



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES

**La selección natural
y la termodinámica
en la evolución
biológica: del origen
de la vida al cáncer**

ENRIQUE MELÉNDEZ-HEVIA



SERIE LECCIONES INAUGURALES / 4

La selección natural y la termodinámica en la evolución biológica: del origen de la vida al cáncer

Discurso leído en la Solemne Apertura del Curso Académico 2001-2002

Universidad de La Laguna

Enrique Meléndez-Hevia

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de La Laguna

Excmo. Sr. Presidente del Gobierno de Canarias,
Excmo. Sr. Rector Magnífico de la Universidad de La Laguna,
Excmos. e Iltmos. Sras y Sres.,
Amigos y compañeros claustrales,
Miembros todos de la comunidad universitaria,
Señoras y Señores,

Desde hace 26 años, cuando me incorporé a esta Universidad como catedrático de bioquímica, esperaba yo con gran ilusión este día solemne en el que llegado mi turno que se respeta rigurosamente por orden de antigüedad entre los distintos Centros de esta Universidad, me correspondiese exponer la lección inaugural del curso académico.

Mi preocupación para esto siempre ha sido la elección del tema, buscando uno que fuese de interés general y que presentase un avance importante en la biología actual. Espero haber acertado, pues creo sinceramente que este tema será del interés de todos, porque en su desarrollo tendremos ocasión de tratar muchos aspectos cuyo interés trasciende de la especialidad de cada uno, y creo que tampoco decepcionará a los especialistas en cada punto. Hablaré de la evolución biológica, que es el tema central de la biología, y de dos campos de fuerza que la gobiernan: la selección natural y la termodinámica, y en el repaso de lo que ha sido la historia de la vida—su evolución—tendremos ocasión no de verlo todo, pero sí de observar al menos sus dos extremos: su primera manifestación, que es el origen de la vida, y la última, el cáncer, en cuyo combate debemos aplicar todo lo que hemos aprendido en nuestras disciplinas.

* * *

Para comprender todo esto hay que empezar comprendiendo qué es la vida. ¿Qué es lo que caracteriza la vida? ¿Pueden existir otras formas de vida, aparte de las que conocemos? Con cierta frecuencia los biólogos nos preguntamos cómo será la vida en otros planetas, o cómo lo fue en la Tierra en épocas pasadas. Cuando hacemos eso, lo que en realidad nos estamos cuestionando es la universalidad de nuestra ciencia. Un químico, o un físico jamás se harían la pregunta equivalente, porque saben que las leyes de sus ciencias son independientes del tiempo y del espacio, pero los biólogos sabemos que la vida es diferente en cada sitio y en cada tiempo, porque en definitiva la vida es el producto de una historia y se ha construido con los materiales disponibles. La vida no tiene unos materiales obligatorios, ni tampoco, en principio, unas condiciones ambientales obligatorias.

Pero hay un hecho fundamental. La vida en cada momento es siempre el resultado de un proceso evolutivo, como la realidad socioeconómica de un país es el resultado de su historia y sus materiales, incluidas sus personas. Y cuanto más sabemos de la vida más perti-

nente resulta ser la frase de Theodosius Dobzhanski: “Nada en biología tiene sentido si no es a la luz de la evolución” [1].

La vida depende de unos materiales, de manera que según con qué esté construida podrá tener ciertas propiedades diferentes, y también es el resultado de un proceso evolutivo que podrá haber llevado caminos diferentes en cada sitio. Sin embargo, y aún teniendo todo eso en cuenta, no debemos abandonar nuestra inquietud de la pregunta anterior; simplemente la formularemos de otra forma: aparte de los materiales con que esté construida y del camino que haya seguido su evolución, existirán propiedades iguales entre la vida desarrollada en diferentes sitios y tiempos? O acudiendo a la frase de Christopher Langton, fundador de la disciplina “Vida artificial”, se trata de saber cómo es la vida, no tal como la conocemos, sino como podría haber sido [2].

Cualquier fenómeno es siempre el resultado de al menos tres factores: una causa que lo provoca, que es el *porqué*, un mecanismo que es el *cómo*, y una oportunidad que la hace posible, y que incluye todos los diversos factores circunstanciales: el material, el espacio, el tiempo, y alguno más. Y a veces, no siempre, también existe un *para qué*, una intencionalidad. A un físico convencional, esta noción del para qué le puede resultar extraña, o al menos filosófica. También a un filósofo convencional, esa cuestión puede parecerle poco relacionada con la ciencia. Sin embargo veremos que la selección natural, responsable de la vida y de su evolución tiene una contestación para eso. Sin embargo esa respuesta no va a ser general. Así como las tres características anteriores se tienen que dar siempre, ésta última no es obligatoria. Todo lo que ocurre tiene una justificación, pero no todo tiene una intencionalidad. Algunas cosas ocurren sólo porque lo mandan las leyes convencionales de la física, no porque haya una voluntad para hacerla. Ahora estudiaremos todo esto y veremos ejemplos.

1. Las leyes de la evolución biológica

La evolución biológica está gobernada por tres leyes, cuya aplicación responde a tres preguntas básicas para explicar un suceso: el motivo, el procedimiento y la oportunidad.

Por qué.—Termodinámica—Entropía

La evolución de cualquier sistema cuyo contenido informativo tiene que transmitirse a la descendencia es un fenómeno inevitable porque no puede existir un material replicable ni un mecanismo que dé cuenta de ello sin que se produzcan errores. Los errores son inherentes a la Naturaleza, porque las leyes de la química y de la física son estadísticas, es decir, se cumplen en una cierta proporción, que puede ser muy alta, pero que nunca es absoluta, y esta propiedad se pone más de manifiesto cuanto más complejos son los sistemas. En los seres vivos las leyes (estadísticas) garantizan sólo un cierto porcentaje del comportamiento. Por otra parte—y esto es mucho más importante porque marca una dirección—la evolución biológica está motivada por el *segundo principio de la termodinámica*, el cual establece que la tendencia natural de cualquier sistema físico (aislado) es evolucionar hacia un aumento de entropía.

La termodinámica es la parte de la ciencia que se ocupa de estudiar las transferencias de energía entre sistemas, y se basa en dos principios (algunos prefieren contar tres, pero en realidad el tercero no es un principio independiente de los otros dos, de manera que aquí lo pasaremos por alto). El primero es el de la conservación de la energía y dice que ésta no se puede crear ni destruir, sino sólo transformarse. Es, pues, un principio restrictivo, pero el segundo es el principio director, es el que determina una pauta de comportamiento. Es el que establece lo que hay que hacer.

La entropía (del griego *τροπείν*, dar una dirección), representada en las fórmulas matemáticas con el símbolo *S*, es una magnitud física que fue introducida por Rudolf Clausius en 1854 para expresar el sentido de progreso de los procesos físicos. El mismo Clausius

descubrió lo que se llamó segundo principio (o segunda ley) de la termodinámica, que dice que cualquier sistema físico aislado evoluciona aumentando su entropía hasta alcanzar el máximo posible [3]. Ocho años después, Charles Darwin publicó su libro *El origen de las especies*, donde daba cuenta no ya del fenómeno de la evolución biológica, que presentaba como un hecho bien documentado, sino sobre todo, de la selección natural, el mecanismo responsable de esa evolución. Las dos leyes básicas que rigen la evolución biológica en todos los ámbitos fueron descubiertas simultáneamente.

La definición de entropía dada por Clausius

$$dS = \frac{dQ_{rev}}{T} \quad (1)$$

se considera hoy el concepto fenomenológico de Entropía. Cuarenta años después de la presentación de Clausius, Ludwig Boltzmann formuló una definición mucho más general de entropía, basada en la mecánica estadística [4]:

$$S = k_B \cdot \ln w, \quad (2)$$

siendo k_B la constante de Boltzmann que es el incremento de energía cinética que experimenta una partícula cuando la temperatura se eleva un grado, y w el número de configuraciones posibles que tiene el sistema. Esta ecuación da estrictamente la entropía por partícula.

Aunque más general, la ecuación de Boltzmann se limita a describir la entropía de un sistema de partículas, como un gas ideal, y sólo es aplicable para hacer ciertas mediciones en reacciones químicas. Sin embargo, esta fórmula contiene los elementos necesarios para que podamos comprender el concepto generalizado de entropía, como índice del número de configuraciones posibles que puede tener un sistema. Así, la ecuación de Boltzmann puede generalizarse a:

$$\Delta S = K \int_{P_1}^{P_2} \frac{dP}{P}. \quad (3)$$

K es una constante específica de la evolución del sistema, que relaciona el cambio de las condiciones ambientales con el cambio lineal de estructura que se produce como consecuencia de ello; por ejemplo, en el caso de un gas ideal K es la constante de Boltzmann ya comentada arriba, que relaciona el cambio de temperatura con el incremento de energía cinética media por partícula. En la teoría de la Información K es la constante de Brillouin $K = -1/\ln 2$; si se aplica esta constante a la ecuación de Boltzmann, entonces S nos da el número de preguntas binarias (que sólo admiten como respuesta sí o no) que hay que hacer para conocer un hecho. En general, una forma de cuantificar el grado de complicación de un sistema es definir cuál es esa constante para el caso, y determinar su valor.

P es la característica estructural del sistema que varía como consecuencia del cambio del parámetro externo (por ejemplo, la temperatura en un gas ideal). El cociente dP/P es el cambio fraccional infinitesimal de la variable P que tiene lugar durante la evolución del sistema. La integral definida representa el cambio global desde el estado P_1 al estado P_2 . La solución de esa integral es $\ln (P_2/P_1)$ que se reduce a $\ln P$ para la transición de $P_1 = 1$ a P .

Considerada así, la ecuación generalizada de entropía permite evaluar cuantitativamente la diversidad de un grupo biológico (el número de microsistemas distintos que constituyen un macrosistema): por ejemplo, el número de razas distintas que constituyen una especie animal como el perro, el número de familias, géneros o especies que constituyen un orden, como los coleópteros, una clase como los mamíferos, etc. También puede usarse este concepto para determinar la biodiversidad de un ecosistema, o de un nicho ecológico, y su variación con el tiempo.

El concepto es también aplicable a economía social. En un sistema socioeconómico la entropía es un índice del desarrollo y expresa, por ejemplo, las distintas posibilidades que tiene un ciudadano de gastar el dinero. En un país muy primitivo, al principio de su desarrollo sólo habría una forma: la subsistencia mínima (entropía cero), pero a medida que progresa su economía la gente gasta cada vez más dinero en cosas no esenciales; ese aumento de posibilidades de gastos superfluos indica el aumento de entropía propio del desarrollo socioeconómico. La entropía puede considerarse como la parte de energía (su equivalente haciendo la transformación pertinente) generada por un sistema, que se gasta en mantener su propia estructura, y que por tanto no es útil para hacer un trabajo.

Clausius hizo notar que si bien la evolución de un sistema implica un aumento de entropía, ese aumento es mayor cuanto más irreversible sea el camino por el que se ha producido esa evolución. Si el cambio pudiese ser absolutamente reversible, entonces el aumento de entropía sería el mínimo posible (sólo se habría generado la entropía estrictamente necesaria para el cambio de estructura). O considerado al revés: cuanta más entropía genera un proceso más irreversible es su evolución. Cuanto más brusco es un cambio genera más entropía y se hace más difícil volver atrás. Esta proposición se comprueba a diario en cualquier aspecto de la vida cotidiana.

Es malo un excesivo aumento de entropía, porque implica una degradación muy rápida de la Naturaleza, pero no toda la entropía que se genera es mala. Por una parte, cuanta más entropía genere por unidad de tiempo la evolución de un sistema más potencia tendrá. Si la evolución de un sistema fuese absolutamente reversible, sería un sistema inservible, muerto, porque no podría realizar trabajo. El desarrollo de la vida obliga a producir mucha entropía, pero hay que controlar esa producción: mucha es mala, poca también. La producción de entropía por parte de los seres vivos, y en particular de su metabolismo es, pues, una función optimizable, y como tal, según veremos, blanco de la selección natural. Una de las funciones de la selección natural es controlar la producción de entropía.

Volvamos a la idea de la entropía como índice del soporte de la estructura de un sistema. En una empresa y en general, en un sistema socioeconómico, su entropía intrínseca es toda su estructura administrativa, incluyendo su personal. En la administración de cualquier empresa, incluida la universidad, el aumento incesante de burocracia y de personal para atenderla no hace sino cumplir la ley del aumento de entropía, como también lo es el excesivo aumento de asignaturas optativas en el desarrollo de los planes de estudios en todas las universidades del mundo, especialmente en los países más desarrollados. La ley de la termodinámica es inexorable y se cumple en todos los terrenos, porque la física es una ciencia universal. Las sociedades civilizadas deberían proponerse hacer leyes para frenar el aumento excesivo de entropía simplificando en todo lo posible el aumento de administración y burocracia, y tratando de hacerlo mínimo. Pero por lo general hacen lo contrario, dejándose llevar por la termodinámica—es decir, gobernando a la deriva. No perdamos de vista que si nos dejamos llevar por la termodinámica vamos dirigidos a la degeneración a la que inexorablemente tiende a conducirnos esa ley. Quienes tienen el poder en sus manos pueden acelerar ese proceso o controlarlo.

La globalización (fenómeno en el que todos nos hemos visto atrapados en los últimos años) produce una disminución violenta de entropía y, como tal, una oposición radical a la termodinámica. Pero una reducción tan grande de entropía sólo puede hacerse a costa de gastar una cantidad de energía mucho mayor. En otras palabras: la globalización es muy cara. El abaratamiento de precios que aparentemente produce es sólo una cuestión local, pero ese gasto tan grande de energía obliga a producir un empobrecimiento mayor en el mundo. Los Gobiernos de todos los países desarrollados deberían de promulgar leyes contra la globalización si no quieren contribuir al empobrecimiento de los países menos desarrollados.

La entropía es un tema tan delicado y tan crítico que lo ideal sería que los gobernantes dictasen leyes que permitiesen su aumento natural, pero sin acelerar su aumento en demasía y sin frenarlo bruscamente. Podríamos hablar ahora de los nacionalismos, pero creo

que ya nos hemos salido bastante de nuestro tema. Ahora que tenemos claro este concepto veamos a dónde nos lleva en la evolución biológica.

El Universo evoluciona, pues, hacia un aumento incesante de entropía. Sin embargo, teóricamente es posible que se produzcan disminuciones locales de la misma. De hecho en la Naturaleza estos fenómenos son frecuentes; por ejemplo, cuando se forma un cristal, cuando se congela el agua de un estanque, cuando una persona ordena una biblioteca, o cuando un ave construye un nido reuniendo y colocando materiales diversos con arreglo a un proyecto. Pero en todos estos casos esa disminución de entropía ha ocurrido a costa de un gasto de energía mucho mayor. No viene al caso ahora discutir sobre si cada uno de esos procesos es un fenómeno espontáneo de la Naturaleza o es un acto intencionado de una mente pensante o de un comportamiento instintivo. Estas diferencias son irrelevantes para los cálculos termodinámicos. Pero esto nos muestra otro aspecto de la vida. La teoría que explique la vida y su evolución tendrá que ser capaz de explicar el mecanismo por el cual se producen esas disminuciones locales.

Supongamos que tenemos una bolsa hecha con un material muy frágil, llena de boliches. Si la dejamos caer desde cierta altura contra un suelo duro de piedra, al chocar la bolsa se romperá y los boliches se dispersarán ocupando estadísticamente todos los sitios posibles, siempre que haya suficientes boliches. La mecánica estadística da una explicación a este fenómeno: el choque contra el suelo confiere a las bolas una energía cinética provocando su movimiento, y los choques entre unos y otros producen la dispersión de los boliches. En el sistema se ha formado un campo termodinámico basado en los choques. Este sistema es un buen modelo de un campo termodinámico. En principio, todo lo que pueda promover diferencias en la frecuencia de choques entre dos grupos de partículas, como una diferencia de potencial químico (el cual depende de la concentración de partículas), o de temperatura (que aumenta su energía cinética), será capaz de crear un campo termodinámico. Cualquier reacción química se mueve por la acción del campo termodinámico a que está sometida. No olvidemos que el potencial químico tiene dimensiones de fuerza. El segundo principio de la termodinámica afirma que, sometido a la acción de un campo termodinámico, un sistema evoluciona en el sentido de aumentar su entropía. Y de acuerdo con la proposición de Clausius, cuanto más débil es el campo (cuanto más reversible es el proceso) menos entropía se genera. Si en la evolución de un sistema particular observamos una disminución de entropía, eso nos dice que todo él está sometido a un campo más general, en el cual la entropía aumenta.

Los seres vivos están sometidos a varios campos termodinámicos debidos principalmente a las reacciones químicas de la vida, y así su evolución debe hacerse obligatoriamente cumpliendo ese principio general de la física. Debemos, pues, considerar el segundo principio de la termodinámica como **la primera ley de la evolución biológica**, dado que es la ley universal de evolución, y eso nos da la respuesta a la primera pregunta del porqué de la evolución.

Este concepto generalizado de entropía nos sugiere inmediatamente una crítica a una definición muy arraigada: en general se ha venido aceptando que la entropía da una medida del *desorden* de un sistema. Esta definición es inexacta, por demasiado simplista, y muy pobre, y ha inducido a crear un concepto erróneo en estudiantes y profesores de termodinámica a lo largo de muchas generaciones. Hay al menos tres tipos de entropía: entropía de desorden, entropía de complicación, y entropía de diversidad. Aclaremos esto.

Complicación no es lo mismo que complejidad. La complejidad implica en general mayor número de interacciones entre los elementos, pero todas ellas útiles y no intercambiables, y por tanto significa tener menor libertad de intercambio, es decir, menos entropía. Complicación significa un exceso de elementos intercambiables y en consecuencia un sistema tiene más entropía cuanto más complicado sea. Lo que es complicado puede simplificarse sin problemas; lo que es complejo no, sin que pierda ciertas propiedades. El incremento en complejidad implica una reducción de entropía, mientras que el aumento de complicación es una ganancia.

La ley termodinámica que estamos comentando establece que el desarrollo o el progreso de cualquier sistema (aislado) siempre se hace en el sentido de que aumente la entropía en todos sus aspectos. Cualquier sistema evoluciona, pues, espontáneamente hacia la diversidad, hacia el desorden o la desorganización y hacia la complicación, aunque la velocidad a la que lo haga para cada una depende de las posibilidades físicas que encuentre en su camino.

Cómo y para qué.—La selección natural

La vida produce descensos locales de entropía; por ejemplo, cuando las plantas desarrollan su organismo fijando el dióxido de carbono atmosférico, y también otras veces su actividad produce un aumento local de entropía; por ejemplo, cuando un depredador mata y devora a una presa, o cuando se produce una extinción masiva. El desarrollo de la vida, desde su origen hasta el momento actual ha producido una disminución neta de entropía global, pero una vez que los seres vivos han aparecido, si la biomasa se mantiene constante, el sistema evoluciona por un lado hacia la diversidad y hacia la complicación, es decir hacia un aumento de entropía y por otro hacia la complejidad, es decir hacia un descenso de entropía. Ya hemos visto por qué se producen aumentos de entropía en la evolución. Cómo y por qué se producen esos descensos? ¿Qué fuerza y mediante qué mecanismo conduce a una mayor organización y mayor complejidad? La respuesta es la selección natural, que en general puede considerarse como un mecanismo reductor de entropía.

Imaginemos cualquier situación en el que se manejen muchas variables diferentes y haya que tomar una decisión eligiendo una combinación de varias de ellas. Por ejemplo, una red complicada de carreteras, cada una con sus problemas de tráfico, clima, tramos de peaje, características de construcción, etc, y tuviésemos que elegir el mejor camino para ir de un sitio a otro; o una gama muy amplia de materiales de construcción, de distinta calidad, distinto precio, distinto tamaño, distinto aspecto externo, etc, y tuviésemos que elegir los más apropiados para construir una casa. La vida está llena de problemas de este tipo, que los matemáticos llaman *problemas de optimización*. Siempre se trata de problemas difíciles de resolver, pues en principio, la solución analítica exigiría el análisis de todos los casos posibles para elegir el mejor; esto puede hacerse cuando el número de casos posibles no es muy grande, pero una función compleja de optimización con algo más de una docena de variables que puedan combinarse de varias formas diferentes nos coloca muy pronto en un campo de entre mil millones y varios billones de soluciones diferentes. Buscar ahí la mejor de ellas, analizándolas una a una es como buscar una aguja en un pajar. Ni siquiera usando un ordenador muy potente encontraríamos la solución en un tiempo razonable; estos problemas son, sin embargo, muy frecuentes en la tecnología moderna, para optimizar recursos. Pues bien, la única forma que se ha encontrado para resolverlos es usando procedimientos que simulan el mecanismo de la selección natural, o sus variantes, como la selección artificial.

La selección natural como mecanismo responsable de la evolución biológica, fue descubierto a mediados del siglo XIX por el naturalista británico Charles Darwin, quien lo describió con todo detalle en su libro *El origen de las especies*, publicado en 1859 [5]. El manuscrito de esta obra estuvo más de 20 años encima de la mesa del despacho de Darwin, sin decidirse a publicarlo. Al fin Darwin se decidió a hacerlo cuando vio que un colega, Alfred Wallace, había llegado finalmente a sus mismas conclusiones. Entonces presentaron conjuntamente la teoría en una sesión de la *Linnean Society of London*, el 1 de Julio de 1858 y algo más de un año después, el 24 de noviembre de 1859, Darwin publicó su libro *El origen de las especies*. La teoría de la selección natural está explicada con detalle en los capítulos 3 y 4 del libro que llevan respectivamente los títulos de “La lucha por la existencia” y “Selección natural, o la supervivencia del más apto”.

