencias de ADN de forma eficaz y económica. Cuando las primeras versiones de estas técnicas estuvieron disponibles, nosotros y otros empezamos a adaptarlas al ADN antiguo. Una gran ventaja era que se podían secuenciar moléculas incluso más cortas que las que se podían amplificar por PCR. También se podía soñar con secuenciar simplemente todas las moléculas extraídas de un espécimen, sin tanto sesgo hacia las moléculas modernas no dañadas como ocurría cuando se utilizaba la PCR, y buscar las que pudieran proceder, por ejemplo, del genoma humano. Esto fue posible para los humanos con la secuenciación del genoma humano, que se completó parcialmente en 2003. Nosotros, por supuesto, queríamos utilizar estas nuevas posibilidades para secuenciar el genoma completo del Neandertal, ya que nos permitiría reconstruir una imagen mucho más completa de la historia genética y la relación genética de los Neandertales con las personas actuales.

Hubo contratiempos, errores y frustraciones en el camino. Sin embargo, en 2010 pudimos presentar una primera versión preliminar del genoma neandertal. Los resultados demostraron que los neandertales no estaban, si se quiere, completamente extinguidos. Los genomas de todas las personas cuyas raíces genéticas se encuentran fuera del África subsahariana contienen fragmentos de ADN que proceden de neandertales de hace unos 560.000 años. Esto significa que cuando los humanos modernos, es decir, los antepasados de todos los que viven hoy en día, se extendieron por África y finalmente empezaron a salir de África, se encontraron con neandertales y al menos a veces tuvieron hijos con ellos. Al menos algunos

de estos niños se incorporaron a las comunidades humanas modernas, donde tuvieron el éxito suficiente para tener a su vez hijos, de modo que finalmente parte de su ADN sobrevivió en las personas de hoy.

Como resultado, si sus raíces están fuera de África, alrededor del dos por ciento de su ADN procede de neandertales. Este ADN se distribuye por sus cromosomas en fragmentos que varían de tamaño pero que tienen una media de unas 50.000 letras en el ADN. Dado que distintas personas suelen ser portadoras de diferentes fragmentos de ADN neandertal, calculamos que al menos la mitad de todo el genoma neandertal, de unos 3.000 millones de letras, sigue existiendo en la actualidad. En cierto sentido, los neandertales no están totalmente extinguidos. Hoy viven ligeramente en muchos de nosotros.

Seguimos aplicando esta nueva capacidad de recuperar genomas humanos antiguos a distintos restos de neandertales. En concreto, trabajamos con restos de la cueva Denisova, un yacimiento de los montes Altai, en el sur de Siberia. El genoma que secuenciamos de un pequeño hueso de allí resultó ser especialmente interesante. Para nuestra sorpresa, no se trataba ni de un humano moderno ni de un neandertal, sino de otra cosa que compartió un antepasado común con los neandertales hace unos 400.000 años. A esta nueva forma de humanos extintos, identificada únicamente a partir de su secuencia genómica, la denominamos "denisovanos" en honor al lugar donde se detectó por primera vez.

La comparación del genoma denisovano con el de los humanos actuales demostró que también aportaron ADN a los humanos actuales. Esta contribución se encuentra en personas de toda Asia, en cantidades casi diez veces menores que la contribución neandertal. Sin embargo, en algunas zonas de Oceanía, como Papúa Nueva Guinea, las personas portan hasta un 5-6% de ADN denisovano. Comparando secuencias de ADN denisovano en humanos actuales se ha podido demostrar que al menos dos poblaciones denisovanas diferentes se mezclaron con los antepasados de los asiáticos. En cambio, los neandertales que aportaron ADN a los humanos actuales eran bastante homogéneos genéticamente. Así pues, los denisovanos eran probablemente más numerosos, estaban más extendidos y eran más diversos que los neandertales.