La obra se agotó el mismo día de su publicación y tuvieron que sacar hasta seis ediciones sucesivamente para calmar el ansia de saber científico de la sociedad de aquella época

(caso insólito en la historia de la ciencia). Las ediciones se han repetido incontablemente desde entonces, incluidas sus traducciones en todos los idiomas cultos. Y también, triste es relatarlo, desde el mismo día de su primera edición se puso en marcha la mayor conspiración de la historia contra un descubrimiento científico cuyo alcance y trascendencia espero relatar con fidelidad en esta lección. Hoy, con la perspectiva que nos da la historia, y después de haber analizado con toda profundidad la teoría expuesta por Darwin, llegamos a la conclusión de que era una teoría correctamente formulada, aunque falta de pruebas analíticas, que dirían los matemáticos, y también sin ejemplos empíricos, que diríamos los biólogos. Pero han pasado 140 años y hemos progresado mucho en nuestro conocimiento sobre la evolución y sobre la selección natural, y se han llenado todos los vacíos que pudiera tener la obra original, de manera que ese descubrimiento y sus aplicaciones ocupan hoy un sitio de honor en la ciencia.

La primera demostración empírica de la acción de la selección natural se obtuvo a finales del siglo XIX a raíz de unas observaciones sobre la distinta distribución de ejemplares de la mariposa nocturna *Biston betularia* en el sur de Inglaterra, en las cercanías de las ciudades industriales de Manchester y Liverpool; tras muchos años de polémica Kettlewell publicó en 1956 los resultados de un complicado experimento de campo en el que demostró la acción de la selección natural por primera vez [6]. Ese experimento fue repetido varias veces por otros investigadores con el mismo resultado. La primera demostración empírica de una función cuantitativa de optimización fue obtenida por Perrins y Moss en 1975 en un experimento de campo, también muy complicado, demostrando que el tamaño de la puesta de los vencejos estaba optimizado [7]. En 1979 Eigen y Schuster demostraron la evolución de virus RNA por selección natural en el laboratorio [8]. En 1985 (hace 16 años), en un trabajo enteramente hecho en esta Universidad nosotros presentamos en la revista británica *Journal of Theoretical Biology* unos resultados dando una prueba matemática analítica de un caso de selección natural en el metabolismo celular: al demostrar que la estructura del ciclo de las pentosas-fosfato, la ruta metabólica mediante la cual las células fabrican los azúcares de los ácidos nucleicos, era la forma más simple posible de un diseño químico que pudiese hacer esa transformación, entre muchos posibles [9].

Con todos esos datos la selección natural es hoy un hecho probado. Se ha demostrado empíricamente en muchos casos, se han hecho experimentos para reproducirla en el laboratorio y además, muchos aspectos del fenómeno tienen hoy una demostración matemática analítica. Y por si eso fuese poco, se ha comprobado que ese mecanismo actúa continuamente en la vida, en espacios de tiempo muy cortos, como veremos más adelante; es decir, ya no se puede dudar de la validez de la teoría de Darwin porque la vemos actuar a diario, como no podemos dudar de la teoría cinético-molecular de los gases cuando vemos a diario que los globos se elevan al calentar el aire que tienen dentro, y que los coches caminan al explotar la mezcla de aire y gasolina.

El **teorema de la selección natural** (o teorema de Darwin) se considera hoy, pues, el teorema fundamental de la biología, el cual puede expresarse así: Un sistema que se encuentra en condiciones de *mecánica natural darwiniana*, la cual se caracteriza por las siguientes hipótesis: (1) el sistema está formado por un conjunto de seres que reproducen su especie; (2) esta reproducción no es siempre exacta, de forma que se producen pequeñas variaciones aleatorias (errores) en su descendencia; (3) esas variaciones tienen que tener tres cualidades: (a) pequeñas, (b) aleatorias, y (c) hereditarias; (4) algunas de esas variaciones pueden producir una ventaja a quienes las poseen; (5) hay competencia entre las unidades reproductoras, debido a una superproducción de descendientes, de forma no todos sean a su vez capaces de producir descendencia. Pues bien, el teorema afirma que en esas condiciones, un sistema optimizable converge rápidamente hacia el valor máximo de la función habiendo analizado tan sólo una pequeñísima fracción de los casos posibles en el espacio de búsqueda.

La selección natural no es, pues, tirar letras y palabras al aire esperando que el azar se ponga de nuestra parte y de repente aparezca escrito el Quijote, aunque para ello haya que

estar muchos millones de años arrojando letras al aire, sino un mecanismo de búsqueda rápida: Se trata de una *búsqueda dirigida*, de manera que no hay que hacer miles de tanteos al azar hasta encontrar la mejor estructura. La selección natural es, expresada en términos matemáticos, un algoritmo de búsqueda rápida y muy eficaz: correctamente aplicado encuentra el máximo de la función con una probabilidad muy alta, y en un tiempo muy corto. Los experimentos hechos en el laboratorio y con el ordenador demuestran, por ejemplo, que en un espacio de búsqueda con un billón (10^{12}) de casos posibles, el sistema encuentra la solución óptima en tan sólo 50 generaciones habiendo analizado únicamente 5.000 casos (analizando sólo un caso por cada 2 millones). Es, pues, un método de búsqueda de soluciones óptimas que puede utilizarse prácticamente para cualquier cosa usando el laboratorio o el ordenador, y que en principio, lo mismo puede servir para diseñar un cohete, para fabricar una bacteria capaz de metabolizar un vertido de petróleo, o para diseñar un fármaco específico.

Hay que insistir en la variable tiempo. Debe quedar claro que la mayor dificultad de los problemas complejos de optimización es el tiempo, pues no hay tiempo suficiente para analizar y probar todos los casos posibles. En este tipo de problemas se trata de encontrar el máximo en un tiempo corto. El éxito de la evolución es, en efecto, haberse producido en un tiempo tan corto, haber conseguido los objetivos de optimización muy pronto sobre un espacio de búsqueda extraordinariamente grande. Si no existiese este algoritmo de búsqueda la vida aparición de la vida y su progreso habrían sido imposibles.

Una vez formulado el teorema hay que hacer tres apostillas que son en realidad tres corolarios.

1. La primera es sobre el objeto de la selección: *¿Qué se optimiza?* Los sistemas biológicos son muy complejos, están formados por muchas estructuras, y en muchos casos el desarrollo de una puede ser perjudicial para la función de otra. ¿Hacia dónde se dirigirá, pues, la selección natural en caso de conflicto de intereses? Por ejemplo, ¿qué puede interesarle más a un ave: desarrollar más las patas, las alas o el pico? Llegado el caso del dilema ¿en qué dirección apuntará la selección natural? La respuesta es bien simple: en aquella sobre la que esté basada la competencia, una vez que el oportunismo ha fijado el nicho donde esa especie se tiene que desenvolver.

2. La segunda es que **la selección natural no tiene un plan**. Eso no quiere decir que no tenga un objetivo; por supuesto que tiene un objetivo: optimizar estructuras para lo que veremos después, pero es distinto tener un objetivo a tener un plan. Un objetivo es un efecto que se pretende conseguir, mientras que un plan es un proyecto de acción estratégica a largo plazo cuyo final se diseña al empezar.

Para comprender bien esta diferencia veamos una variante de la selección natural que el hombre lleva milenios practicando y con la cual ha desarrollado la agricultura, la ganadería y muchos otros aspectos de la domesticación de animales y plantas. Se trata de la *selección artificial* cuyo mecanismo es muy similar al que opera espontáneamente en la Naturaleza, con dos diferencias fundamentales.

La primera es que a diferencia de la selección natural, la selección artificial tiene un plan. Al empezar cualquier proceso, el agricultor o el ganadero tiene ya un esquema del fin que pretende conseguir, y va improvisando la dirección cada día, mientras que la selección natural no trabaja con ese diseño sobre la mesa. No hay una mente superior diseñando cada día el rumbo de la Naturaleza, sino que ésta se limita a seguir las leyes de la física.

La segunda diferencia es que la selección artificial es más rápida porque la fijación del carácter seleccionado es instantánea, no hay que esperar a que se extienda espontáneamente en una población más o menos grande. Es obvio que estas dos características son inseparables. Ninguna de ellas tiene sentido sin la otra.

La selección natural no puede tener un plan porque sólo tiene sentido tratar de optimizar lo que hoy es un problema. La Naturaleza no puede adivinar el futuro y planear con arreglo a él la construcción de una estructura que será buena más adelante, cuando no sa-

bemos cómo—incluso cuáles—serán entonces las variables externas que fijarán el valor selectivo de esa estructura. Para que algo ocurra en la Naturaleza tiene que venir inducido por algo que sea real hoy, no por algo que aún no existe.

3. La tercera es el motivo: **¿Para qué se optimiza?** O, en otras palabras, ¿Cuál es el objetivo de la Selección Natural? Esta puede parecer una pregunta filosófica; quizá habría que preguntarse antes: ¿puede existir un objetivo? La respuesta es sí. Sí existe un objetivo, y es evidente cuál es: lo único que le interesa a la selección natural es maximizar la descendencia viable con capacidad reproductora. Es decir el algoritmo funciona nada más que para producir más individuos capaces de perpetuarlo. Por eso la evolución es invasiva. La selección natural funciona como un mecanismo automático, de manera que ni ella misma sabe lo que está produciendo. Y como lo único que le interesa es maximizar la descendencia viable, sus productos sólo le interesan mientras sean capaces de reproducirse, pero en cuanto pasan la edad reproductora ya dejan de interesarle. La pérdida de la actividad sexual significa, en general dejar de ser útiles a la Naturaleza, y en consecuencia dejar de estar protegidos por la selección natural. En general, las estructuras de cualquier organismo no están optimizadas para mantenerse en forma una vez que se ha pasado la edad reproductora.

Y así llegamos a la que yo creo que es la mayor paradoja de la selección natural—que no la única, en absoluto, pero sin duda la más fuerte en mi opinión: como hemos visto, la existencia de cualquier especie está siempre justificada por el nicho ecológico que ocupa; por ejemplo, la existencia inicial de las aves, y la enorme radiación de su grupo se basó en su capacidad de volar. Pues el motivo de la aparición del hombre es el desarrollo de su cerebro, El hombre ha optimizado su cerebro; es el ser más pensante de la Naturaleza, y para muchos psicólogos y filósofos el único (no voy a discutir eso ahora). Sin embargo éste órgano sólo alcanza su completo desarrollo (la madurez intelectual) mucho después de haber sobrepasado la edad reproductora, pues cuando uno está en la plenitud de su actividad sexual (en la adolescencia) no está ni mucho menos maduro intelectualmente. Esto es, en mi opinión la mayor paradoja de la selección natural. Parece que el rasgo más característico de nuestra especie es vivir continuamente en conflicto con la Naturaleza.

Dónde, cuándo, con qué material, y otras circunstancias—El oportunismo

La tercera ley de la evolución biológica es el oportunismo. El oportunismo es el aprovechamiento de las posibilidades físicas que existen en cada caso para la puesta en práctica de las dos leyes anteriores: para expandir la entropía, y para seleccionar estructuras. La ley del oportunismo se ejerce en al menos cuatro sentidos, atendiendo a cuatro circunstancias: el material, el sitio, el tiempo, y el nicho ecológico (el papel que a cada especie o a cada estructura le toca desempeñar).

La descripción del primer caso de *oportunismo* se la debemos también a Darwin [10]. A su paso por la Islas Galápagos, en el buque de exploración científica *Beagle*, Darwin encontró una variedad extraordinaria (trece especies diferentes) de pinzones, pájaros de la familia de los Fringílicos. Unos de otros se diferenciaban en muchos rasgos, como el tamaño y forma de la cabeza, el color de las plumas, etc, pero las diferencias más aparentes estaban en la forma y el tamaño del pico. Cada uno ocupaba un determinado nicho ecológico: unos eran herbívoros, otros se alimentaban de insectos que capturaban entre la hojarasca, otros buscaban insectos escarbando la corteza de los árboles, otros se alimentaban de cactus, otros de semillas, etc. En realidad, la forma y el tamaño del pico es decisiva para conseguir el tipo de alimento de cada uno, pero a pesar de esa enorme diversidad, Darwin reconoció bien que todos pertenecían a la misma familia por la estructura de las patas y otras características del esqueleto. Darwin quedó asombrado al ver una diversidad tan grande de especies tan relacionadas filogenéticamente, pues en el continente existen todos estos tipos de pájaros ocupando los mismos nichos, pero allí cada uno es de una familia diferente, mientras que los pinzones están representados sólo por una especie. Lo que a Darwin le

llamó la atención es que en las Galápagos todos estos nichos estaban ocupados precisamente por pinzones. La explicación que él dio, bien confirmada después, ha establecido el concepto de oportunismo, y su relación con la radiación evolutiva que puede experimentar cada grupo: en las Islas Galápagos, todos esos nichos estaban libres. Entonces una especie de pinzón (quizá una única pareja) que viajó del continente, pudo producir una radiación evolutiva en su descendencia que no era posible en el continente, al estar ocupados todos esos sitios. El oportunismo es, pues, el aprovechamiento de una serie de circunstancias físicas. La termodinámica obliga a la expansión de entropía donde sea posible. El aprovechamiento de esas circunstancias es el oportunismo, y la selección natural reduce la diversidad producida para ajustar cada especie al sitio donde tenga más posibilidades de prosperar.

Veamos cómo opera el oportunismo y cómo es su ley. Supongamos que queremos leer un libro de una biblioteca que está en un estante muy alto al que no llegamos. No hay una escalera a mano, pero hay un taburete, subiéndonos al cual podríamos llegar al libro. Hacerlo así es incómodo, pues ese taburete no se ha construido con ese propósito, pero podría servir. Entonces interviene la ley del oportunismo que en su aspecto blando diría: "Puesto que tiene usted a mano un taburete, no necesita ir a buscar una escalera". Pero en realidad esa ley no se expresa así en la naturaleza, sino más bien en su forma más dura que dice: "dado que tiene usted un taburete que puede servirle al efecto, le está prohibido ir a buscar o a construir una escalera"; en otras palabras: todo ocurre siempre espontáneamente por el camino que existe, aunque sobre el papel—teóricamente—pudiese existir otro mejor. Cuando ocurre esto en la Naturaleza—con mucha frecuencia, ciertamente, tenemos una función nueva, a medias. Hemos usado un taburete para una nueva función, pero lo hemos tomado prestado y habrá que devolverlo. Ahora, si hubiese un taburete extra, podríamos dejarlo fijo para esto, sin perturbar su función original que seguiría cumpliendo la otra unidad, e incluso podríamos modificarlo para adaptarlo más para este efecto; es decir, podríamos usarlo como materia prima para construir una escalera. Así es como funciona en realidad la evolución. La termodinámica produce un aumento de entropía al complicar el sistema fabricando taburetes extra, aprovechando las posibilidades físicas que permiten esa repetición; el oportunismo interviene de nuevo cuando los sobrantes se usan para probar nuevas funciones, y la selección natural elige el más conveniente y lo va modificando para construir con él un material y una función que produzca una ventaja selectiva. Así aparecen nuevas funciones usando materiales viejos modificados.

En la evolución del metabolismo hay muchos casos de oportunismo. El diseño del ciclo de Krebs (la encrucijada central del metabolismo) es un buen ejemplo; esta ruta metabólica tan compleja, consecuencia del desarrollo del metabolismo aeróbico, se produjo aprovechando muchas enzimas que existían antes para la síntesis de aminoácidos y del grupo hemo [11]. Más espectacular aún puede parecer el diseño del ciclo de la urea, el cual se creó sin necesidad de producir ninguna enzima nueva, sino simplemente coordinando la ruta de síntesis y degradación del aminoácido arginina. Esto ha sido muy general en el metabolismo: la gluconeogénesis aprovecha la mayor parte de las enzimas de la glicolisis, la síntesis de aminoácidos parte de productos intermedios de otras rutas, etc. Mirando la estructura de todas las proteínas conocidas en la totalidad de los seres vivos puede observarse que la gran mayoría de ellas procede de muy pocas originales. La mayoría de ellas se han originado a partir de la duplicación de un gen previo, que cumplía otra función, y un posterior remodelaje para adaptarla a catalizar otra reacción. Jacob [12] ha llamado a este fenómeno "evolución por improvisación molecular" haciendo notar que la evolución no produce productos enteramente nuevos para cubrir una necesidad nueva, sino que siempre trabaja aprovechando algo que ya existe; la evolución no trabaja como lo haría un ingeniero, sino más bien como lo haría un improvisador.

El mundo macroscópico está lleno de casos de oportunismo: el camaleón y las ranas usan la lengua para capturar insectos, y los gatos para limpiarse y para el mantenimiento de su pelaje; las gallinas usan las alas para cobijar a los polluelos. Ha habido modificacio-

nes profundas de un órgano para adaptarlo a una nueva función, como la transformación de patas en aletas en los mamíferos acuáticos, o en alas en el murciélago. Ha habido tanto oportunismo en la evolución que muchas veces es difícil saber cuál fue la primera función de un órgano, o de una enzima.

2. La evolución biológica en su conjunto

El motivo y la oportunidad.

La selección natural optimiza funciones con independencia de su origen; en general, la mayoría de las funciones nuevas tienen un origen oportunista, pues se han creado aprovechando un material previo. Sin embargo, este fenómeno no les exime del proceso de optimización. La adaptación de las patas de un vertebrado para convertirse en aletas no tiene por qué producir malas aletas. Las aletas de los delfines, que antes fueron extremidades como las de los caballos, son tan eficaces como las de los tiburones, que nunca antes fueron otra cosa. Volviendo a los comentarios de Jacob sobre la evolución por mecanismos de improvisación, debemos hacer una puntualización: la *improvisación oportunista* en la evolución es un mecanismo que opera en el origen de una estructura nueva, pero la selección natural se ocupa luego de perfeccionarla, y de adaptarla a las condiciones que le exige la vida, como lo haría el mejor artesano. Nuestro trabajo analizando la estructura del ciclo de Krebs [11] demostró que a pesar de estar construido con materiales que existían para otras funciones, su diseño químico es el mejor posible. Si se hubiese podido elegir cualquier material enteramente nuevo para construir el ciclo de Krebs, no se habría encontrado un procedimiento mejor, que resolviese el problema en menos pasos y con mayor eficacia.

Procesos deterministas y estocásticos

El papel de la selección natural es tan espectacular y tan determinista, resolviendo rápidamente funciones complejas, que puede dar la impresión de que ha intervenido en todos los aspectos de la evolución; que todo en la evolución ha sido o es el resultado de la combinación entre termodinámica, selección natural y oportunismo. Pero esto no es así. La evolución es un fenómeno mucho más complejo por tres motivos. Primero, porque no todas las funciones de los seres vivos son optimizables; segundo, porque hay funciones que se optimizan espontáneamente, sin necesidad de que opere la selección natural; y tercero, porque no toda la evolución ha sido determinista.

Durante la evolución, al tener que elegir entre varias alternativas, muchas veces la elección ha sido azarosa o coyuntural, y no se ha tomado necesariamente el camino que podría tener más posibilidades en el futuro. Al final, cada camino da de sí lo que puede, por lo que un grupo siempre está expuesto a ser extinguido si otro con más posibilidades entra en competencia con él. Cuando la evolución de un sistema depende del comportamiento individual y puntual de un elemento el proceso se denomina *estocástico*. Cuando, por el contrario, el sistema evoluciona como consecuencia del comportamiento estadístico de sus elementos, el proceso se denomina *determinista*. Los fenómenos estocásticos son frecuentes en la Naturaleza, pero a la gente le cuesta admitirlos, porque parecen ir en contra de la lógica e incluso en contra de la justicia: la evolución biológica es un tema muchas veces difícil de comprender, porque en ella han sucedido—como en la historia, en general—muchos procesos estocásticos, sin una razón aparente, o desde luego sin una razón justificable por sus consecuencias, que luego sin embargo han tenido mucha trascendencia.

La selección natural descrita por Darwin es un mecanismo totalmente determinista, aunque su funcionamiento está basado en procesos individuales. Por eso para que funcione bien se necesita que las poblaciones sean muy grandes, para que el resultado sea estadísticamente representativo. Este mecanismo debe denominarse *Selección natural darwiniana* con más propiedad, a fin de distinguirlo de la *selección natural estocástica*, que es un fenómeno que también se da espontáneamente en la Naturaleza, pero que no actúa como mecanismo de optimización.

Biodiversidad

El origen de la biodiversidad, y el mecanismo que la produce no es un tema simple y fácil de comprender. En principio, la diversidad no es más que un resultado de la termodinámica, y así se produce espontáneamente hasta donde lo permiten las restricciones físicas del ambiente y hasta donde son capaces de llegar los mecanismos químicos que gobiernan la vida. La causa primera de la biodiversidad es, pues, consecuencia de la tendencia marcada por la termodinámica. De la misma forma que en el caso de la bolsa que se rompe y los boliches se dispersan tratando de ocupar todo el espacio, la termodinámica marca la tendencia general de los seres vivos a ocupar todos los espacios disponibles.

Pero, por otra parte, el aumento de biodiversidad suele ir acompañado de un aumento de biomasa, pues en caso contrario conduciría a la extinción de la especie, ya que si los individuos se dispersan sin crecer su número lo único que consiguen es alejarse, y en consecuencia reducir la probabilidad de apareamiento. Entonces podemos distinguir dos componentes en ese fenómeno: la dispersión genética y espacial que es un aumento de entropía, y el aumento de biomasa que es una reducción. Si además opera la selección natural reduciendo la diversidad inicial agrupándola en unas pocas especies, entonces esto es otra reducción adicional de entropía.

Supongamos que una especie migra del continente a dos islas, y luego se quedan aisladas en cada sitio sin posibilidad de que los individuos de una isla se comuniquen con los de la otra. Supongamos que cada una se desarrolla bien en su isla sin otras especies que compitan con ella. La actuación del segundo principio de la termodinámica en cada caso tenderá a dispersarlas manteniendo la homogeneidad entre los individuos que interaccionan entre sí, y acentuando las diferencias entre los grupos que no interaccionan. Al cabo de un cierto tiempo la especie original habrá producido dos nuevas sin intervención de la selección natural.

Sin embargo, en otros casos, la dispersión termodinámica ofrece una gama de posibilidades y la selección natural elige las más convenientes para ocupar determinados nichos. Por tanto la selección natural interviene en la producción de biodiversidad en unos casos, y en otros no. La ley según la cual no puede producirse la diferenciación de especies si no hay aislamiento geográfico sólo se cumple cuando en esa diversificación no interviene la selección natural. Los pinzones de las Galápagos produjeron varias especies dentro de cada isla sin haber separación geográfica, simplemente por intereses distintos de oportunismo.

Optimización

La *selección natural darwiniana* no es un mecanismo universal de evolución, como sí lo es el segundo principio de la termodinámica, sino un mecanismo de optimización de estructuras. Por tanto sólo puede actuar para resolver problemas de ese tipo. Esto debe tenerse en cuenta porque no todos lo son. Una función es optimizable cuando tiene varias soluciones posibles y sólo una de ellas es un máximo global. Las funciones no optimizables tienen solución única, o varias soluciones, pero sin diferencia de calidad entre ellas, o simplemente son funciones asintóticas cuyo resultado crece indefinidamente sin que exista un valor máximo. Optimizar significa buscar una solución de compromiso cuando hay conflicto entre las variables, y esto se da típicamente en las estructuras complejas, como son los seres vivos. Se trata de favorecer una función sin perjudicar demasiado a otras. Pero no todas las funciones o estructuras de los seres vivos son optimizables. Podemos distinguir tres tipos:

Funciones optimizables.—Cada caso nuevo de selección natural que se estudia lleva al descubrimiento de una función optimizable en los seres vivos, y por la misma razón, el descubrimiento de una función optimizable nos alerta de que aquello es motivo de interés para la selección natural. Darwin intuyó y razonó que debían existir funciones de este tipo, aunque no pudo demostrar ninguna, y no se empezaron a caracterizar bien hasta finales del siglo XIX. A partir de ahí se han encontrado varios casos, pero no muchos; no es fácil

demostrar que existen este tipo de funciones, y someterlas a un estudio cuantitativo. Nuestros resultados sobre la optimización del diseño del metabolismo han mostrado que gran parte del diseño del metabolismo son funciones optimizables que la selección natural ha sabido resolver. En esos casos hemos demostrado lo que podemos llamar, creo que con todo merecimiento, la habilidad y mente matemática de la Naturaleza—y que se me perdone el antropocentrismo—cuando vemos que la selección natural ha resuelto complicados problemas de optimización. Quizá a partir de ahí las matemáticas empiecen a ser una materia más interesante para un biólogo, no una mera herramienta de cálculo (la estadística, por lo general, y poco más), la mayoría de las veces para resolver problemas triviales, como determinar el tamaño medio de las conchas de los caracoles (realmente, para eso no merece la pena que haya toda una asignatura en nuestro plan de estudios), o algo más complicados, como el estudio de estados estacionarios y control metabólico, mediante cálculo diferencial e integración numérica etc, pero apenas sin pasar de ser una herramienta de cálculo, y se convierten en una *propiedad* de los seres vivos.. Creo que ciertos resultados de nuestros trabajos nos están demostrando que la vida tiene una estructura matemática y cómo la evolución ha resuelto problemas matemáticos difíciles y muy interesantes [13]. Es evidente la importancia que tiene esto para comprender la vida. Hay que recordar, sin embargo, que el que una función sea optimizable esto no la convierte automáticamente en objeto de la selección natural; además de cumplir esa condición deben darse las condiciones del teorema, y una de ellas es que la población sea suficientemente grande como para asegurar que el proceso sea determinista.

Funciones no optimizables de solución única.—El ciclo de Krebs es muy diferente de las otras rutas metabólicas que hemos analizado. Su análisis demostró que se trata de un problema de solución única (aunque sobre el papel, sin tener en cuenta la ley del oportunismo puedan existir varias). Aún no tenemos mucha información sobre este tipo de funciones, pero probablemente existirán más, que se podrán ir descubriendo en el futuro.

Funciones no optimizables de varias soluciones.—Por último, existe un tercer tipo de variables que aunque tienen varias soluciones posibles no son optimizables, porque una solución no es mejor que otra. No parezca esto extraño; no siempre una alternativa tiene que ser mejor o peor que otra. En esos casos debe adoptarse una solución, puesto que la función tiene que resolverse, pero no es importante cuál de las soluciones posibles sea la que se elija.

Hay muchos ejemplos. El código genético es el caso más claro de este tipo de variables. Una gran cantidad de estudios ha demostrado que no hay ninguna razón por la cual la relación entre una secuencia de bases en el DNA y la correspondiente secuencia de aminoácidos en la proteína tenga que ser consecuencia de alguna propiedad previa, ni tampoco hay ninguna razón por la cual un código sea mejor que otro. Este tema tiene el máximo interés: una vez que hemos aceptado que el código (la asignación de 64 tripletes de bases a 20 aminoácidos y la señal de terminación) es aleatorio, es inmediato reconocer que de haberse producido el código dos o más veces independientemente es imposible que se hubiese hecho igual; y eso nos lleva a una conclusión trascendente: dado que todos los seres vivos que pueblan la Tierra tienen el mismo código genético, eso demuestra que todos ellos proceden de una única célula. La vida que conocemos sólo se produjo una vez.

Hay muchos otros ejemplos de homologías universales en el metabolismo que refuerzan esa conclusión: la elección de las cuatro bases del DNA (Adenina, Timina, Citosina, y Guanina), entre muchas posibles, y las del RNA (las mismas, a excepción de Uracilo en vez de Timina); los 20 aminoácidos proteicos (y el que sean 20); la elección del ATP como molécula para centralizar el tráfico de energía, cuando el mismo papel podría hacer el UTP, el GTP, el CTP, etc), han sido también decisiones de este rango. Este tipo de variables tienen el carácter de *decisiones de una vez para siempre*: una vez que se toman no admiten marcha atrás. Son funciones muy interesantes en el estudio de la evolución, pero por motivos diferentes de las funciones optimizables. El principal interés que tienen es su valor filoge-

nético. El carácter irreversible garantiza su función de marcadores de una rama evolutiva. Este tipo de caracteres se llaman **homologías** y su estudio es hoy la base de la moderna filogenia y taxonomía biológica. Además de las homologías universales que he mencionado hay homologías secundarias que representan decisiones que se han tomado después porque la necesidad de tomarlas fue posterior en la evolución del metabolismo: por ejemplo, la activación de la glucosa con UTP en los animales para la síntesis del glucógeno, y con ATP en las plantas para la síntesis del almidón. El análisis profundo de estas homologías metabólicas ha esclarecido muchas preguntas sobre la filogenia de los seres vivos, y ha empezado a resolver viejas preguntas que permanecían aún sin contestar satisfactoriamente, como el carácter polifilético de los artrópodos [14], y la situación taxonómica de los hongos.

Isoenzimas

El caso de las isoenzimas es un buen ejemplo para ver los distintos aspectos de la evolución. En muchos casos una reacción metabólica—en un mismo organismo—no está catalizada sólo por una enzima sino por varias, las cuales reciben el nombre de isoenzimas. Las isoenzimas tienen diferente estructura—diferente secuencia de aminoácidos—son codificadas por genes diferentes y como consecuencia de ello, aunque catalizan exactamente la misma reacción, tienen propiedades cinéticas diferentes, tales como distinta afinidad por un sustrato, un producto, distintas constantes catalíticas, etc. El ejemplo más típico, y también mejor comprendido, es quizá el de la láctico deshidrogenasa. La isoenzima LDH-5 funciona en unos tejidos catalizando principalmente la transformación de ácido pirúvico en ácido láctico usando el NADH como agente reductor; en otros tejidos o en otras condiciones, la isoenzima LDH-1 trabaja catalizando la reacción inversa; otro ejemplo típico son las hemoglobinas (isoproteínas) de adulto y del feto, que tienen que trabajar con concentraciones de oxígeno diferentes.

Pero el metabolismo está lleno de estos casos. Hay demasiadas isoenzimas en las células. ¿Cuál es el motivo de la existencia de la mayoría de las isoenzimas? ¿A qué se debe ese aparente derroche de información genética y de material proteico? ¿Por qué tener tantas enzimas diferentes para hacer algo que podría hacer una sola o como mucho dos o tres? Este problema ha intrigado a los enzimólogos durante más de cuarenta años, pero con los conceptos expuestos aquí es fácil de comprender. Al fin y al cabo, las isoenzimas no son más que otras manifestaciones del segundo principio de la termodinámica, el incremento del número de isoenzimas con el desarrollo de la vida es otra vez un aumento de entropía. Después, algunas de ellas se habrán seleccionado para hacer una función específica, pero no fue esa la razón que les indujo a aparecer. La razón fue la termodinámica, y luego, mediante una adecuada combinación de oportunismo y selección natural se eligió alguna para encomendarle una función concreta, pero no podemos pretender que todo en el universo tenga una razón funcional para existir, pues la mayor parte de lo que existe es simplemente el resultado de la aplicación a gran escala del segundo principio de la termodinámica: la expansión de la entropía.

Es muy frecuente que en una población el número total de isoenzimas circulantes sea mayor que el que puede contener cada organismo. Un organismo puede tener, por ejemplo, tres o cuatro y haber en total un mercado de más de 20 en la población. Entonces se habla de *aloenzimas* (como variantes alélicas) y el fenómeno recibe el nombre de *polimorfismo*, pero su explicación es la misma: manifestaciones del segundo principio que impone un aumento incesante de entropía en todos los niveles. Por la misma razón los grupos biológicos se expanden y se produce una complicación del ecosistema basada en la diversidad. Con el tiempo algunos de los elementos se seleccionan y se especializan, y dejan de ser intercambiables; en ese momento el sistema pierde entropía, de acuerdo con el concepto de Boltzmann. La selección natural reduce la entropía al cambiar lo complicado por lo complejo.

Selección natural y entropía

En general, podemos admitir que la selección natural reduce la entropía del sistema al reducir las posibilidades—depurar la mezcla—de diversidad (manteniendo constante la biomasa) producidas como consecuencia del segundo principio de la termodinámica. ¿Cómo se organiza el campo termodinámico para que esto sea posible?

Si ponemos en marcha una reacción química que transforma A en B , partiendo de cantidades iguales de los dos reactivos, ésta transcurrirá hacia la acumulación del producto que sean químicamente más estable (supongamos que sea en el sentido $A \rightarrow B$), y así, en la situación de equilibrio habrá más cantidad de B que de A , al acumularse más el más estable. Pero podemos organizar las cosas para que la reacción vaya en sentido contrario sin más que aumentar mucho la concentración de B con respecto a A , ya que eso aumentará la probabilidad de reacción en el lado de B . El campo termodinámico que mueve a la reacción puede, pues, alterarse externamente para hacer que ésta transcurra en el sentido deseado, simplemente manipulando las concentraciones de los reactivos. En esas condiciones, si nos fijásemos exclusivamente en el número de moléculas que se transforman veríamos que hay una conversión neta de B en A que aparentemente va contra el segundo principio de la termodinámica, porque va en contra del equilibrio; sin embargo, lo que ocurre en realidad es que para que eso haya sido así ha sido necesaria la presencia de muchas moléculas de B que no se transforman, pero que aumentan la probabilidad de reacción. Es decir, la reducción local de entropía que ha supuesto la conversión de un reducido número de moléculas de B en A se ha hecho a costa de un aumento de entropía mucho mayor porque al final la mezcla de A y B es más sucia; si quisiésemos aislar la especie A de la mezcla tendríamos que realizar un gran trabajo para limpiarlo eliminando la gran cantidad de B que lo contamina.

Algo similar ocurre en la selección natural. La reducción de entropía que ocurre cuando se selecciona una especie o una estructura, se hace a expensas de la fabricación de una masa muchísimo mayor de estructuras que se desechan. La selección de la estructura implica una reducción local de entropía, pero el aumento de entropía global del sistema es mucho mayor: si no hay esa masa adicional *de relleno* no puede haber selección natural, por la misma razón por la que si no hay esa masa extra de moléculas del reactivo B no pueden transformarse unas pocas en A . La existencia masiva de individuos que produce la *competencia* crea el campo termodinámico, como lo hacía en la reacción química el exceso de concentración de B impuesto externamente.

Es interesante comentar ahora en qué consiste el campo termodinámico de la selección artificial. Ahí no hay un exceso de estructuras que se van a descartar mediante la competencia. Es un campo termodinámico muy artificial. Un observador podría decir que se está violando el segundo principio de la termodinámica porque se está produciendo una reducción de entropía sin que aparentemente haya un aumento en un sistema superior que lo englobe. Pero no es así. En realidad, el granjero, al elegir qué individuo va a cruzar y cuál no, se comporta exactamente como lo hacía el diablillo de Maxwell el cual, operando con un plan estratégico, abría y cerraba la compuerta que había entre dos compartimentos de una cámara que contiene un gas, según que la partícula dispuesta a pasar fuese rápida o lenta, y al final conseguía separar las partículas en dos compartimentos de forma que la temperatura en uno era muy superior a la del otro. La solución del problema del diablillo de Maxwell se conoce desde hace mucho tiempo: la reducción de entropía al separar las partículas en dos grupos se hace a expensas de un gasto de energía mucho mayor, que hace el diablillo al recoger la información y actuar seleccionando cada una. La reducción de entropía que trae consigo la selección artificial se hace a expensas del trabajo del granjero.

Simplicidad y Complejidad

Como dijimos arriba, La simplicidad es lo contrario de complicación, no de complejidad. La termodinámica tiende a complicar los sistemas y las estructuras, produciendo más caminos, más interacciones de las necesarias. Al contrario, la selección natural lleva a la simplicidad, a eliminar los caminos y las estructuras inútiles haciendo una limpieza y seleccionando los más adecuados para cada función. El desarrollo ideal de la vida, y así el objetivo más nítido de la selección natural sería aumentar la complejidad sin complicación, es decir aumentar simultáneamente la complejidad y la simplicidad. Esta idea fue expresada por nosotros hace 16 años estudiando el diseño químico del metabolismo como dije antes [9], siendo además los primeros que dimos pruebas de que la simplicidad era un objetivo de la selección natural [15], y desde entonces hemos acumulado pruebas que lo han demostrado en muchas estructuras de la célula [16]. Después, otros resultados estudiando el diseño del metabolismo nos demostraron que la selección natural tiende a minimizar el exceso de producción de entropía [17, 18].

El efecto general (en la mayor parte de los casos) de la selección natural es producir reducciones locales de entropía al producir estructuras organizadas o seleccionar unas estructuras entre un conjunto muy amplio. Sin embargo, como el objetivo de la selección natural se establece de acuerdo con unos intereses particulares del momento, los cuales pueden obedecer a casuísticas muy diferentes, no tiene por qué ser siempre contrario al curso normal de la termodinámica. Puede haber casos en los que una estructura con más entropía que otra sea más ventajosa para un propósito particular, de la misma manera que ciertos procesos de la industria química pueden ser termodinámicamente favorables en condiciones normales y pueden llevarse a cabo sin gastar energía. Tendríamos entonces funciones que se optimizarían espontáneamente—sin gasto de competencia—o cuyo coste de optimización es mínimo. En nuestro laboratorio, hace sólo unos meses hemos obtenido la primera evidencia experimental de que estas funciones existen [19].

Velocidad de la evolución

Hay cinco factores que influyen en la velocidad de la evolución por selección natural: (1) *la velocidad de reproducción*, que determina la unidad de tiempo de generación, la medida mínima de tiempo para que se produzca una variación en la descendencia; (2) *el tamaño y forma de la población*, que determina el tiempo necesario para que se fijen las variaciones, pues la difusión de las variaciones será más lenta cuanto mayor sea el tamaño y otras características de la población; (3) *la frecuencia de variaciones*, la cual depende básicamente de la fidelidad de los mecanismos de replicación y reparación del material genético, así como de causas ambientales tales como radiaciones y agentes químicos mutagénicos; (4) *el nivel de competencia*, que determina el campo termodinámico específico de la selección, y (5) *la velocidad de aceptación de las variaciones genéticas*. Esta última condición merece algún comentario más detallado: esta velocidad no es la misma siempre, durante el desarrollo de un grupo o de una estructura. En general, al iniciarse un nuevo proceso de optimización, por la aparición de una función nueva, se suele originar una radiación más o menos extensa. Esa radiación es muy rápida al principio, coincidiendo con una evolución también rápida. Después la velocidad de evolución disminuye, y al final se detiene o sigue muy lentamente a velocidad constante. Podemos distinguir tres fases en este proceso. Observamos una curva cualquiera de optimización: cualquier curva que tenga un máximo, como el perfil de una montaña; y supongamos que la recorremos siguiendo la línea de cumbres partiendo del valle. En el momento de producirse la nueva función—usualmente, partiendo de un material previo, por el procedimiento del oportunismo—la función está aún lejos del valor óptimo, hacia el principio de la curva, por lo cual es muy fácil de mejorar: prácticamente cualquier cambio puede mejorarla; sin embargo, a medida que la función se mejora, al progresar por la curva hacia el valor máximo, la función es cada vez más

exigente y la probabilidad de que un cambio la mejore disminuye y se hace mucho más pequeña cuanto más cerca estemos del punto más alto. Al principio se aceptan muchas mutaciones y así la velocidad de evolución es rápida; después, a medida que la función se mejora, cada vez se aceptan menos mutaciones y la velocidad de evolución es más lenta. Finalmente, cuando la función alcanza el valor máximo, se siguen produciendo mutaciones (a la misma velocidad) pero en principio ya no se acepta ninguna, salvo las neutrales, las que no modifican la función, las que afectan únicamente a los aminoácidos 'de relleno' en una proteína. En las funciones optimizables la velocidad de evolución va disminuyendo con el tiempo.

Las condiciones de la selección natural (las hipótesis del teorema) pueden ser más duras o más blandas, y en función de eso el proceso puede ser muy eficaz o muy lento y hasta detenerse. Pero un endurecimiento excesivo de las condiciones, por haber demasiada competencia, o demasiadas variaciones, la especie puede extinguirse al ocupar un competidor su espacio, o porque la información genética tenga tantos errores que se pierda.

Evolución independiente del medio.

Durante muchos años los biólogos han pensado que la adaptación al medio ambiente era el único motor de la evolución. Quizá tenían motivos para pensar así, ya que hasta hace 16 años, todos los casos (que no eran muchos) en los que se había podido demostrar el mecanismo y el resultado de la selección natural, como la pigmentación de las mariposas, o el tamaño de la puesta de los pájaros, dependían por completo de una casuística ambiental.

Sin embargo, los trabajos de nuestro grupo de investigación, en la Universidad de La Laguna, estudiando la evolución del metabolismo han demostrado que hay funciones de optimización independientes del ambiente. Al primer trabajo sobre el diseño del ciclo de las pentosas, publicado en 1985 [9] han seguido muchos más en los dieciséis años que han transcurrido desde entonces dando más detalles del proceso en esa ruta [15] y en otras partes del metabolismo [11, 16-21]. Según hemos demostrado, en el diseño del metabolismo y de las estructuras moleculares existen funciones universales de optimización, cuya solución es independiente de las condiciones ambientales. Es decir, hemos descubierto que la presión ambiental no siempre determina el máximo de la función. Hay motores de evolución que no se guían por el ambiente. Por otra parte, esto tampoco es un resultado aislado que tenga poca importancia, pues hemos demostrado este fenómeno en cinco casos: la estructura de cuatro rutas metabólicas básicas (ciclo de las pentosas-fosfato, ciclo de Calvin, glicolisis, y ciclo de Krebs), y el diseño de la molécula de glucógeno. En el mundo molecular del metabolismo éste es un fenómeno corriente.

Uno de los resultados quizá más llamativos en nuestra investigación fue el descubrimiento de que la molécula de glucógeno con el diseño optimizado tiene estructura fractal, ya que además de tener propiedades fractales se fabrica en la célula con un algoritmo matemático de construcción que funciona en forma de ruta metabólica [21], siendo la primera estructura biológica a la que se le ha podido demostrar esta cualidad, pues la condición de fractal es ahí una propiedad biológica, no sólo una forma matemática de describirla. Indiscutiblemente la célula viva sabe matemáticas y las usa. Esa estructura fractal, como otros diseños metabólicos descubiertos también por nosotros en trabajos previos, determina un objetivo universal de optimización, el mismo para todos, desde las bacterias hasta los mamíferos, independientemente de que sean terrestres, acuáticos o aéreos, de su tamaño, de su régimen alimenticio la temperatura y cualquier otro factor ambiental.

Yo creo que todos estos datos nos están ayudando mucho a comprender muchas características de la evolución. Ahora sabemos que la evolución ya no es una actividad pasiva que tiene que ir a remolque de los cambios ambientales. La selección natural tiene sus propios intereses, aparte de los que por supuesto tenga que imponerle el ambiente que la rodea.