Un área de investigación activa es la elucidación de los efectos que las variantes genéticas neandertales y denisovanas tienen en las personas de hoy. Casi todos los meses se descubren efectos nuevos y a veces inesperados. Un hallazgo inesperado se produjo durante la reciente pandemia de SARS-CoV-2, cuando se descubrió que el mayor factor de riesgo genético para caer gravemente enfermo o incluso morir al infectarse con el virus es una variante genética en el cromosoma 3. Resultó que esta variante procede de los neandertales. Como cabría esperar de una variante neandertal, está muy extendida fuera del África

subsahariana. Pero es inusual en el sentido de que su frecuencia de portadores difiere drásticamente de alrededor del 60% en el sur de Asia a alrededor del 16% en Europa y a casi cero en el este de Asia. Por lo tanto, es muy probable que en el pasado haya sido ventajoso para las personas del sur de Asia y desventajoso para las personas del este de Asia. Cuando apareció el nuevo virus en 2019, resultó ser una desventaja tener esta variante en particular. Ha sido responsable de al menos un millón de muertes adicionales que no se habrían producido si los neandertales no lo hubieran transmitido a los humanos modernos.

Pero las contribuciones de neandertales y denisovanos no son del todo malas. Otra variante neandertal en el cromosoma 12 protege contra la enfermedad grave de Covid. Por desgracia, el tamaño del efecto de esa variante es sólo una cuarta parte del de la variante de riesgo del cromosoma 3. Muchas variantes neandertales influyen en el sistema inmunitario, mientras que otras influyen en el metabolismo, la sensibilidad al dolor o los embarazos. Se sabe mucho menos sobre la influencia de las variantes denisovanas, pero algunas afectan a la capacidad de vivir a grandes altitudes y adaptarse a ambientes fríos.

Las variantes más interesantes son las que aparecieron en los humanos modernos tras separarnos de los ancestros que compartíamos con neandertales y denisovanos. Nos diferencian de ellos y de otros primates. Algunas de ellas pueden ayudar a explicar por qué los humanos modernos desarrollaron una cultura y una tecnología que cambiaron rápidamente, llegaron a ser muy numerosos y colonizaron todas las partes habitables del planeta. Entre estos cambios hay algunos que afectan al metabolismo del organismo y otros que ayudan a controlar el daño celular. Otros cambios, tentadores, afectan a la cantidad y precisión con que las células madre se dividen y forman neuronas durante las primeras fases del desarrollo cerebral. Nos gustaría mucho explorar en los próximos años qué consecuencias puede tener esto -si es que tiene alguna- para el cerebro adulto.

Este es el punto en el que nos encontramos en este momento. Es tentador pensar que algún día encontraremos unos cuantos cambios genéticos clave presentes en todas las personas de hoy en día que no estaban presentes en los neandertales y denisovanos y que son responsables de la extraordinaria expansión del tamaño de la población y la complejidad cultural que es típica de los humanos modernos. Sin embargo, aunque no excluiría que se encontraran algunas variantes de este tipo, creo que cada vez está más claro que la condición humana moderna se debe probablemente a una combinación de varias o muchas variantes que afectan conjuntamente a rasgos necesarios para las capacidades cognitivas y sociales que hicieron posible la historia humana moderna. Esto queda cada vez más claro al observar que cuando se comparan cientos de miles de genomas humanos actuales, incluso de partes del mundo que hasta ahora no han sido bien estudiadas, descubrimos que las variantes

ancestrales observadas en neandertales y denisovanos están muy a menudo presentes en algunas personas en la actualidad. Esto se debe a que algunas variantes han perdurado entre los humanos modernos durante los 500.000 años transcurridos desde que nos separamos de los antepasados de neandertales y denisovanos. Otras variantes existen hoy en día porque los neandertales y los denisovanos las transmitieron a los humanos modernos hace unos 560.000 años.

En conclusión, me gustaría sugerir que lo que constituye a un humano moderno desde una perspectiva genética es la combinación de cambios genéticos, la totalidad de los cuales hace posible la cognición y la sociabilidad humanas modernas, pero que ninguno de estos cambios por sí solo es necesario para ser un humano moderno que funcione bien. La cuestión que se nos plantea es si el número de estos cambios es de decenas, de cientos o de miles. La respuesta puede depender, por supuesto, del aspecto concreto de nuestra biología que nos interese. No obstante, éste es uno de los retos que tenemos ante nosotros, mientras seguimos viajando en el tiempo y explorando cómo nuestra historia genética afecta a nuestro presente.