3. Críticas a la teoría de Darwin

La teoría de Darwin tuvo que pasar por muchas dificultades que hoy debemos considerar superadas desde el punto de vista científico. La mayoría de esas objeciones se debieron a la incomprensión de ciertos científicos—dejemos de lado las críticas acientíficas fruto de fanatismos religiosos, político-sociales, y otras prácticas, incluyendo el afán morboso de los que siempre disfrutaban proponiéndose derribarlo todo. Hay que ser respetuoso con la ciencia; sobre todo al principio, porque cuando una teoría científica se formula por primera vez, normalmente el único que la ve clara es el que la ha construido, pero aún es débil, porque tiene pocas pruebas; si es correcta el tiempo se encargará de acumular pruebas a su favor.

Hagamos un resumen breve—pero lo más completo posible—de las críticas que se han presentado contra la teoría de Darwin:

Las variaciones aleatorias y el azar.

La tercera hipótesis del teorema en su punto (c) establece que las variaciones que se producen en la descendencia, y que trascienden a la siguiente generación, deben ser aleatorias. Esto introduce un elemento de azar en el algoritmo y ésta ha sido la parte más maltratada de la teoría de Darwin. Muchos vieron en la teoría de Darwin una presunción de que las estructuras orgánicas—todos los seres vivos—se hubiesen formado por combinación al azar entre sus componentes. La crítica pretende basarse en que cualquier cálculo demuestra que eso es tan improbable que pasa a ser imposible. Pero es obvio que esta crítica no tiene sentido, y sólo demuestra que quienes la hacen no han comprendido el enunciado del teorema, y no saben lo que es un algoritmo de optimización, pues la selección natural no es la formación al azar de una serie de estructuras, para luego conservar la mejor de ellas, sino que se trata de una búsqueda selectiva y progresiva, donde el azar juega un papel de tanteo previo en cada paso para asegurar una exploración amplia de posibilidades, como ocurre en el parchís cuando el jugador tira los dados, asegurando así las reglas que todos los jugadores tengan aleatoriamente las mismas posibilidades, pero si no existiese un algoritmo de juego, las fichas jamás llegarían solas a su casa por mucho que se lanzasen los dados al aire. El teorema de la selección natural es muy complejo y Darwin no sólo se anticipó al pensamiento de los biólogos de su época, sino también al de los matemáticos. Los matemáticos hace tiempo que han dejado de hacer críticas a esta teoría y la usan ahora como un mecanismo de optimización—de momento, el único conocido—que asegura encontrar el valor óptimo de funciones muy complejas, en un tiempo razonable.

Vamos a incluir en este apartado las críticas que pretenden tener un fundamento religioso. Poco debería de contar aquí esa discusión, pero la traigo porque por desgracia esa polémica no ha acabado aún, y hay incluso gente de la ciencia que la revive. Es tan dura la ley de la selección natural, y tan trascendente para el papel que el hombre cree que le ha sido asignado en la Naturaleza, que muchos no pueden aceptar que las leyes de la física gobiernen su vida. El último bandazo de esa polémica del que tengo noticia se ha producido en los últimos años por un libro de Michael J. Behe, profesor asociado de bioquímica de la Universidad de Lehigh, en Pennsylvania, USA, titulado *La caja negra de Darwin*. El autor pretende demostrar que la selección natural no puede justificar la evolución biológica, ya que para que ello fuese así tendría que ser capaz de explicar la evolución de la compleja maquinaria molecular de las células vivas, lo cual mantiene que no es posible (¡Qué bioquímica aprenderán sus pobres alumnos!). A esto, contesta sin embargo, Kenneth R. Miller profesor de biología de la Brown University en Rhode Island, USA, con otro libro titulado *Encontrando el dios de Darwin*, en el cual le hace ver, entre otros ejemplos, que una de las estructuras más complejas del metabolismo—el ciclo de Krebs—es el resultado de la selección natural. El trabajo que cita, donde se ha demostrado eso es un trabajo de nuestro grupo de investigación, hecho en la Universidad de La Laguna

[11]. Algunos detalles de esa polémica pueden verse en el Web [22]. Ese artículo nuestro se ha puesto como texto básico para estudiar la evolución en varias universidades de Estados Unidos.

¿Es tautológica la teoría de Darwin?

Se ha dicho que la teoría de Darwin es tautológica (un razonamiento circular) porque pretende demostrar la proposición con su mismo enunciado. Esta es una crítica muy dura, y realmente tiene un fundamento matemático. Parece que la proposición sobre *la supervivencia del más apto* podría conducir al siguiente razonamiento: ¿Cómo puede demostrarse que los que sobreviven son precisamente los más aptos? Respuesta: porque son los que han sobrevivido. Es evidente que por muy intuitiva que pareciese esta parte de la teoría de la selección natural era necesario demostrarla al menos con hechos empíricos independientes (no tautológicos), y si fuese posible, con un razonamiento matemático. Además había que explorar su extensión, su generalidad, las condiciones de operatividad, etc. Y eso es lo que Darwin no pudo hacer. A lo largo de su obra hay una exposición teórica muy buena donde quedan formuladas todas las partes del teorema, pero le falta la demostración. Y también él presenta muchos ejemplos, pero ninguno que lo demuestre claramente.

Ya comenté que Darwin retrasó 20 años la publicación de su teoría; quizá buscaba la demostración que no pudo presentar, quizá se sentía incómodo, como un matemático que publicase el enunciado de un teorema, sin presentar la demostración. Incidentalmente quizá podríamos comentar que tampoco era un caso tan grave, pues los matemáticos han tenido varios casos así; el teorema de los cuatro colores tuvo que esperar 150 años hasta tener una demostración, y el teorema de Fermat casi 400 años, aunque quizá el caso de Darwin era más comprometido, dada su repercusión inevitable en el pensamiento. Alfred Wallace tampoco tenía una demostración del teorema ni algún ejemplo que la demostrase claramente.

Para demostrar que la teoría de Darwin no era tautológica había al menos que presentar casos empíricos donde la supervivencia de unos individuos determinados estuviese asociada con la mayor calidad de una función, demostrada independientemente. Ya he relatado el descubrimiento de suficientes ejemplos y no es necesario insistir. Finalmente hay que concluir que la teoría de Darwin no es tautológica cuando se publicó; era un teorema correctamente formulado, aunque sin prueba. Hoy ese vacío está superado ampliamente.

Genética. Mutaciones. La llamada “teoría sintética de la evolución”

Se ha dicho insistentemente, y aún podemos hoy leerlo en muchos textos, que la teoría de Darwin tenía un punto débil, pues no explicaba cómo se podían producir esas variaciones transmisibles a la descendencia, pero que al descubrirse las leyes de la herencia, los genes y las mutaciones quedó todo aclarado. Este hecho ha provocado una corriente de opinión, sobre todo en los genéticos, hasta el punto de que han fundado su propia teoría llamada “teoría sintética de la evolución, o neodarwinismo” que en dos palabras es la selección natural de Darwin más los genes y las mutaciones.

Pero las cosas no son así, y quienes hicieron esta corrección tampoco entendieron bien la formulación del teorema. Las mutaciones, y en general, todo el conjunto de variaciones genéticas que pueden producirse en la descendencia, no son mecanismos evolutivos distintos de la selección natural, sino parte de ella. Que Darwin no conociese esos mecanismos cuando formuló su teoría no significaba que ello fuese un punto débil. Él se anticipó a su conocimiento y en el capítulo 5 de su libro presenta un análisis detallado de sus características macroscópicas. Los mecanismos genéticos moleculares que producen esos cambios no son, pues, un punto débil sino una predicción de la teoría, y como tal, uno de sus puntos más fuertes. Los que insisten en que el punto débil del razonamiento de Darwin era lo relativo a las variaciones no tienen mente matemática.

Los cambios graduales

La tercera hipótesis en su punto (a) establece que las variaciones hereditarias que aparecen en la descendencia deben ser pequeñas. Esto produjo otra controversia muy grande entre los biólogos ya desde la época de Darwin, sobre todo influidos por las teorías creacionistas de Cuvier, ya que en el registro fósil aparecían restos de organismos muy diferentes, que le hacían pensar que la vida se había interrumpido varias veces y había vuelto a surgir. Al parecer aún queda alguna influencia de esa idea absurda, y ha creado una escuela de pensamiento que mantiene que la evolución se habría producido mediante una serie de cambios bruscos con intervalos de mucha inactividad entre ellos.

La idea de Darwin era que la evolución se produce siempre mediante cambios graduales, sin cambios bruscos. Una de las consecuencias de esta polémica ha sido el problema del ojo: ¿cómo puede explicar la selección natural la formación de un órgano muy complejo, como el ojo de un vertebrado, o de un pulpo, que está formado por muchas piezas, siendo todas ellas necesarias para su funcionamiento, mientras que ninguna de ellas por separado puede desempeñar ninguna función? Se ha escrito mucho sobre este problema, y hoy se considera totalmente explicado, pues se ha reconstruido la evolución del ojo en los moluscos, desde una pequeña agrupación de células pigmentadas sensibles a la luz, como tienen algunas larvas de bivalvos, hasta la maravilla óptica del ojo del pulpo; es interesante hacer notar que fue el propio Darwin quien planteó este problema. En el capítulo 4 de su libro, titulado “Las dificultades de la teoría”. Darwin siempre mantuvo que los cambios debían ser graduales y persistió con esta idea hasta el punto de escribir en ese mismo capítulo una frase en la que parece adelantarse 100 años a las ideas de Popper, dando pistas para refutarle: “Si pudiera demostrarse que ha existido un órgano complejo que se formó sin modificaciones ligeras numerosas y sucesivas, toda mi teoría se vendría al punto al suelo”.

Esta polémica ha llegado hasta nuestros días y hay incluso científicos afamados, considerados expertos en la evolución, como Stephen J. Gould, y Niles Eldredge que la mantienen; según ellos las especies permanece mucho tiempo estables y repentinamente se producen saltos evolutivos rápidos [23]. En general, los *saltacionistas* (defensores de la idea de la evolución a saltos) piensan que las mutaciones pueden hacer esto. Richard Dawkins, profesor de Zoología de la Universidad de Oxford, gran experto en la evolución, dice [24]: hay buenas razones para rechazar todas las teorías saltacionistas sobre la evolución. Por ejemplo, si se originase una nueva especie en un solo paso mutacional, los miembros de esa nueva especie podrían tener grandes dificultades para encontrar pareja.

Quien opina que una especie puede transformarse súbitamente desconoce lo que son las mutaciones y el efecto que pueden tener en un organismo complejo. Piensan que una mutación es un cambio de potencialidad ilimitada que puede ocurrir en cualquier momento, y además, que sea cual sea el cambio, el resto del organismo lo aceptará sin problemas haciendo las pertinentes adaptaciones automáticamente; en realidad, ese cambio—supuesto que pudiese ocurrir, que no puede—sería inaceptable, pues la cantidad de adaptaciones a que obligaría sería muchísimo mayor y más difícil que el cambio en sí. Estos cambios sólo existen en las caricaturas humorísticas del *mutante*. Es como si alguien quisiese convencernos de que un antílope puede transformarse en león en cuatro pasos: en el primero la cornamenta es transformada en una melena; en el segundo las pezuñas se transforman en garras; en el tercero sus finos dientes de comer hierba se transforman en los colmillos de desgarrar presas, y muelas carniceras; en el cuarto toda la forma del cuerpo, incluido el tamaño, cambia para convertirse en el cuerpo de un león.

Ante una imagen así, aparte de que cualquiera de esas estructuras está controlada por cientos de genes, un fisiólogo preguntaría: ¿y dónde están los cambios necesarios para convertir a un herbívoro en un carnívoro, aparte de la dentición, que es lo único que se ve desde fuera? ¿qué pasa con la estructura del aparato digestivo? ¿cómo se transforma el complicadísimo tubo digestivo de un rumiante en el mucho más simple de un carnívoro? ¿y la transformación de los músculos adaptados a un tipo diferente de carrera? y otra cosa

importantísima: cuándo ha cambiado su mentalidad para pasar de tener la conducta de presa, basada en la huida, a la de depredador, basada en el ataque? Y un bioquímico preguntaría: dónde están todos los cambios en la estructura metabólica que hacen posible ese cambio brusco de régimen alimenticio empezando por las enzimas digestivas necesarias para dar cuenta de la nueva alimentación? Desde el punto de vista metabólico, el hígado de un antílope es muy diferente del de un león, como las diferencias metabólicas de las distintas estructuras musculares para soportar regímenes de carrera muy diferentes.

Es evidente que tales cambios bruscos son de todo punto imposibles. Los bioquímicos y fisiólogos preocupados por conocer los detalles de la organización y el control del mundo molecular de la células y su organización multicelular jamás aceptarían que pudiera darse este tipo de transformaciones. Además no existe ninguna evidencia de que haya existido algo así alguna vez. Entonces, cuando la teoría dice que no es posible, y no hay ningún dato empírico que lo pruebe, es inútil seguir insistiendo en ello y seguirlos buscando. Al fin y al cabo, los únicos datos que los saltacionistas pueden esgrimir a su favor es la falta de datos por haber carencias en el registro fósil. Y es bien sabido que el porcentaje de los seres vivos que finalmente quedan fosilizados es tan tremendamente bajo, que la falta de datos ahí no puede nunca usarse como prueba; es como si la falta de testigos de la defensa en un paraje solitario fuese un argumento para inculpar a alguien. La ciencia para avanzar con un mínimo de coherencia y sin despilfarrar energía, debe poner mucho empeño en buscar lo que aún no se ha encontrado pero cuya existencia está prevista por la teoría, no lo contrario.

Hay mutaciones que producen saltos grandes; por ejemplo, la mosca *Drosophila* puede perder el color de los ojos con una mutación. Eso es relativamente fácil; basta con que una alteración del gen correspondiente inhabilite una enzima para que toda la ruta metabólica que viene a continuación quede inservible, pero esas mutaciones son siempre destructivas; no hay mutaciones creativas así.

Evolución neutral

No toda la evolución biológica se hace o se ha hecho con arreglo a la selección natural. Ciertas estructuras, como la secuencia de aminoácidos en algunas partes de las proteínas—y también quizá la distribución de las manchas en alas de insectos—presentan una variación continuada persistente que es fácil demostrar que no está encauzada por la selección natural. Motoo Kimura ha llamado a este fenómeno evolución neutral, manteniendo que la evolución molecular no se rige en su mayor parte por la selección natural, sino que se hace en su mayoría por cambios neutrales, sin valor selectivo. [25]. Esta discusión tiene poco fundamento, pues la selección natural es un algoritmo de optimización, y sólo opera resolviendo problemas de ese tipo. Cuando la función de que se trata no es optimizable la selección natural no puede actuar, como no puede usarse el teorema de Pitágoras para determinar el volumen de una esfera. Nuestros resultados han demostrado, sin embargo, que la selección natural opera en el mundo molecular con la misma fuerza que en el mundo macroscópico. No es necesario dedicarle más atención a esta cuestión.

Los caracteres neutros tienen interés en la evolución, pues son buenos marcadores filogenéticos ya que al estar exentos de presión selectiva su evolución es independiente de cualquier interés estructural y no pueden ser objeto de convergencia. Por otra parte, es más fácil que un carácter neutro molecular que se mantiene oculto no pierda su condición de tal, mientras que si trasciende al mudo macroscópico es fácil que acabe influyendo en algún tipo de comportamiento, convirtiéndose, por ejemplo, en un atrayente sexual. Esto es lógico, pero no es lo que mantiene Kimura.

La crítica de Karl Popper. ¿Es la evolución biológica una teoría científica?

Karl Popper, filósofo británico de origen austriaco, provocó una revolución en el método científico con su tesis que puede resumirse diciendo que *la ciencia es doctrina refutable* [26].

La idea fundamental de Popper es que la ciencia se distingue de lo que no es ciencia, más que por la acumulación de pruebas favorables, por la posibilidad de ser refutada. Según Popper, la característica de las teorías científicas es que pueden ser refutadas con hechos, y un científico se caracteriza por estar siempre dispuesto a abandonar su teoría si se demuestra que no es correcta, y busca afanosamente pruebas experimentales que pudieran echarla abajo. El problema de las prácticas esotéricas, religiones y mitos es que no existe jamás una forma de demostrar que no son correctas, pero el conocimiento objetivo exige que se le dé una oportunidad a la postura contraria; cualquier teoría científica debe someterse a esa prueba y superarla.

Popper dedicó mucha atención al tema de la evolución biológica, y afirmaba que no es una teoría científica porque no es posible diseñar un experimento cuyo resultado pudiese demostrar que la teoría es falsa (en consecuencia, nunca podríamos saber si era cierta o no). Esto ha sido un punto de referencia fijo en este campo, y algo que se ha aceptado prácticamente sin discusión desde entonces hasta nuestros días.

Quizá Popper lo veía claro cuando escribió esto entre 1945 y 1975, pero desde entonces las cosas han cambiado. Hay que empezar distinguiendo entre evolución y selección natural. Suele decirse que puesto que la evolución es un hecho, como la historia de España, no es una teoría científica sino algo que ha ocurrido; que como todos los acontecimientos históricos es irreversible; que no puede volver a darse exactamente igual, etc. En suma, que no es reproducible y por tanto no se pueden hacer experimentos sobre ella.

Sin embargo hay que distinguir entre la evolución y la investigación sobre ella, igual que debemos distinguir entre la historia y la investigación sobre la historia. En efecto, la evolución es algo que ha ocurrido, y no es objeto de experimentos, pero la investigación de qué y cómo ha ocurrido la evolución, o cualquier hecho histórico, puede y debe hacerse usando el método científico. Todo hecho de la naturaleza cuyo conocimiento se consigue a través del método científico es ciencia y constituye una teoría científica. De manera que la evolución lo es.

Por otra parte, creo que el test de Popper se puede convalidar con otra prueba diferente: la demostración por *inducción empírica*. Se trata de acumular pruebas positivas haciendo muchos experimentos *todos* los cuales deben dar resultado positivo, o no dar ninguno si son inútiles, pero la condición es que no haya ni uno solo negativo. Este procedimiento debería aceptarse como prueba probabilística, pero hay que insistir en que para aplicarlo es imprescindible —y en eso se diferencia de nuevo de lo pseudocientífico y esotérico— que no haya ni un solo negativo; no basta con que la mayoría lo sean, *todos* deben ser favorables a la hipótesis o ser indiferentes.

Si aplicamos este criterio a la evolución biológica, vemos que no hay ni un único dato procedente de la paleontología, de la genética, de la fisiología, de la bioquímica, y de todas las otras ramas de la biología que contradiga el hecho de la evolución, y hay muchísimos que lo apoyan, de manera que la conclusión es que la vida actual procede por evolución de seres vivos precedentes, cuya forma, estructura y función en todos sus niveles de complejidad, desde la estructura de sus moléculas hasta su morfología macroscópica, ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Una vez que esto se ha averiguado usando el método científico, y se ve que usando las herramientas distintas de cada especialidad se llega a la misma conclusión, la evolución biológica queda constituida como un hecho científicamente probado, pasa a formar parte del acervo de la ciencia, y como cualquier otra parte de este contenido constituye una *teoría científica*, puesto que lo que sabemos de ella no es algo ya terminado, y tendremos que seguir dándole muchas vueltas a la rueda del conocimiento para conocerla mejor.

Volvamos, sin embargo, a la tesis de Popper: aparte de la extraordinaria acumulación de pruebas positivas, sin que nadie haya podido presentar una sola negativa, ¿podría, no obstante, hacerse algún experimento cuyo hipotético resultado negativo fuese capaz de demostrar que la evolución no es una propiedad de los seres vivos? La respuesta es afirmativa. Hoy día la evolución biológica se estudia en el laboratorio usando bacterias y virus que se

reproducen muy deprisa y que pueden someterse a evolución experimental. Esos sistemas se han usado exhaustivamente y sus resultados siempre han confirmado la teoría. Si en esas condiciones no se hubiese producido evolución, si nadie hubiese sido capaz de producir una evolución biológica en el laboratorio entonces la teoría de la evolución se vendría abajo. Su situación ahora es la misma que cuando se consiguió producir la fisión nuclear en el laboratorio.

La segunda parte del dilema es la selección natural. Hay también una cantidad suficientemente grande de pruebas que la apoyan, procedentes de campos muy diversos tales como paleontología, bioquímica, genética, fisiología, y ecología, es decir, logradas con métodos muy diferentes, analizando aspectos distintos de los seres vivos, como el diseño del metabolismo, la forma del pico de los pájaros o el tamaño de la puesta, incluyendo grupos taxonómicos muy diferentes, como bacterias, hongos, plantas y animales. Los nuevos datos conocidos sobre la selección natural nos permiten considerar de nuevo la pregunta de Popper: ¿es posible diseñar un experimento cuyo hipotético resultado negativo pudiese demostrar que la teoría de la selección natural es falsa?

Aquí la respuesta es claramente afirmativa. Lo cierto es que ese experimento ya se ha hecho y el resultado ha sido positivo. Lo hizo el grupo de Manfred Eigen, en Austria, en 1988 estudiando la evolución de virus RNA [8]. Esto coloca a la selección natural en un *status* equivalente a un teorema con solución analítica. Y debo citar también aquí los trabajos de nuestro grupo de investigación en la Universidad de La Laguna, contando con la colaboración de investigadores de otras universidades, en especial Francisco Montero, José Antonio Lupiáñez, Reinhart Heinrich y Thomas Waddell, con los que hemos demostrado que el mecanismo de optimización de la selección natural funciona con idéntica eficacia a nivel molecular, en el diseño de las rutas metabólicas [9, 11, 15-18] y en el diseño de la estructura de las moléculas [20, 21]. Nuestros resultados fueron los primeros —y hasta hace muy poco los únicos— que demostraron la acción de la selección natural en el mundo molecular del metabolismo, y que presentaron pruebas analíticas de que la selección natural ha producido estructuras moleculares optimizadas.

Una teoría científica es buena cuando es capaz de hacer predicciones; es decir, cuando puede saber cómo se comportará un sistema antes de verlo funcionar, porque su comportamiento ha podido deducirse teóricamente. La teoría de la selección natural establece que ésta no puede operar en ciertos casos, pero esa misma teoría también dice, que cuando se trata de una función optimizable y en el sistema se dan las condiciones necesarias, la selección natural tiene que funcionar obligatoriamente, y la evolución del sistema debe encontrar el máximo buscado en un tiempo razonablemente corto, de manera que se trata de una teoría consistente con predicciones teóricas, susceptibles, de ser comprobadas experimentalmente, y lo que es más importante, desde el punto de vista de Popper: si en esas condiciones no se produjese selección natural, la teoría se vendría abajo. Pero no ha sido así. Hoy día pueden incluso diseñarse experimentos de laboratorio que pueden incluirse en un curso para demostrar todo esto en clase.

* * *

La teoría de la evolución por selección natural ha salido, pues, airosa de todas sus críticas, algunas de las cuales han sido fructíferas, porque han forzado a explorarla más, y el resultado ha sido beneficioso, pues ahora la teoría está más reforzada que nunca. La verdad es que pocas teorías científicas que tengan este grado de universalidad han llegado a un nivel de madurez tan alto. Es penoso, sin embargo, que aún intente rebatirse. ¿Tanto le cuesta al hombre reconocerse integrado en la Naturaleza? ¿Por qué tienen algunos filósofos tanto empeño en considerar al hombre exento de sus leyes, o de rechazar una ley física cuando piensa que puede afectar a su dignidad?

4. El origen de la vida.—¿Qué es la vida?

El título de esta conferencia puede haberle extrañado a más de uno. Quizá alguien se haya preguntado qué tiene que ver el origen de la vida con el cáncer; quizá parecen demasiadas cosas distintas y pueda creerse que tratar de unirlas es forzar mucho la dialéctica. Sin embargo no es así: Cuando la misma teoría es capaz de explicar tantos hechos sin tener que adaptarla a cada caso, sin tener que modificarla cada vez, entonces la teoría se refuerza más y más, y produce un resultado muy beneficioso: unos hechos arrojan luz sobre otros y lo que no podemos aprender en un campo podemos hacerlo en otro.

¿Qué es la vida? La definición de vida implica determinar el conjunto mínimo de elementos necesarios para que exista la vida, algo así como definir la estructura mínima de la vida. ¿A qué puede reducirse la vida? ¿qué podemos considerar como lo mínimo imprescindible para que algo pueda estar vivo?

La vida genera entropía, como cualquier otro proceso, pero también produce importantes reducciones locales de la misma. No obstante también se producen reducciones locales de entropía en la materia inerte, como cuando se congela el agua de un estanque, cuando se produce una estructura disipativa, como un tornado, o una nube, sin intervención de materia viva. Los seres vivos se reproducen pero hay otras estructuras inanimadas de equilibrio como los cristales, y estructuras disipativas como las nubes que también pueden 'reproducirse', puesto que crecen, y pueden desgajarse unos trozos que a su vez también pueden crecer.

¿Cuál es, entonces, la propiedad más específica de la vida? La moderna concepción de lo que es la vida, y las investigaciones recientes sobre su desarrollo, y diversidad, han destacado un hecho: la propiedad más característica de la vida es la evolución, y con ella el mecanismo de la selección natural. Sin este mecanismo la vida no podría haberse originado ni mantenido. Entonces estas consideraciones nos llevan a formular la siguiente definición: ***La vida es la cualidad de un sistema de transformación química que le hace capaz de llevar a cabo una evolución por selección natural darwiniana.***

Información, metabolismo y membrana

La selección natural es una propiedad universal, previa a la vida y más general que ella. La vida no puede existir sin selección natural, pero la selección natural opera más allá de sus límites. Por ejemplo en los virus que no se pueden considerar organismos vivos, ya que no tienen un espacio propio delimitado por una membrana donde puedan efectuar sus propias transformaciones metabólicas para reproducirse. Pero en ellos funciona la selección natural. Precisamente por ser la selección natural un mecanismo más generalizado que la vida puede comportarse como una fábrica de vida. Tratemos ahora de explicar el origen de la vida. Desde el punto de vista estructural la vida requiere tres características mínimas: información, metabolismo y membrana.

La vida no puede explicarse sin metabolismo porque implica unas transformaciones químicas específicas para producir los materiales que se necesitan y evitar otros que interfieren o bloquean el proceso que interesa. La vida es un fenómeno tan específico que su origen sólo puede explicarse por selección a partir de un mundo enorme de posibilidades químicas. En realidad, la vida es ante todo, una selección coherente de unas reacciones químicas entre todas las posibles bajo un conjunto de circunstancias dadas. Pero esta selección de reacciones sólo puede conseguirse con catalizadores específicos. Existen, secuencias metabólicas, como la transformación de glucosa en ribosa en la fase oxidativa del ciclo de las pentosas-fosfato, que son bastante obvias desde el punto de vista químico, y que en principio podrían explicarse que ocurran espontáneamente o con catalizadores inespecíficos, sin necesidad de que se hayan seleccionado las enzimas. Es posible, pues, que existiera ya algo de metabolismo definido—no sólo reacciones químicas mezcladas sin sen-

tido, sino secuencias de reacciones iguales a las que ocurren en las células actuales, antes de que apareciesen las enzimas. Pero esto no es aún la vida. Al igual que con las estructuras disipativas, se trata de piezas inertes del puzzle químico prebiótico que se han puesto en marcha espontáneamente, produciendo unos materiales que enseguida van a ser aprovechados para construir la vida por primera vez.

La selección natural impone como condición obligatoria que tiene que haber información transmisible a la descendencia (una molécula autorreplicable), y un territorio de propiedad (una membrana que delimite el espacio propio). Si no hay lo primero, los progresos en la aplicación del algoritmo recurrente no pueden mantenerse, y habría que empezar de nuevo continuamente, y si no hay lo segundo no pueden manifestarse las ventajas selectivas, por lo que el algoritmo no puede funcionar. Como estamos buscando el camino más sencillo (una teoría es más verosímil cuanto más simple sea, siempre que lo explique todo), deberíamos buscar productos capaces de tener esas dos propiedades (capacidad informativa replicable y capacidad catalítica). En realidad esas moléculas existen y han llegado hasta nuestros días; se trata del RNA (ácido ribonucleico), y en él se han demostrado estas dos propiedades: en los *virus RNA* (como el de la gripe) el RNA es la molécula que contiene la información; por otra parte, los RNA ribosómicos catalizan ciertas etapas—quizá todas—de la biosíntesis de proteínas en el ribosoma. Hoy hay prácticamente consenso entre los especialistas de que la vida empezó con *el mundo RNA* que es la forma más simple posible. Después el RNA generó por una parte el DNA (como hacen los *retrovirus*, como el del SIDA) y por otra las proteínas para formar el esquema actual en el que los genes de todos los organismos vivos están formados por DNA, y la información expresable se hace vía RNA para llegar a la proteína. Es decir, el esquema clásico de transferencia de información: (a) replicación: DNA → DNA; y (b) expresión: DNA → RNA → proteína, separando el genotipo del fenotipo, lo que permite muchas más posibilidades evolutivas.

Repasemos, pues, los eventos que ocurrieron en el origen de la vida: al principio había una serie de reacciones químicas incontroladas sin enzimas que separasen las reacciones productivas de todas las demás, que constituían el ruido de fondo. En esas condiciones se producen y se acumulan centenares de productos orgánicos, algunos de los cuales se aprovecharán después para construir la vida, pero la vida no ha empezado aún. Con el paso del tiempo, el sistema progresa, y algunos productos se acumulan más que otros, pero aún es un sistema incontrolado; todavía no hay vida. Entre los productos orgánicos que van saliendo aparecen moléculas capaces de dirigir una copia de sí mismas, y otras capaces de catalizar ciertas reacciones químicas específicas. En este momento, este conjunto de condiciones empiezan a cumplir los requisitos (las hipótesis) de la selección natural, pues las distintas moléculas capaces de autorreplicarse y catalizar las transformaciones químicas de la materia prima para construirse compiten entre sí por los productos químicos que necesitan para hacerlo. La competencia es inevitable porque como la reproducción implica obligatoriamente un conjunto de transformaciones químicas (metabolismo) los recursos externos para suministrar el material necesario siempre serán más limitados que la capacidad de reproducirse.

Sin embargo, las condiciones del teorema aún no se cumplen del todo, pues para que exista competencia es preciso que la actividad catalítica ejercida por cada entidad sólo le beneficie a ella; el sistema tiene que hacerse egoísta, porque si esos productos están mezclados, al alcance de todos, no está claro que las moléculas con mayor capacidad catalítica para producirlos sean precisamente las que se replican más y mejor. Si no es así, el valor selectivo de los catalizadores más eficaces disminuye muchísimo pues todos se benefician de su actividad y las otras pueden dedicarse únicamente a replicarse sin molestarse en fabricar la materia prima, de manera que funcionando como un parásito ganarán la competencia de replicación a las primeras y pueden extinguirlas fácilmente, llevando todo el sistema al fracaso. Es evidente que la única forma de asegurar la supervivencia y el progreso del sistema es que cada entidad reproductora-catalítica tenga una membrana que le permita delimitar su espacio.

¿Cómo empezó la vida?

Ahora vamos a acudir a dos hechos. Por una parte, la *termodinámica de procesos irreversibles*, desarrollada principalmente por Illia Prigogine [27] ha demostrado la formación espontánea de las estructuras disipativas. Se trata de formas de autoorganización espacial o temporal que ocurren espontáneamente en la Naturaleza como consecuencia de situaciones locales muy alejadas del equilibrio termodinámico; las nubes, los tornados, las olas del mar, y los anticiclones son ejemplos de estas estructuras, que hay que distinguir de las estructuras de equilibrio como los cristales. Este tipo de formaciones son muy abundantes en las estructuras biológicas, pero no todas las estructuras biológicas lo son. Una bacteria lo es, pero un virus no. Por eso un virus no puede considerarse un ser vivo. Ciertas estructuras disipativas formadas espontáneamente pudieron participar como soportes físicos que la selección natural aprovechó para construir la vida. En realidad la selección natural, como algoritmo recurrente es en sí misma una estructura disipativa temporal.

El segundo hecho que soporta este razonamiento es la formación espontánea de los coacervados (agregados de proteínas y lípidos, formando una especie de protocélulas) descritos por Oparin [28], (que no son estructuras disipativas, sino de equilibrio), y la formación de intermediarios metabólicos y precursores de proteínas, ácidos nucleicos y membranas producidos en el laboratorio con los experimentos de Stanley Miller en 1953 [29] y Juan Oro en 1961 [30]. En todos los casos se trata de resultados experimentales obtenidos en el laboratorio en las condiciones que había en la Tierra hace 3.500 millones de años, cuando se encuentren todos los materiales necesarios la selección natural se habrá perfeccionado y el sistema podrá funcionar solo. En ese momento ha empezado la vida. Hoy existe un consenso general sobre que estos eventos se produjeron en el origen de la vida. Por supuesto, aún quedan muchos detalles por aclarar, y alguna cuestión teórica por resolver, pero lo cierto es que hoy se puede hablar del origen de la vida, diciendo muchas cosas que ya no son especulativas. A partir de ahí, esos sistemas vivos (que se han formado por selección natural) empezarán a evolucionar—o mejor, lo seguirán haciendo—por el mismo procedimiento.

Como vemos, la selección natural no sólo es capaz de explicar la evolución de la vida, sino también su propio origen, y el progreso de la vida es también un proceso de perfeccionamiento de la selección natural. La selección natural se construye a sí misma. La selección natural ha construido la vida y ya no la abandonará nunca, hasta llegar al límite que será la última parte de esta lección.

Y así es, en efecto, como se produjo la vida que conocemos en la Tierra. En realidad acabo de relatar las condiciones mínimas de la vida y el proceso mínimo para que ésta aparezca. Se estima que ese fue un proceso lentísimo, principalmente porque la química prebiótica y la termodinámica de procesos irreversibles tuvieron que trabajar mucho y muy lentamente, durante 1.000 millones de años, para fabricar una cantidad suficiente de productos orgánicos y estructuras disipativas sobre los cuales pudiese trabajar la selección natural.

Pero una vez que se ha producido la vida su evolución conduce necesariamente a un aumento de complejidad y diversidad, porque este fenómeno nuevo es tremendamente invasivo. Intenta continuamente aprovechar todo lo que tiene a su alrededor para desarrollarse más, y no cesa en buscar la manera de adaptarse a las condiciones más adversas a fin de conquistar nuevos territorios para expandirse.

La sucesión de acontecimientos más relevantes está recogida en la Tabla 1. Como vemos, después de aparecer la vida tuvieron que pasar 1.400 millones de años más hasta que apareció la primera célula eucariótica (como las de nuestro cuerpo), y otros 1.100 millones de años más hasta la formación de los primeros organismos multicelulares. Esto nos coloca 1.000 millones de años antes de nuestra era, coincidiendo con la formación de la capa de ozono, y con una atmósfera con una concentración de oxígeno muy similar a la actual. La primera radiación de organismos de la que tenemos constancia documental en el registro fósil se sitúa hace 570 millones de años, de acuerdo con los datos del yacimiento del Pre-

cámbrico de Ediacara, en Australia; después hay un vacío (debido probablemente a la dificultad para que aquella primitiva y frágil fauna quedase registrada; 50 millones de años después aparece documentación fósil de otra gran radiación en el Cámbrico medio de Burgess Shale en Canadá, y a partir de aquí todo es muy rápido. En 70 millones de años más se desarrolla prácticamente toda la diversidad biológica que conocemos.

Tabla 1.

Acontecimiento más relevantes en la historia de la vida, y tiempo en el que se produjeron, en millones de años (Ma)

Tiempo (Ma)	Evento
0.3	Hombre actual (Atapuerca)
65	Extinción de los dinosaurios
250	Aparición de los mamíferos
275	Primera gran extinción
450	Aparición de los vertebrados
520	Segundo yacimiento fósil (Burgess Shale)
570	Primer yacimiento fósil (Ediacara)
1.000	Organismos multicelulares
2.100	Célula eucariótica
2.700	Fotosíntesis oxigénica
3.500	Célula procariótica – Vida
4.550	Formación de la Tierra

Conclusión

Volvamos ahora a la pregunta que hacíamos antes: ¿cómo será la vida en otros planetas? Ya hay algo muy concreto que podemos decir sin ningún riesgo a equivocarnos. La vida tiene que haberse desarrollado siguiendo el mismo esquema. La vida en cualquier planeta podrá haberse construido con distintos materiales. Podrá tener un potencial de membrana en sus células basado en iones diferentes de los nuestros. Desde el punto de vista químico más elemental, puede ser una vida no basada en ataques nucleofílicos; puede ser una vida alcalina en lugar de una vida ácida como la nuestra: incluso puede no estar basada en el carbono y en el agua; nuestra vida está basada en la química de las disoluciones; quizá es posible una vida basada en la química del estado gaseoso... Pero sea cual sea su tipo de química, y los materiales con que esté construida, esa vida tendrá necesariamente que tener tres estructuras o propiedades en común con la nuestra: información, metabolismo y membranas, y tendrá además una propiedad igual que la nuestra, que podemos afirmar sin ningún riesgo a equivocarnos: esa vida se habrá producido por selección natural y estará evolucionando por selección natural. La selección natural es una ley física universal y hora es ya de que empiece a aparecer en los libros de física. La vida no es un fenómeno que funcione y se desarrolle al margen de las leyes físicas.

Organismos multicelulares

La evolución biológica produjo la biodiversidad que conocemos y que tanto admiramos y debemos respetar. Pasemos por alto casi dos mil millones de años desde que se originó la vida, hasta que aparecieron los organismos multicelulares y al final los vertebrados, que son los organismos donde la evolución ha llegado más lejos.

Pero la selección natural no sólo ha construido la vida y luego su diversidad. Es decir, no sólo trabaja fuera fabricando diferentes formas de vida. Quizá ahora lo más asombroso, por inesperado, es ver que también funciona dentro de cada organismo, como la ley física universal de la Naturaleza que es, a veces para bien y otras para mal, como veremos enseguida.

La aparición de los organismos multicelulares fue uno de los grandes pasos de la evolución. Un mismo organismo formado por muchas células diferentes supone un enorme abanico de posibilidades que no es necesario ahora enumerar, pero para que esta vía prospere habría que asegurar dos cosas: (a) el sometimiento de todas sus células a un sistema jerárquico que regule la coordinación de funciones, y (b) una especie de sistema de orden público interno y defensa exterior (una combinación de policía, ejército y brigadas de limpieza), para combatir y eliminar los posibles brotes de insurrección interna y las invasiones externas, y para mantener limpio el cuerpo. La primera función corre a cargo del sistema neuro-endocrino; la segunda corre a cargo del sistema inmune. El desarrollo de los organismos multicelulares ha ido parejo con el desarrollo de estos dos sistemas. En los organismos multicelulares más simples la coordinación de funciones es muy primitiva, como también lo es el control del orden público y de las invasiones. En los organismos multicelulares más evolucionados, los vertebrados, y en particular las aves y los mamíferos que son los únicos que han conseguido un sistema de control de temperatura, ambos sistemas están muy desarrollados. Es muy importante tener claro cuál es el papel de esos dos sistemas—y los propósitos que persiguen—para comprender qué es el cáncer. Pero sigamos con la selección natural, porque aún nos queda por aclarar otro aspecto de su funcionamiento.

La ley o el teorema de la selección natural puede parecer muy abstracto porque parece que necesita muchos millones de años para funcionar; una escala de tiempo que desde luego está muy lejos de nuestra capacidad como observadores. Sin embargo esto no es así. Precisamente en el funcionamiento del sistema inmune podemos ver un ejemplo que demuestra que este mecanismo puede operar en períodos de tiempo muy cortos.

5. La selección natural dentro de los organismos.—Los linfocitos B

Los linfocitos B son las células encargadas de combatir la invasión de organismos patógenos. Esto lo hacen produciendo anticuerpos, que son proteínas capaces de reconocer un número enormemente elevado de moléculas diferentes: los antígenos producidos por microorganismos parásitos. Los anticuerpos son capaces de destruir o bloquear los organismos patógenos portadores de los correspondientes antígenos. El problema es: ¿Cómo puede organizar el organismo un ataque específico contra una sustancia extraña sin atacarse a sí mismo y sin derrochar energía y material provocando ataques inútiles contra infecciones inexistentes? Cada linfocito B produce un anticuerpo único que reconoce específicamente a un solo antígeno, como puede ser una proteína de una bacteria infecciosa, o de un virus concreto. En una etapa muy temprana de la fabricación de la sangre, los linfocitos B experimentan una primera selección en la médula ósea, en la que son eliminados todos los que pueden reconocer a cualquier sustancia propia del cuerpo. De esta forma se evita que en el futuro aparezcan problemas de autoinmunidad (aunque a veces esto no se consigue del todo, y determinadas circunstancias genéticas o ambientales provocan patologías autoinmunes, como la diabetes de tipo I). Una vez terminada esa primera selección, la dotación completa de linfocitos B (cada uno específico para reconocer un antígeno) abandona la médula ósea y se dispersa por los órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios linfáticos, y placas de Peyer intestinales), a la espera de encontrar su antígeno para ponerse a trabajar. Cada linfocito es capaz de reconocer a su antígeno a través del anticuerpo que fabrica específicamente, el cual está en esta fase integrado en su membrana, con su sitio activo hacia fuera, a modo de receptor. Cuando lo encuentra la interacción de éste con el receptor produce la activación del linfocito, que consiste en una cadena de acontecimientos: en primer lugar se produce una división celular acelerada creciendo enormemente su número, origi-

nándose un clon de linfocitos idénticos a partir de una única célula madre. Algunos células del clon abandonan el órgano linfoide y se diferencian a células plasmáticas, las cuales pasan a fabricar anticuerpos, y a secretarlos al plasma sanguíneo, formando una primera línea de defensa. Sin embargo, la capacidad de intercepción de estos anticuerpos iniciales necesita de un proceso de *refino* (optimización), que se consigue mediante un proceso de selección natural darwiniana de lo más típico: inmediatamente después de la expansión mitótica clonal, la porción de linfocitos no diferenciados (situados en el llamado “centro germinal” del órgano linfoide), entran en un periodo de reposo mitótico durante el cual se pone en marcha un mecanismo de hipermutación somática para producir intencionadamente muchos errores en la descendencia. Esos mecanismos son muy específicos de forma que sólo operan sobre el gen responsable de la biosíntesis del receptor. Parece ser que el principal mecanismo consiste en producir roturas del gen seguidas de reparaciones con una enzima (DNA polimerasa) de baja fidelidad que introduce muchos errores en esa parte del genoma. Este mecanismo aumenta mucho la tasa de error (de mutación)—que sería muy baja de ser espontánea—endureciendo las condiciones de la selección natural.

Como consecuencia de esto, el clon inicial expandido de linfocitos B se diversifica enormemente en la especificidad del anticuerpo para el antígeno (pues obviamente, las mutaciones aleatorias que ocurren en una célula son distintas de las que ocurren en otra), produciendo un conjunto de subclones con anticuerpos de diferentes afinidad para el mismo antígeno.

Además, el proceso de activación dispara el mecanismo de muerte celular programada (apoptosis). Se trata de un programa de suicidio celular, el cual conducirá a la muerte inevitable de todas las células, a no ser que se ponga en marcha un mecanismo para detenerlo. La señal de rescate la proporciona la interacción del receptor (el anticuerpo integrado en la membrana) con el antígeno, de forma que aquellos linfocitos cuyo anticuerpo interactúe con más afinidad con el correspondiente antígeno recibirán una señal más intensa y serán capaces de sobrevivir a la muerte. Esto determina el valor selectivo para la supervivencia.

Como hay pocas moléculas de antígeno disponibles, se establece una competencia entre los linfocitos para interactuar con el antígeno, de forma que los que tengan receptores con más afinidad serán los que lo consigan, y con ello la señal que les libra de la muerte programada. Así ello se cumplen todas las hipótesis del teorema de la selección natural y después de unas pocas generaciones, el sistema alcanza el máximo de la función, según establece el teorema, habiéndose seleccionado una cepa de linfocitos que no sólo reconocen específicamente el antígeno en cuestión, sino que han maximizado su capacidad de interceptarlo incrementando su afinidad hasta dos órdenes de magnitud. Una vez culminado el proceso, los linfocitos B que han sobrevivido a la crisis de la selección salen del ganglio linfático y se convierten definitivamente, en células plasmáticas, productoras y secretoras de anticuerpos. Los anticuerpos que actuaron como receptores en el proceso de selección ahora circulan libremente por el plasma, a fin de localizar los antígenos invasores, interactuar con ellos y bloquearlos. El mecanismo neutraliza la invasión, siempre que ésta no haya sido tan masiva y destructiva que no haya dado tiempo a desarrollar el proceso. En este caso la selección natural darwiniana no necesita varios millones de años para producir un resultado, sino que lo logra en unos pocos días, lo que tarda el organismo, por ejemplo, en doblegar una infección gripal. Y la introducción en este proceso del mecanismo de optimización permite que un linfocito B, antes del proceso de refino, sea capaz de reconocer ligeras variantes del antígeno, por si su estructura ha variado de una generación de bacterias a otra, lo cual ocurre normalmente en la Naturaleza.

6. El cáncer

¿Qué es el cáncer?

Llegamos al fin al objeto final de esta lección. Empecemos explicando brevemente lo que es el cáncer. Como sabemos, un organismo multicelular como el hombre se distingue de una población de bacterias o protozoos del mismo tamaño en que todas sus células trabajan con un objetivo común, gracias a un sistema de control central. El cáncer es un proceso de rebeldía celular contra el orden establecido; un grupo de células, todas ellas procedentes de una sola o de varias (eso ahora no importa) consiguen independizarse de ese control y burlar los dispositivos antiterroristas y de control de orden público del organismo y emprenden una aventura de independencia beligerante.

El cáncer no es simplemente un crecimiento celular masivo e incontrolado; esa característica también la tienen los tumores benignos, los cuales no hacen más daño que lo que estorban a las demás partes del cuerpo y el espacio físico extra que ocupan. Son molestos pero en general no tienen más complicaciones, y suelen extirparse bien con cirugía.

Pero el cáncer es otra cosa. Sus células son agresivas, atacan a las células normales con armas químicas muy dañinas, para lo cual han transformado las partes necesarias de su metabolismo en una industria para fabricar material bélico para atacar a otras células; se comportan como parásitos despilfarradores de recursos obligando a las demás células a trabajar para ellas; se salen de su sitio dispersándose por muchas partes del cuerpo implantando nuevos núcleos de crecimiento rebelde, y a menos que se pueda detener, el proceso resulta ser una enfermedad fatal.

Se dice que el cáncer no es una enfermedad sino que hay muchos tipos de cáncer; en efecto, en el hombre se han descrito hasta 100 tipos diferentes. Sin embargo, a pesar de ello todos ellos tienen una serie de características comunes, de manera que siempre se puede decir con todo rigor si una cierta enfermedad es o no un cáncer.

Desde los comienzos de la investigación de la bioquímica y biología celular, hacia mediados del siglo XIX, el cáncer fue siempre el punto de mira de muchos investigadores. Prácticamente, cada dato nuevo que se conocía sobre el metabolismo se investigaba en paralelo en las células cancerosas buscando relaciones y diferencias a fin de caracterizar esta enfermedad y de buscar métodos para combatirla. Hoy existen muchos protocolos de quimioterapia cuyo fundamento son las diferencias metabólicas que existen entre las células normales y las células cancerosas. Estos tratamientos han sido un punto fijo de referencia, casi todos ellos basados en inhibidores de alguna enzima que resulta ser clave para algún aspecto de la vida de la célula cancerosa: desde los más rudimentarios usados al principio, como el ácido oxámico, inhibidor de la enzima láctico deshidrogenasa, hasta los inhibidores de proteasas. Los primeros intentaban hacer daño al metabolismo de la célula cancerosa; los últimos intentan neutralizar su principal armamento bélico.

Pero ese proceso está lleno de preguntas, y concretamente, las de siempre: ¿por qué ocurre esto? ¿cómo ocurre? ¿cómo puede evitarse? ¿cómo podría combatirse, una vez que se haya desencadenado? Necesitamos una buena teoría que explique todo esto, porque sin ella—como ocurre con cualquier fenómeno de la Naturaleza—no podremos pasar de ser unos meros espectadores.

Hay un hecho muy desconcertante: igual que casi cada nuevo descubrimiento promovía una línea de terapia, también casi ha promovido una nueva teoría para explicar el cáncer. Después de muchos años de intentos, creo que al final hemos llegado a una teoría general que creo que pronto gozará del consenso general de los especialistas, y ahora voy a tratar de explicársela a ustedes.

Clasificación del cáncer

¿A qué clase de enfermedad pertenece el cáncer? Durante mucho tiempo se pensó que el cáncer es una enfermedad degenerativa, al ver los efectos que producía su desarrollo en el cuerpo. En los años 70 muchos investigadores mantuvieron que el cáncer era una enfermedad producida por virus y dedicaron enormes e inútiles esfuerzos en buscar virus donde no los había, sin que ninguna teoría les hubiese orientado que tenían que encauzar su investigación por ese camino. El conocimiento a partir de los años 80 de varios genes cuya alteración está relacionada directamente con el cáncer han hecho que se extienda la clasificación del cáncer como “enfermedad genética”.

Por supuesto que intervienen genes en el desarrollo del cáncer (¿en dónde no?), y desde luego, para que se produzca el cáncer muchos de ellos tienen que alterarse, pero eso no la califica como enfermedad genética. Es como si dijésemos que el león es una especie genética, o que el hígado es un órgano genético. Por supuesto que ambos tienen una estructura y una función determinados por genes, pero también lo tienen todas las demás especies y órganos.

El cáncer no es una enfermedad genética. Debemos reservar esta denominación a las enfermedades como el daltonismo, la hemofilia, o la glucogenosis de tipo II, cuya causa sea exclusivamente la estructura anómala de uno o varios genes, y que se transmitan por herencia. El cáncer no pertenece a este grupo. Y el que se descubra que un cierto conjunto de alteraciones genéticas transmisibles por herencia de padres a hijos pueda determinar una mayor predisposición a adquirir el cáncer, tampoco la convierte en una “enfermedad genética”, porque es fácil demostrar que esa particularidad pueden tenerla absolutamente todas las enfermedades; incluidas las más típicamente infecciosas como la gripe o la tuberculosis; entonces tendríamos que decir que todas las enfermedades son genéticas, con lo cual esa clasificación habría dejado de tener utilidad. La clasificación de una enfermedad es importante, sobre todo para los ciudadanos que pueden sufrirlas, pues les ayudará a comprender su causa y sugerir una vía de tratamiento y prevención. El nombre de “enfermedad genética” debe reservarse para los casos en los que el factor hereditario sea el predominante. En el cáncer, el factor predominante es el conjunto de causas ambientales que pueden provocarlo.

El cáncer tampoco es una enfermedad infecciosa. Aunque hay ciertos tipos de cánceres que se pueden transmitir por virus en los animales (no en el hombre) el cáncer humano no puede ser clasificado como una enfermedad infecciosa, y no es, por tanto, una enfermedad contagiosa. Puede haber, desde luego ciertas infecciones por virus o por bacterias cuya infección aumente la probabilidad de contraer cáncer, porque interfieran en el metabolismo o en el funcionamiento del aparato mitótico, pero no más que otros factores ambientales.

El cáncer no es una enfermedad degenerativa, porque las enfermedades degenerativas, como la artrosis o la diabetes de tipo II, son procesos pasivos, en los que por una causa genética o ambiental, o simplemente una razón estocástica imprevisible, alguna parte del metabolismo de ciertas células empieza a funcionar mal, de forma que sus consecuencias van afectando a otras partes del cuerpo provocando un funcionamiento defectuoso global y el consiguiente desgaste físico del organismo. Pero el cáncer no es así. El cáncer es un proceso activo en el que una serie de células se manifiestan en rebeldía contra el sistema de coordinación general, consiguen salvar la barrera inmunitaria de control, y finalmente declaran una especie de guerra civil contra todo el organismo.

El cáncer es una enfermedad, pero a diferencia de otras enfermedades, las células cancerosas no son células enfermas (aparte de quizá alguna lesión metabólica que tampoco parece molestarles demasiado), de la misma manera que una bacteria que nos produce una enfermedad no es una bacteria enferma, ni la especie humana en la Tierra es una especie enferma. Las células cancerosas gozan de perfecta salud y por eso resulta muy difícil eliminarlas, y por eso son tan agresivas, hasta el punto de que pueden matar a todas las demás células normales, y matar al organismo completo donde viven. En el fondo, las células can-

cerosas se comportan en el cuerpo como lo hace el hombre (que no ha venido de otro planeta a invadir la Tierra) en la biosfera: un crecimiento demográfico abrumador, múltiples metástasis invadiendo todos los territorios sin respetar nada, agresividad destruyendo toda la Naturaleza a su paso, etc. Y parece que su destino final, como el de las células cancerosas, será exterminar la vida de su entorno extinguiéndose él con esa muerte universal. A veces parece como si el cáncer fuese el dispositivo que ha descubierto la Naturaleza para defenderse contra nuestra especie para evitar que la destruya. Si la biosfera pudiese hablar quizá nos diría que tiene un cáncer, que somos nosotros.

El cáncer es una enfermedad muy diferente a otras, porque cada vez que se declara en un paciente lo que ocurre en realidad es que se crea y se construye una enfermedad nueva, no se transmite ni se hereda una ya conocida, ni tampoco—como ahora parecen dispuestos a defender algunos—es una enfermedad programada que puede desencadenarse simplemente alterando el gen preciso.

La forma más correcta de clasificar el cáncer es como una *enfermedad de estrés celular*, ya que es siempre la culminación de un proceso que se desencadena como consecuencia de una situación así. Cualquier práctica de maltratar las células, sea por productos químicos dañinos que se coman o que se respiren, por radiaciones, por carencias nutritivas de vitaminas, o por cualquier otro motivo, puede desencadenar el proceso; los estados depresivos son especialmente graves, pues no sólo provocan estrés celular, sino que debilitan el sistema inmune haciendo que cualquier brote de insurrección celular tenga más probabilidades de prosperar. Por otra parte, si se toman todas las medidas necesarias para evitar el estrés celular, la probabilidad de contraer cáncer se reduce muchísimo.

Características bioquímicas y genéticas de las células cancerosas

A. Características lógicas (que se comprenden bien)

Alcalinidad.—Observando el diseño del metabolismo, y en especial la forma de actuar de las enzimas y coenzimas, puede decirse que la química de la vida es principalmente nucleofílica; es decir, la mayoría de las reacciones ocurren mediante un ataque nucleofílico sobre los substratos. Una consecuencia de esto es que la vida parece estar diseñada para que ocurra a pH ácido. Un pH muy ácido es por supuesto peligroso, porque los ácidos fuertes son reactivos muy potentes que pueden causar estragos en la industria química de la célula, pero una acidez moderada es soportable; lo contrario, un pH moderadamente alcalino, es peligroso, de forma que la alcalinidad puede ser mortal en el rango en el cual la acidez equivalente sólo produce molestias. Son frecuentes los ácidos débiles como el cítrico, el ascórbico, el málico, el láctico, incluso el acético, en los alimentos y en el metabolismo, mientras que los pocos productos alcalinos que se producen inevitablemente en el metabolismo, como el amoníaco son rápidamente neutralizados y su acumulación patológica es muy peligrosa. Pues bien, con frecuencia las células cancerosas son alcalinas, y además segregan productos alcalinos que siembran el pánico entre las células que tienen alrededor [31].

Proteasas.—Las proteasas son enzimas que digieren las proteínas rompiendo los enlaces que unen los aminoácidos que las componen. Son componentes de las secreciones digestivas, en el estómago y en el intestino, pero además intervienen en muchos procesos del desarrollo y regeneración de tejidos para remodelar diversas partes del cuerpo, como lo haría el cincel de un escultor. Una herramienta que rompe puede usarse muy bien en plan constructivo, pero debido a su agresividad su uso es muy delicado, y así la secreción de proteasas está muy controlada. Las células cancerosas segregan muchos tipos de proteasas indiscriminadamente, produciendo graves daños en las células normales del tejido del cual proceden, y abriéndose camino para invadir territorios nuevos [32].

Angiogénesis.—La angiogénesis es la propiedad que tienen ciertas células de inducir el desarrollo de vasos sanguíneos en el tejido donde se encuentran. Esta es una propiedad fundamental durante el desarrollo y sigue activa en ciertos tejidos del adulto permitiendo, por ejemplo, el desarrollo posterior del músculo y de la glándula mamaria. Las células rebeldes de los tumores—benignos y malignos—tienen que contar con esta propiedad, sin la cual el desarrollo del tumor sería imposible por que ninguna célula del cuerpo puede vivir sin oxígeno y nutrientes [33].

Glicoproteínas de membrana.—Las células normales se mantienen unidas y en comunicación mediante varias glicoproteínas de membrana que tienen propiedades adherentes. Las células cancerosas carecen de algunas de estas proteínas o las fabrican con su estructura alterada, y así quedan libres para invadir otros territorios[33].

Oncogenes y genes supresores de tumores.—A principios de la década de los años 80 se identificaron una serie de genes a los que se atribuyeron ser responsables de ciertos tipos de cáncer. El primer resultado que demostró este fenómeno (después de los trabajos pioneros de Duesberg y otros) fue que el gen src aislado de un tumor del sarcoma de Rous de ratón, exento de virus fue capaz de producir un tumor equivalente en ratones. Ese hallazgo disparó una serie de trabajos en muchos laboratorios tratando de encontrar genes equivalentes responsables del cáncer en humanos. Esos genes fueron llamados *oncogenes*, como si se tratase de “los genes del cáncer”.

Pronto se vio que los oncogenes no eran genes dormidos, cuya reactivación produjese la transformación celular, sino que eran genes activos que cumplían una función de rutina en células normales, pero cuya alteración por mutación podía promover el cáncer; entonces se les cambió el nombre; dejaron de llamarse oncogenes para pasar a ser “protooncogenes” El *protooncogén* es un gen normal, el cual si sufre la mutación pertinente promueve la aparición de un tumor, pasando entonces a llamarse “oncogén” [34]. Los llamados genes *supresores de tumores*, o *antioncogenes*, son también genes normales que cumplen en la célula normal la función antagónica a los protooncogenes. Su alteración también puede ser una de las partes del desarrollo del cáncer, pero no necesariamente.

Desde mi punto de vista hubo demasiada precipitación al dar el nombre de oncogenes, ¡tanta avidez había de encontrar “el gen del cáncer”! pero ya está puesto el nombre para confusión de estudiantes y periodistas. Ni los oncogenes ni los genes supresores de tumores son responsables del cáncer, pues también alguno de ellos está alterados en los tumores benignos. Su alteración es uno de los muchos pasos que tienen que darse para que se produzca el cáncer, pero no tienen una responsabilidad especial, superior a otros.

Una célula cancerosa necesita muchos genes alterados, como luego veremos. Es una cifra desconocida, pero muy grande que podemos estimar en no menos de 100, y probablemente muchos más. Por otra parte no puede decirse que haya genes del cáncer, ni ninguna instrucción programada en el genoma para provocar el cáncer.

Aneuploidía.—Una de las características más especiales de las células cancerosas es la aneuploidía. Se trata de un fenómeno que se produce como consecuencia de una división celular (mitosis) anómala, en la cual el material genético que se ha replicado para formar dos juegos idénticos, para distribuirlo entre las dos células hijas, no se reparte por igual, sino que una de ellas queda con uno, dos o más cromosomas de más (o con fragmentos adicionales de cromosomas) y otra con la consiguiente parte de menos. Normalmente ésta última muere porque es inviable al faltarle cierta información imprescindible, pero la que lleva una sobrecarga de cromosomas puede sobrevivir aunque tenga descompensado su genoma

La aneuploidía de las células cancerosas fue descubierta por Hanseman en 1890, es decir hace ya más de un siglo y una década, y él propuso que ésa era la causa del cáncer. Esa hipótesis no tuvo mucho eco, lo cual es explicable, porque en aquella época se descubrieron muchas características específicas de las células cancerosas, y prácticamente cada caracte-

rística nueva venía inevitablemente acompañada de la teoría correspondiente, atribuyendo la causa del cáncer a muchos rasgos diferentes, pero ninguna era capaz de relacionar la anomalía con el comportamiento canceroso.

El punto de vista de Hansemann fue, sin embargo, seguido por varios investigadores, y se hizo muy popular en la primera mitad del siglo XX, al confirmarse que la aneuploidía era una característica común a todos los tipos de cáncer. Sin embargo en los años 60 esta hipótesis empezó a decaer por dos motivos: por una parte se empezó a poner de moda la hipótesis de la mutación, (o de las mutaciones); la célula cancerosa se empezó a considerar como una célula que tenía una serie de alteraciones puntuales en unos pocos puntos críticos de su genoma, cuya alteración era responsable del cambio de comportamiento. No había entonces muchos datos que avalasen este punto de vista, pero por decirlo así, con el nacimiento de la llamada biología molecular, los genes se habían puesto de moda y habían desplazado a los cromosomas. Esta es una frase estúpida; es como si dijésemos que están de moda los capítulos, no los libros, o los vagones, no los trenes. Por desgracia la ciencia, como muchos otros aspectos de la conducta humana, pasa muchas veces por episodios ridículos.

Los datos son terminantes en este sentido: prácticamente el cien por cien de las células cancerosas a las que se les ha analizado el cariotipo han resultado ser aneuploides, con uno o varios cromosomas enteros o fragmentos de más [35]. Sin embargo, su problema, como el de muchas otras características, era que no parecía haber forma de relacionarla con las características del cáncer. Hoy sabemos, como ha aclarado Duesberg [35] que el genoma descompensado que produce la aneuploidía confieren a las células una inestabilidad genética muy grande, lo cual puede favorecer muchas otras alteraciones.

B. Características difíciles de comprender

Respiración.—La respiración celular es un proceso encaminado totalmente a la obtención de energía. La dependencia de muchas células del hombre al oxígeno es tan alta que el oxígeno es el único producto que no podemos dejar de tomar continuamente. Todas las células de un organismo multicelular necesitan el oxígeno para obtener energía, aunque hay diferencias importantes entre los requerimientos de unas y otras. Si a alguien se le impide respirar muere instantáneamente, porque el corazón necesita un aporte continuo de oxígeno para obtener la energía necesaria para bombear continuamente la sangre. Cortar el suministro de oxígeno al corazón es como taponar la entrada de aire de un motor de explosión: se ahoga y se para inmediatamente.

Las células cancerosas también necesitan oxígeno para obtener energía. En la primera mitad del siglo XX el bioquímico alemán Otto Warburg, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1931, dedicó mucho esfuerzo al estudio de la respiración celular, mediante unas técnicas diseñadas por él mismo, que se han estado usando desde entonces hasta hace pocos años. Y como es lógico, dada su inquietud por el metabolismo de la célula cancerosa, Warburg estudió también la actividad respiratoria de células cancerosas de orígenes muy diversos. Sus experimentos mostraron que esas células parecían tener un defecto en esa actividad, pues respiraban poco; su consumo de oxígeno era muy deficiente, para sus necesidades energéticas [36].

Glicolisis.—Las células cancerosas tienen una actividad enorme de la glicolisis anaerobia, con la consiguiente producción masiva de ácido láctico; en principio podría pensarse que eso es porque como la irrigación del tumor no suele ser muy buena, las células cancerosas por lo general son hipóxicas crónicas, y por eso la actividad de la glicolisis habría tenido que aumentar mucho... pero no es así. En realidad, como ya hemos visto, la célula cancerosa desperdicia oxígeno ya que el aumento de actividad glicolítica es muchísimo mayor del que se requeriría para cubrir el gasto energético con ese déficit de oxígeno.

Efecto Crabtree.—La privación de oxígeno a las levaduras y a otras muchas células produce un fuerte cambio en su regulación metabólica pasando a consumir glucosa a gran

velocidad. Este fenómeno, conocido como *efecto Pasteur*, es muy lógico. Su mecanismo se desconoce, como se desconocen la mayor parte de los mecanismos reguladores del metabolismo que producen altas activaciones o inhibiciones de rutas metabólicas, pero es lógico que al privarle a una célula de oxígeno, y con ello, bloquearle la principal vía productora de energía, tenga que recurrir a otra que por dar menos rendimiento debe activarse en gran escala. El *efecto Crabtree* es otra cosa muy diferente: la adición de cantidades altas de glucosa al medio de cultivo de las células cancerosas produce una inhibición de la respiración; esto no es lógico porque la glucosa no es un sustrato obligatorio de la glicolisis anaeróbica. Se puede metabolizar perfectamente por la vía aeróbica produciendo mucha más energía. Otra vez la célula cancerosa presenta una característica metabólica más propia de una célula loca que de una célula sensata.

Glutamina.—La célula cancerosa es un enorme consumidor del aminoácido glutamina, mucho más que cualquier célula normal [37]. En principio puede pensarse que esto tiene su lógica, ya que la glutamina se utiliza como materia prima para fabricar las bases de los ácidos nucleicos, y dado que la célula cancerosa gasta muchos ácidos nucleicos, por su velocidad de reproducción, es lógico esperar que consuma mucha. Pero ese razonamiento falla. En primer lugar, la glutamina funciona en esa síntesis simplemente como un transportador del grupo amino, no con su esqueleto carbonado; además y más grave, la célula cancerosa tampoco usa la mayor parte del nitrógeno que transporta la glutamina: la hidroliza para dar ácido glutámico y amoniaco; descarta el amonio (lo máspreciado) y consume el glutámico como si fuese glucosa que es mucho más barata, pues además ello obliga a desperdiciar más nitrógeno.

Vía de las pentosas.—Ciertas células cancerosas exhiben una actividad enorme de la vía de las pentosas-fosfato, vía que allí no funciona como un ciclo, sino como dos ramas alternativas (una oxidativas y otra no-oxidativa) para producir ribosa; en principio esto podría comprenderse dado que la célula cancerosa, por su velocidad de división tiene que soportar un gasto muy grande de ribosa. Pero otra vez los cálculos fallan. Como en el caso de la glutamina, las necesidades de ribosa de estas células no justifica en absoluto la actividad desmesurada de esta vía, y la mejor prueba de ello es que a otros tipos de cáncer que crecen a la misma velocidad, o incluso más deprisa no les pasa eso.

Vitaminas.—Se han descrito deficiencias importantes en vitamina C y en tiamina (vitamina B₁). La vitamina C actúa en el metabolismo normal como un agente antioxidante muy general. Su carencia en el cáncer es comprensible pues el escaso uso que suele hacer la célula cancerosa del oxígeno puede producir acciones indeseables de ese gas con el consiguiente gasto extra de vitamina C. La tiamina se usa en el metabolismo, entre otras funciones, como cofactor de la enzima transcetolasa que interviene en la vía de las pentosas-fosfato. Por esta razón se ha tratado de relacionar esa deficiencia con el consumo excesivo de tiamina en esa ruta. Pero los cálculos demuestran que no es ése el caso. Las necesidades de tiamina que tienen estos pacientes para recuperar los valores normales son mucho mayores que lo que podría gastarse en ese metabolismo; además esos pacientes excretan cantidades muy grandes de tiamina. ¿Cómo puede haber una carencia nutritiva cuando se eliminan cantidades muy grandes del producto necesario? Si es esa eliminación la causa de la carencia, ¿cuál es el motivo de esa eliminación? Las células cancerosas son carentes en tiamina, pero el riñón se comporta como si sobrase ese producto. Esta falta de lógica no se da en absoluto en el comportamiento de las células normales.

* * *

Considerando lo que es el cáncer, desde el punto de vista de sus células invasivas y destructivas, se distinguen enseguida dos grupos de alteraciones, como queda reflejado en esta relación: las primeras son muy lógicas, pues están en concordancia con el desarrollo del cáncer, incluso parece que son propiedades sin las cuales el cáncer no podría existir, mien-

tras que las segundas parecen totalmente absurdas. Esto ha provocado un fenómeno un tanto especial en esta investigación. Cada vez que se descubría un dato nuevo se buscaba una explicación lógica que lo justificase; si no se encontraba, ese dato se hacía cada vez más incómodo y se pasaba al grupo 2 para olvidarlo. Así, la construcción de las teorías del cáncer ha ido seleccionando datos para quedarse sólo con los que encajaban en un planteamiento comprensible. En el momento actual podemos ver varias teorías sobre el cáncer y prácticamente en ellas sólo están los datos del primer grupo (y con frecuencia no todos); los del grupo 2 ni siquiera se mencionan.

Pero una teoría científica debe ser un planteamiento formal capaz de explicar **todos** los hechos, todas las observaciones empíricas. Una teoría que explique muchas cosas, o casi todas podría ser un buen comienzo, pero más como un estímulo para pensar que como un edificio empezado a construir, y si no es posible encajar en ella algún dato, por muy irrelevante que parezca, entonces hay que aceptar que no es una buena teoría y debe ser descartada. La teoría no puede construirse seleccionando los datos que nos convengan para nuestro planteamiento.

La diferencia básica entre la carpintería y la ciencia es que si un carpintero tiene que hacer un entramado de madera que va a soportar una estructura, y uno de los ensamblajes queda algo defectuoso no tiene mucha importancia porque al asentarse todo el conjunto se producirá una presión extra sobre ese punto hasta apretarlo igual que los demás. Es decir, los demás ensamblajes más ajustados trabajarán para ése y al repartirse el peso lo dejarán tan firme como todos. Pero en la ciencia no es así. Si una de sus partes tiene un fallo todo el razonamiento completo se viene abajo.

Además una teoría científica debe ser capaz de explicar todos los hechos dentro del mismo razonamiento; no debe dividirse en teorías alternativas, porque acabaríamos construyendo una teoría distinta para explicar cada resultado, y eso obviamente no tiene ninguna utilidad. Pero todo esto no es suficiente. Si la teoría es buena debe ser capaz de explicar incluso los resultados que aún no se hayan obtenido. Es decir, lo que en definitiva avala la calidad de una buena teoría científica es su capacidad de hacer predicciones.

Teorías inconsistentes sobre la formación del cáncer

Hace aproximadamente 20 años, tras el descubrimiento de los oncogenes, con el desarrollo de las técnicas de la biología molecular de los genes, empezaron a obtenerse datos muy detallados sobre la biología molecular del cáncer. A partir de entonces se trató de reconstruir una colección de hechos cuyo acontecer secuencial produciría supuestamente el desarrollo del cáncer. Hoy podemos leer muchos libros y artículos [33, 38, 39] donde sus autores aseguran que la cantidad de datos conocidos en los últimos 20 años ha hecho que prácticamente ya se conozca todo sobre el cáncer.

Todos ellos presentan una descripción totalmente pormenorizada de los acontecimientos que ocurren durante la transformación de las células, y sobre las características moleculares (sólo las del grupo 1) de las células cancerosas. Por ejemplo, tenemos la siguiente secuencia, tomada de un artículo de Cavenee y White publicado en la revista *Investigación y Ciencia* en 1995 [38] donde explica la formación de un tumor maligno en cuatro pasos. (cuatro mutaciones, según dice textualmente) con arreglo al siguiente esquema: (1) Después de una primera mutación, la célula parece normal, pero está dispuesta a proliferar excesivamente. (2) La célula, aunque es normal (?), comienza a proliferar en exceso. (3) La célula prolifera más rápidamente, sufre cambios estructurales (no especifica cuáles, ni cómo una única mutación puede producir todos esos cambios). (4) Cuarta mutación, que la convierte ya en célula maligna. Hay otra versión, casi igual, en 5 pasos, descrita por Weinberg también publicada en *Investigación y Ciencia*, en 1996 [39], que no merece la pena detallar.

Todo esto es muy pueril, y recuerda la caricatura que comentábamos antes sobre cómo transformar un antílope en león en cuatro pasos. Cómo alguien puede suponer que una

mutación (que es simplemente el cambio de una letra en un mensaje de miles de ellas) pueda cambiar tan alegremente esos paquetes tan grandes de información? ¿Eso es como si dijésemos que es posible transformar *el Quijote* en *La venganza de Don Mendo* cambiando cuatro letras. ¿Cómo pueden todos estos especialistas en la biología molecular del cáncer tener un desconocimiento tan grande de la biología más elemental? ¡El aislamiento de los especialistas es un problema de la ciencia actual tan grave que ya se ha hecho ridículo!

Hanahan y Weinberg cuatro años después [40] dicen que hay que reconocer al menos 7 transformaciones para que una célula normal se convierta en cancerosa (en realidad ellos señalan sólo 6, pero yo he dividido en dos la última, porque incluye dos cosas diferentes:

1. Proliferación en ausencia de señales mitogénicas
2. Independizarse de las señales inhibitoras del crecimiento
3. Evitar la muerte programada (apoptosis)
4. Reproducirse sin limitación
5. Generar angiogénesis
6. Agredir los tejidos
7. Capacidad de producir metástasis.

Esta sucesión de hechos es más extensa que las anteriores, pero eso no la hace mucho más realista. Faltan muchas características muy generalizadas en las células cancerosas, como la pérdida de la sujeción a otras células por pérdida o modificación estructural de glicoproteínas de membrana, la pérdida de especialización (diferenciación), la independización del sistema central de control metabólico, las aberraciones metabólicas y muchas otras diferencias en la estructura y funcionamiento del metabolismo, etc, que aunque estos autores no comprendan su necesidad para el proceso de formación cancerosa (incluso aunque no la tuvieran), están ahí, ocurren siempre (aunque no sean siempre las mismas) y deben ser explicados. Ese relato no es una narración de lo que ocurre, sino quizá lo mínimo que entienden los autores que debería ocurrir (es decir, es una lista hipotética, pero no es un modelo útil como hipótesis de trabajo).

Pero todo eso sigue siendo pueril; ni en siete pasos ni en veinte, ni siquiera en cien pasos (con cien mutaciones) conseguiríamos conseguiremos transformar un antilope en un león, ni una célula normal en cancerosa.

Por otra parte, la descripción pormenorizada de los hechos apenas aclara nada, porque todo resulta bastante obvio. Hay muchos detalles interesantes, pero muy poco que aclare lo que vamos buscando. Por ejemplo, los genes encargados de regular la división celular (los llamados *protooncogenes*) sufren una mutación que descontrola su función convirtiéndolos en oncogenes; o se alteran los llamados *genes supresores de tumores*, que como aquellos, son genes normales, imprescindibles para el funcionamiento normal de la célula, pero no por que su función sea evitar el cáncer como quiere indicar su nombre, sino como parte del sistema de control normal de la multiplicación celular. Como consecuencia de la alteración de unos u otros, o de ambos, unos positivamente, otros negativamente, la célula se divide incontroladamente perdiendo el organismo su gobierno. Esto es obvio, pues si no fuese así no existiría el crecimiento descontrolado, pero no explica el cáncer.

Pero estas teorías, aunque aceptadas por muchos, son inconsistentes. Incluso aunque sólo fuese la ridícula cantidad de seis o siete mutaciones las necesarias para que se produjese el cáncer, producirse secuencialmente todas ellas en la misma célula, o en su línea de descendencia es un fenómeno tan improbable que no puede aceptarse. Veamos algunos cálculos.

Se ha calculado que la probabilidad de que una célula somática sufra tres mutaciones a lo largo de su vida es de una por cada 100 personas vivas; el mismo cálculo nos dice que si se necesitan 5 mutaciones la probabilidad es de una por 2.000; para 10 mutaciones, una por cada 10 millones; si fuesen 13 tendríamos 10 casos en toda la población mundial; si fuesen 14 habría 2 casos en toda la Tierra; si fuesen 15 necesitaríamos una población del

doble que la que hay en la Tierra para que hubiese un caso; y finalmente, si se necesitasen 100 mutaciones (y con eso nos acercamos ya un poco más a la realidad) necesitaríamos una población del orden de 10^{66} personas, es decir, algo así como una o varias galaxias con todos sus planetas habitados, para tener un caso. Es evidente que esto es imposible. Por ese procedimiento el cáncer sería una enfermedad absolutamente desconocida. Sin embargo el cáncer es una enfermedad muy frecuente, por desgracia.

Parece que los autores de esos modelos de cáncer basados en una sucesión de mutaciones tienen una ligera idea de estos cálculos cuando dicen, por ejemplo [38]: “Quedan cuestiones pendientes. ¿Cómo pueden acumularse cinco o más mutaciones en las células? La probabilidad de que una célula que porta una mutación permanente en un gen relacionado con el cáncer adquiera otra mutación en otro gen también relacionado con el mismo proceso es muy pequeña”. No son necesarios más comentarios. Ya he presentado unos cálculos orientativos.

Entonces, para poder comprender que se produzca un hecho tan improbable hay dos soluciones: la primera es reducir el número de pasos, lo cual cada vez nos lleva a un modelo más irreal (¡transformar un antílope en un león en dos o tres pasos!).

La otra solución que proponen es que el cáncer sea algo así como una enfermedad programada que está dormida en nuestro genoma pero que puede desencadenarse por un ligero toque en un gen cuya alteración desencadenaría automáticamente todo lo demás. Esto sería realmente terrorífico, pero no hay nada de eso, y la prueba es que cada cáncer sigue una sucesión de eventos particular. No hay un esquema fijo para el desarrollo del cáncer. En el organismo humano se han reconocido 100 tipos diferentes. ¿Habría entonces que admitir que hay 100 programaciones distintas (no ya 100 “genes del cáncer”, sino 100 protocolos de desarrollo) programados en nuestro genoma?

De todas formas el problema es muchísimo más complicado. Seis o siete mutaciones no son nada. Ni siquiera 100. Esos modelos de secuencias transformantes en media docena de pasos son totalmente irreales. En las células cancerosas del cáncer de colon se han encontrado hasta 4,969 genes expresados por encima de lo que hay en las células normales (es decir, cerca de 5.000 diferencias en la actividad de sus genes, no seis o siete!) [35]. En otros tipos de cánceres se han encontrado millones de mutaciones [41]. Estos datos son mucho más realistas para lo que tiene que ser el tipo de transformación que estamos considerando.

Podríamos admitir, sin embargo, la secuencia de pasos citada arriba [40] como una relación de datos empíricos de acontecimientos que ocurren, aunque no sepamos cómo, y aunque eso sea sólo una pequeña parte de todo lo que ocurre; al fin y al cabo se han identificado los genes correspondientes a cada una de esas etapas. De todas formas esa no es una lista muy informativa. Todos esos relatos son puramente descriptivos. Parecen la crónica de un observador poco experto que sólo puede limitarse a contar lo que ve—con todo lujo de detalles—pero sin entenderlo mucho. Eso nos deja un poco atascados, de manera que lo mejor será empezar el razonamiento desde otro punto de vista. Si consideramos el cáncer desde el punto de vista del organismo, entonces es una enfermedad, pero si lo consideramos ahora desde el punto de vista de las células cancerosas, no es eso, no es una lesión, sino una aventura de independencia, con guerra civil (agresión interna) incluida. Vamos ahora a analizar por qué se produce este fenómeno—que causas lo motivan—qué tiene que ocurrir para que tenga éxito, y cuál sería la forma más eficaz de llevarlo a cabo. Si conseguimos responder a estas preguntas habremos dado un gran avance en su comprensión, y quizá eso nos proporcione nuevas ideas para combatirlo.

¿Por qué se produce el cáncer? — Termodinámica - Entropía

Esta puede parecer una pregunta filosófica, pero es muy importante contestarla científicamente, porque la contestación marcará la línea principal de entendimiento. A estas alturas, con la información contenida en la primera parte de esta lección tenemos suficientes datos

para contestarla. El cáncer no es una enfermedad programada (lo cual sería una contestación fácil pero sin sentido).

Desde el punto de vista de la termodinámica, la tendencia normal de cualquier célula es hacerse cancerosa, como la tendencia normal de cualquier piedra que esté en lo alto de un monte es rodar por la ladera hacia el valle. Si las piedras no lo hacen es porque algo las retiene, pero si se les quitan los impedimentos físicos que las mantienen sujetas rodarán sin remedio ladera abajo. Por esa razón, un problema que hubo que solucionar en la evolución para construir los organismos multicelulares fue desarrollar un sistema de control (aparte del sistema de coordinación de funciones) para bloquear cualquier intento por parte de sus células de independizarse, es decir, de hacerse cancerosas.

Como ya hemos visto, el segundo principio de la Termodinámica puede considerarse como una ley física absolutamente general que fuerza a todas las estructuras dinámicas a salirse del orden establecido. Así las células de un organismo multicelular siempre estarán procurando formar brotes de rebeldía. Esto es en cierto sentido espeluznante y a cualquiera puede parecerle antinatural que las células de un organismo multicelular estén continuamente intentando la aventura de la rebelión, y la independencia, y que si no lo hacen es porque hay un sistema creado con la misión específica de controlar y detener esos brotes, pero así es la vida, por mandato de la física.

Las células de un organismo multicelular intentan en cierto sentido comportarse como si fuesen seres vivos independientes, o al menos tienen esa tendencia subyacente porque la termodinámica determina la tendencia a la dispersión, a la diversificación, a la independencia, a la desorganización y a complicarlo todo. El problema es si serán capaces de conseguir este propósito. No es nada fácil, pues en todos los organismos multicelulares cuentan con un sistema de coordinación orgánica que envía órdenes superiores determinando el comportamiento de cada célula, y un sistema de salvaguarda que es el sistema inmunitario, cuya función es tanto combatir las agresiones externas, tales como infecciones bacterianas y víricas, como combatir las agresiones internas, debidas a células rebeldes que se hayan independizado del control hormonal y nervioso.

Este fenómeno estaría ocurriendo espontáneamente todos los días, sencillamente porque cuenta con el apoyo de la termodinámica, que como ya sabemos, es la principal ley de la evolución. El origen de la vida no tuvo ese apoyo, y por eso tardó tanto tiempo en encontrar las condiciones propicias para que la Naturaleza aceptase el descenso brusco de entropía. Pero ahora las cosas son distintas. La célula que trata de convertirse en cancerosa tiene la termodinámica a su favor. El cáncer genera entropía porque desorganiza el sistema, dispersa las células, etc. De manera que en realidad el cáncer es un objetivo termodinámico al cual tienden todas las células de los organismos multicelulares (el cáncer de organismos unicelulares no tiene sentido, porque ya son independientes), y que consiguen o no, según las posibilidades o las dificultades que se encuentren en el camino, la oportunidad, los recursos que tengan, la forma de aprovecharlos, etc. Lo que tenemos ahora que estudiar es por qué no se produce más, qué lo detiene, y cómo consigue evadir los mecanismos de control.

El cáncer se producirá espontáneamente siempre que lo permitan las posibilidades físicas, y la química de la célula disponga de los recursos necesarios para ello. Por eso, para mantener todas las células de un organismo controladas hay que gastar mucha energía. Potencialmente cualquier célula del cuerpo tiene material y suficiente acervo genético para emprender esa aventura; el problema es que mucho de ese material no está disponible porque la célula está obligada a cumplir órdenes.

¿Qué tendría que hacer una célula para convertirse en cancerosa?

¿Qué pasos tendría que dar una célula para hacerse cancerosa, y qué obstáculos tendría que salvar? Los mecanismos de seguridad que tiene el organismo multicelular para evitar que ocurra este fenómeno son básicamente tres: el control central de funciones, el dispo-

tivo de muerte celular programada que se pone en marcha al independizarse las células de las señales de control, y el sistema inmune que mata a las células rebeldes. Por tanto, aparte de los objetivos específicos de invasividad y agresividad, el desarrollo del cáncer obligará a salvar estas barreras.

Hagamos una relación lo más realista posible, es decir, teniendo en cuenta todos los mecanismos y estructuras celulares que conocemos. Lo mínimo que tendría que hacer una célula para conseguir este objetivo sería:

1. Desconectar cualquier mecanismo de muerte programada (apoptosis) que pueda ponerse en marcha al desobedecer las órdenes del control central, lo cual según los datos que se van obteniendo parece ser una característica general de todas nuestras células.
2. Independizarse de esas órdenes de control central.
3. Adaptar su metabolismo para transformar la industria química de paz en una industria química de guerra: Hacerse agresiva.
4. Invadir. Independizarse de los mecanismos que la tienen sujeta físicamente en su espacio.

Observemos que la característica más llamativa del cáncer (crecimiento rápido por reproducción celular acelerada) no está en esta lista, pero sí están las propiedades que lo distinguen de un tumor benigno: invasividad y agresividad. Luego veremos que en realidad el crecimiento rápido es una propiedad que tiene que darse pero no porque sea un objetivo, sino por que es un medio obligatorio para que se den las demás. Al conseguirla, el cáncer se hará más grave pues es como sufrir un ataque interno por parte de un ejército muy numeroso que crece sin parar.

Éste sería, en cualquier caso, el plan estratégico que habría que hacer para alcanzar ese objetivo. Como siempre, la termodinámica predice lo que ocurriría si hubiese mecanismos que lo hiciesen posible. Un examen a primera vista de esa breve relación nos dice enseguida que tendría que ser extremadamente difícil conseguir ese objetivo, pues cada una de estas partes significa neutralizar una complicada serie de dispositivos de control, o hacer una transformación profunda de sistemas que tienen un objetivo muy establecido, de manera que llevar a cabo ese plan puede exigir al menos más de cien alteraciones de conducta, no las cuatro, cinco, o siete que reconocen algunos autores en sus modelos.

Si ahora vamos a la realidad, y observamos lo que ocurre cuando se produce el cáncer vemos que, si bien ocurren todos esos acontecimientos, el proceso de transformación no sigue un patrón fijo, sino que es específico y propio en cada caso, y además, como ya hemos señalado, siempre ocurren muchas otras—aunque no siempre las mismas—que no parecen tener relación alguna con el proceso. Probablemente no haya dos casos que coincidan con exactitud. Sin embargo, a grandes rasgos, como los recursos materiales para conseguir el objetivo no son infinitos, no hay muchas alternativas diferentes y necesariamente tienen que repetirse las vías que conducen al cáncer. Todo eso—y sobre todo los datos incómodos del grupo 2—contienen pistas abundantes para saber lo que está pasando.

¿Cómo puede hacerse la transformación? — Selección natural

Hemos presentado un resumen de lo que habría que hacer para conseguir que un grupo de células pertenecientes a la disciplina de un organismo multicelular se independicen cumpliendo el mandato de la termodinámica. La cuestión ahora se reduce a conseguir una estirpe celular capaz de independizarse del control central de funciones, capaz de superar el control de orden público del sistema inmune, y capaz, al mismo tiempo de abrirse camino entre toda la organización del organismo vivo, a base de matar a todo lo que le estorbe para conseguir su propósito.

Los sencillos cálculos que hemos presentado demuestran que tal empresa es sumamente difícil. Si hubiese que depender del azar para que se produjese tal acontecimiento el cáncer sería una enfermedad desconocida, lo mismo que tampoco se habría originado la vida ni su

evolución posterior. Sin embargo, la Naturaleza dispone de un mecanismo que hace posible conseguir con relativa facilidad una empresa aparentemente tan improbable. Se trata como ya sabemos de la selección natural darwiniana. Sin ese mecanismo, el cáncer es de todo punto imposible. La célula que se va a hacer cancerosa se limita a seguir la tendencia que le marca la termodinámica y va a usar el mecanismo de selección natural para perpetrar su acción. La célula cancerosa es, como el linfocito B, el león de la sabana, o el ojo del calamar, un producto de la selección natural. Esta idea fue ya expresada por John Cairns hace 26 años [42] pero no parece haber tenido mucha repercusión. Después insistiré un poco más en la incomunicación de la ciencia.

Como he comentado antes, muchos investigadores se han empeñado en buscar una sucesión de eventos del desarrollo del cáncer que sea general para todos. Ese empeño no puede nunca dar resultado, porque es como si quisiéramos dar la sucesión fija de hechos que tienen que ocurrir para que se produzca una especie nueva en una selva. El cáncer no es, pues, un proceso cuyo desarrollo esté determinado y tenga que seguir siempre el mismo camino. Cada vez que se produce un cáncer es como si se produjese la aparición de una o varias especies nuevas en una selva. Es imprevisible qué tipo de especies nuevas pueden aparecer, pero cuando aparezca una se reconocerá el fenómeno inmediatamente, y su único objetivo será maximizar su descendencia a costa de todo lo demás. Si el resto de la selva puede contenerla, se adaptarán todas conviviendo en armonía; si no es así, esa nueva especie se extinguirá o aniquilará la selva que la produjo.

La necesidad de acudir al mecanismo de selección natural obliga a añadir dos hechos a la lista de pasos necesarios para la transformación cancerosa que acabamos de hacer. Lo más característico del cáncer no es su reproducción rápida, sino las dos propiedades de invasividad y malignidad, pero para conseguir estas propiedades por selección natural se necesita un número grande de generaciones, y una tasa de alteraciones genéticas durante las mismas, pues de otra forma no se produce una muestra lo suficientemente amplia para que haya dónde seleccionar. Dado que nos encontramos en un organismo multicelular, cuya vida es relativamente corta, hay muy poco tiempo disponible para conseguir una evolución significativa, de manera que lo primero que hay que hacer es acelerar el proceso, para lo cual se puede actuar a dos niveles: acortar el tiempo de generación, y aumentar la frecuencia de mutaciones. Esto no es fácil, pues la velocidad de división celular de las células está muy controlada, y también existen varios mecanismos para evitar errores en la descendencia.

En suma: si tuviésemos que diseñar un plan estratégico para producir un cáncer, basándonos en los datos conocidos sobre la estructura molecular y las funciones de la célula, los mecanismos de control del organismo multicelular, y las condiciones del teorema de la selección natural darwiniana, la secuencia de hechos que propondríamos sería ésta:

1. Aneuploidía.—Primero una serie de células se hacen aneuploides. Este paso es decisivo. No es que sea estrictamente obligatorio, pero si se consigue todo puede ser mucho más fácil, ya que la aneuploidía produce una altísima inestabilidad genética y con ello, la frecuencia de mutaciones puede ser mucho más alta [35]. La aneuploidía sería el mecanismo ideal para conseguir una selección natural rápida, aunque no el único. Por eso podemos comprender que la mayoría de los cánceres se hayan producido a partir de células aneuploides pero que esta característica no sea estrictamente obligatoria. Por otra parte, la aneuploidía también tiene inconvenientes. Puede producir muchas características aberrantes, dado que sus células tienen el genoma descompensado, de manera que por ejemplo, su metabolismo podría comportarse de una forma ilógica, trabajando al margen de muchas señales reguladoras; podría usar como combustibles materias primas de mucho valor, etc. De todas formas, estas aberraciones, a la célula cancerosa tienen que preocuparle poco porque al fin y al cabo vive en un sitio donde toda la comida es gratis.

2. Desconexión de la apoptosis.—A continuación esas células deben sufrir una serie de mutaciones para adquirir inmortalidad permanente. De otra forma su programa de suicidio se pondría en marcha a la menor señal de independencia.

3. Independización del mecanismo de control mitótico.—A continuación esas células deben sufrir una serie de mutaciones para adquirir la independencia reproductora: la capacidad para reproducirse al margen de las órdenes superiores.

4. Activación de mitosis rápida.—A continuación esas células deben sufrir una serie de mutaciones para adquirir una velocidad de reproducción muy superior a la normal. Como ya hemos dicho, la secuencia de hechos no tiene por qué seguirse en este orden, aunque éste sería el orden más favorable. Si no se ha dado la primera condición, si lo único que ha ocurrido es la activación de la capacidad mitótica, la desconexión del mecanismo de muerte programada, y la independencia del control central, lo que tenemos es simplemente un tumor benigno que es poco probable que prospere a maligno, aunque desde luego conviene extirparlo lo antes posible para no darle oportunidades. Si se trata de un tumor formado a partir de una aneuploidización, entonces la situación es más grave. el estado aneuploide es potencialmente muy mutagénico debido a la inestabilidad genética que produce, por lo que es mucho más probable que progrese hacia la malignización.

5. Activación del programa de mutación rápida.—Esta condición no es estrictamente imprescindible pero si se adquiere puede conseguirse la transformación en un tiempo récord, como acabamos de ver que ocurre con los linfocitos B. Dado que las instrucciones para este mecanismo existen en el genoma, se trata sólo de activarlo, lo cual puede ocurrir durante el proceso si se dan las mutaciones adecuadas. Este mecanismo, basado en roturas de DNA y reparaciones defectuosas, se ha comprobado que es activo en tumores de crecimiento muy rápido. La activación de este mecanismo exige, desde luego una activación muy grande de la actividad mitótica, a fin de que no se produzca la catástrofe de error y se colapse el desarrollo del tumor. Si se logra activar adecuadamente este mecanismo el cáncer resultante puede ser terriblemente maligno porque aparte de que puede desarrollarse muy deprisa, puede adquirir cantidad de propiedades agresivas e invasivas. Probablemente el tipo de células normales de las cuales proceden las cancerosas determine la mayor o menor facilidad para adquirir este mecanismo, y eso puede explicar por qué unos cánceres son mucho más malignos que otros, en relación con su origen.

Llegados a este punto, ya se puede disparar un mecanismo de selección natural rápida. Los siguientes pasos son las condiciones necesarias para adquirir definitivamente la condición de célula cancerosa.

6. Pérdida de la inhibición por contacto.—Y pérdida de la capacidad de comunicación con las células vecinas mediante desmosomas, a fin de tener libertad para crecer sin ligaduras e invadir otros territorios.

7. Activación del mecanismo de angiogénesis.—Para asegurar la irrigación del tumor.

8. Adquisición de la condición de agresividad.—A fin de abrirse camino en un mundo extremadamente organizado y disciplinado. Parece que la principal arma bioquímica que usan es un conjunto de proteasas diferentes, como ya he comentado, pero no la única; muchas células cancerosas son alcalinas, producen un ambiente alcalino a su alrededor, el cual es también muy agresivo.

9. Adquisición de la capacidad de liberarse e invadir (metástasis).—Esto garantizará el escape para hacer incursiones de exploración buscando nuevos sitios para asentar nuevas colonias, como siempre ha hecho el hombre buscando nuevos continentes, ocupando sitios cada vez más difíciles, y no parará en esa práctica aún después de llegar a Marte.

En el desarrollo normal del cáncer, las células empiezan a dividirse muy deprisa, y permanecen juntas al principio, formando un tumor, luego se hacen malignas (agresivas), y por último adquieren la propiedad de desplazarse produciendo metástasis en otras zonas, pero no todas las células del tumor primario sufren la misma suerte. En realidad, y con la teoría de la selección natural en la mano, cada paso nuevo en el progreso hacia la condición de célula maligna, cada paso, cada logro nuevo implica una selección, pero pueden originarse varias ramas. Igual que los pinzones de Darwin, pueden seleccionarse varias estirpes diferentes adaptadas para progresar en diferentes partes del cuerpo. Esta teoría explica igualmente por qué hay tanta diversidad dentro del mismo cáncer.

La transformación del metabolismo es posible, en principio, pues el metabolismo es una industria química muy potente, capaz de fabricar prácticamente cualquier cosa, y convenientemente arreglado puede convertirse en una fábrica de material bélico. Las células cancerosas segregan proteasas para romper los tejidos circundantes, matan las células que tienen al lado para abrirse camino, como un comando destructivo, y segregan sustancias alcalinas que sabotean el metabolismo de las células normales. Esa transformación tiene graves problemas; por eso la célula cancerosa tiene que sufrir un número de lesiones en su metabolismo de mantenimiento, pero también se han seleccionado las que pueden soportar esos problemas, y a cambio dispone de materiales fabricados por las células normales, destruyéndolas, o simplemente robándolos de las vías de suministro general.

En el camino hacia la condición de cancerosa, la evolución de las células tratará de aprovechar todos los medios que pueda tener a su disposición. Pero esto muchas veces puede ser casual, de manera que la secuencia de acontecimientos será irreplicable, como la historia de España, que comentábamos al principio.

Más reflexiones sobre la investigación científica

La mera descripción de un fenómeno, por mucho detalle que tenga no nos da inmediatamente la capacidad de comprenderlo. Muchos investigadores que se han dedicado a la biología molecular en los últimos años, deslumbrados por la potencialidad de las herramientas que se han encontrado en sus manos han vuelto a caer en el error de pensar que la ciencia es exclusivamente una acumulación de datos; y así han transformado la biología, una ciencia que se estaba formalizando, en un relato pormenorizado de hechos, pero sin preocuparse por explicarlos. Hay quien piensa que lo único importante es conocer los hechos, y que su explicación no añade nada más, pero así el conocimiento progresa poco; los que piensan así tendrían poco porvenir en el cuerpo de detectives, y algunos aspectos de la investigación científica no son muy diferentes. Y ahora debo llamar la atención sobre otro problema de la ciencia: la incomunicación entre científicos de distintas especialidades, y la necesidad de los enfoques multidisciplinares. Pero no me refiero sólo a la necesidad de comunicarse entre especialistas diferentes. Si cada uno no estudia también lo de los demás nunca podrán discutir entre ellos, y cada uno no podrá beneficiarse de los avances en el resto de los campos. Creo que la exposición que acabo de hacer de este tema demuestra esa necesidad. Y creo también que gran parte del retraso que hemos sufrido todos en la investigación en este campo se ha debido a este problema.

La investigación depende por igual del genio del investigador, como de los medios que tenga disponibles para llevarla a cabo. La auténtica investigación, la investigación creativa, es una labor artística, y como tal, una tarea personal, de manera que al menos en sus comienzos, cuando se descubre una cosa, su primer desarrollo para convertir una idea, o un descubrimiento incipiente, en algo tangible sólo puede hacerlo quien lo ha descubierto, porque es el único que se lo cree. Y cuanto más nuevo e inesperado es el descubrimiento más sólo está su descubridor y más apoyo necesita para que la idea no se destruya en la selva voraz de los incrédulos que por desgracia lo dominan todo.

Pero al mismo tiempo, la investigación es una labor que necesita medios, y éstos hoy día sólo necesitan una condición para conseguirse: que los gobernantes que tienen a su cargo el destino y el uso de los recursos para la investigación la apoyen en lo que se merece. Muy

al contrario, padecemos una incomprensión absoluta de nuestros gobernantes, los cuales da la impresión de que cuando destinan el dinero a la investigación científica lo hacen como si se tratase de pagar un impuesto revolucionario, sin ninguna convicción de que eso sea una inversión creativa que pueda contribuir al desarrollo, y en todo caso destinándolo a lo que ellos creen que puede ser rentable durante su corto mandato, no a lo que la ciencia necesita; además estamos asistiendo a un fenómeno muy triste. En la mente de los gobernantes que tienen a su cargo esta responsabilidad se sustituye la investigación científica por el desarrollo industrial y tecnológico, lo cual es sin duda muy necesario, pero no por atenderlo debe descuidarse la atención a la investigación científica. Los proyectos de investigación para desarrollar los nuevos descubrimientos se subvencionan de mala gana, porque nunca se ajustan a los planes prioritarios, los cuales están pensados para subvencionar la investigación de la ciencia que ya se ha descubierto. ¿Hasta qué extremos de ridículo puede llevarnos esta conducta? Los científicos estamos cansados de decir esto; al final nos cansaremos de hacer ciencia y dejaremos de molestar a los políticos... pero nuestro sitio lo ocuparán otros más conformistas, porque la ley del oportunismo también es inexorable. Por eso, cuando se descubre algo en Estados Unidos, la Ciencia ha tenido suerte. Al contrario, cuando se descubre algo en España, la Ciencia ha tenido mala suerte, porque pueden pasar muchos años hasta que se complete ese descubrimiento, y se ponga en práctica la investigación que debe seguirle, si no se pierde por el camino cuando el investigador se cansa de luchar inútilmente contra todas estas barreras de dificultades que se añaden absurdamente a las propias de su investigación, las cuales son las únicas que deberían preocuparle

En el caso que nos trae hoy aquí, ahora vemos una vez más que todos los conocimientos acumulados sobre la evolución biológica y sobre la selección natural, lo que parecía un capricho investigador de algunos biólogos, lo que tuvimos que investigar en su mayor parte a escondidas, porque nunca ha figurado como área prioritaria, y muchas veces tuvimos que disfrazarla con otros títulos y otros objetivos más atractivos para quienes tenían en sus manos el gobierno de la ciencia, es decir, el dinero que la hacía posible, ha sido lo único capaz de explicarnos qué es el cáncer y podrá—como ahora veremos—abrirnos nuevos caminos para combatirlo. Ahora vemos que la investigación sobre la evolución biológica y sobre la selección natural era absolutamente necesaria. Quizá este ejemplo que no hace sino añadirse a muchos otros que he comentado en otras ocasiones, sirva para que los gobernantes que tienen a su cargo distribuir los recursos de la investigación reconozcan de una vez por todas que no se pueden poner barreras a la ciencia. ¿Podremos algún día legalizar nuestra tarea como investigadores en este campo?

¿Cómo puede evitarse y curarse el cáncer?

Supongo que al fin hemos llegado a la pregunta más esperada. Tendremos algún día los medios para combatir el cáncer? Pero ahora en concreto: al hilo de esta lección: ¿Cómo puede toda esta información contribuir a este propósito?

Lo primero que debo decir es que aquí no podemos descartar nada. Cuando estamos ante una enfermedad tan grave debemos intentarlo todo; quiero decir que cualquier terapia nueva que pueda descubrirse no debe invalidar las anteriores, al menos mientras no dispongamos de una que sea totalmente efectiva, aunque haya de ser distinta para cada caso.

Veamos primero cómo prevenir esta enfermedad, pues como se dice, es mucho más fácil evitar un incendio en el monte que apagarlo. Puesto que el cáncer es una enfermedad debida al estrés celular, la primera medida es no someter nuestras células (voluntaria o involuntariamente) a la acción de agentes que lo provoquen, y que se haya comprobado científicamente que producen cáncer; el principal de ellos es el tabaco; después está la acción directa del sol sobre la piel, y agentes químicos como el benceno, el hollín, etc. Está demostrado que la mayoría de los productos químicos considerados cancerígenos son mucho más activos como promotores de aneuploidía que como mutágenos.

En segundo lugar, dado que el principal mecanismo que dispara el proceso: si no en todos, en un porcentaje elevadísimo de casos, son las mitosis anormales que producen aneuploidía, y sin las cuales el cáncer es prácticamente imposible, la segunda medida de prevención debe estar encaminada a evitar que eso ocurra, y para ello se puede actuar a través de la dieta. Los componentes más necesarios que deben estar continuamente en la dieta son las vitaminas. Se necesita una concentración elevada de ellas para que toda la maquinaria química de la célula funcione bien. En general, cualquier defecto de funcionamiento de la maquinaria celular puede asociarse con estados carenciales más o menos graves. Suele decirse que un determinado tipo de alimentación de ciertos países desarrollados promueve el cáncer; pero eso no es porque esos alimentos sean cancerígenos sino por la escasez de vitaminas en ese tipo de alimentación. Los estados carenciales producen graves estrés metabólicos en las células. Igual que ciertos hábitos y carencias le sitúan a uno en un grupo de altísimo riesgo, una dieta abundante en vitaminas le sitúa a uno en un grupo de bajísimo riesgo. Y eso no solamente evitará la formación de mitosis anormales, sino que también fortalecerá los mecanismos naturales de defensa.

Una vez que el cáncer se ha declarado, combatirlo es mucho más difícil; es un problema similar a la extinción de una especie que ha invadido un territorio infiltrándose entre los habitantes iniciales, a quienes agrede y aniquila. El cáncer es un problema mucho más difícil porque no es una especie extraña que haya sido introducida allí artificialmente (como una infección bacteriana), y porque cuando se ha desarrollado es que ha sido capaz de burlar la barrera defensiva del sistema inmune.

Los sistemas tradicionales de tratamiento están basados en un principio similar al tratamiento de las infecciones bacterianas con antibióticos: la administración de productos tóxicos que hagan más daño a las células cancerosas que a las normales; una alternativa a este tipo de actuación puede ser forzar al metabolismo a producir sustancias antagónicas de las células cancerosas, actuando desde la dieta. Esto es, de momento una idea que llevaremos a la práctica próximamente.

Pero vayamos a lo que quizá pueda ser una solución más general. He elegido el tema de la selección natural como punto central de esta lección, no sólo porque sea la ley fundamental de la biología, cuyo conocimiento debo contribuir a divulgar lo más posible, sino también porque ahora que la comprendemos bien empieza a abrir una vía nueva para la terapia de muchas enfermedades, y el cáncer puede ser su objetivo más grande.

Desde hace varios años se está usando esta estrategia para combatir enfermedades infecciosas producidas por bacterias. La medicina occidental ha basado su lucha contra estas enfermedades en los antibióticos, pero este tipo de armas tienen una limitación. Cuando se usa un antibiótico para combatir una enfermedad, la selección natural actúa sobre la población bacteriana blanco del antibiótico y siempre terminan apareciendo cepas de bacterias resistentes; esto es un hecho inevitable que obliga a estar continuamente buscando antibióticos nuevos. Es una lucha sin descanso, y al final las bacterias siempre llevan las de ganar, porque al final siempre gana la selección natural. En Rusia, sin embargo, desde hace años se empezó a investigar otro camino para combatir las enfermedades causadas por bacterias: el desarrollo de bacteriófagos (o simplemente fagos) que son virus muy específicos que sólo atacan a un determinado tipo de bacterias, y no actúan en absoluto sobre las células del cuerpo humano, ni de ningún animal. Ahora se puede objetar que la selección natural actuará igualmente en este caso, y que se seleccionarán las bacterias resistentes a los fagos. En efecto, esto es así; sin embargo, la selección natural también opera en los virus haciendo que se seleccionen permanentemente nuevas cepas capaces de infectar a bacterias que se hicieron resistentes a virus de generaciones anteriores. Esta lucha de selección natural contra selección natural puede parecer un poco angustiada, pero así son las leyes de la vida, y la mejor manera de controlar la vida—si queremos luchar contra las enfermedades—es actuar con las leyes en la mano, como suele decirse... Y una vez que las vamos conociendo debemos aplicarlas para combatir el sufrimiento humano.

Tenemos, pues, a la vista un nuevo tipo de estrategia: la terapia de selección natural. Yo creo que es la forma más racional—quizá la única que puede ser definitiva—para combatir enfermedades cuya aparición se debe principalmente al mismo principio.

¿Cómo podríamos aplicar esto para combatir el cáncer? No hay que olvidar que nuestro organismo tiene un sistema de defensa, una de cuyas funciones más críticas—y de mayor responsabilidad—es precisamente neutralizar cualquier brote de insurrección de las células propias (no sólo combatir las invasiones de las células y sustancias extrañas). El medio natural de la lucha contra el cáncer es nuestro propio sistema inmune. En cierto sentido el cáncer se puede considerar como una enfermedad debida a una insuficiencia, incapacidad, debilidad, o como se quiera decir, del sistema inmune; por alguna causa ciertas células rebeldes han escapado a su control; por ejemplo, hoy sabemos que uno de los productos químicos presentes en el humo del tabaco es un agente mutagénico específico que inhabilita a las células inmunitarias para combatir la proliferación de células cancerosas.

Apliquemos pues el método de la selección natural para combatir el cáncer. Como ya hemos visto antes, las células del sistema inmune se seleccionan por selección natural para combatir la invasión de agentes extraños, y la insurrección de células propias; por su parte, las células cancerosas han conseguido esa condición por selección natural logrando escapar del control del sistema inmune. La actuación inteligente ahora sería desencadenar en el sistema inmune del enfermo un mecanismo que disparase de nuevo el procedimiento de la selección natural para combatir a las células insurrectas. Ese fenómeno, aunque raro, ocurre en algunos casos en los que se da una regresión espontánea del cáncer: el sistema inmune al que probablemente pilló desprevenido la insurrección consiguió al fin reaccionar y finalmente fue capaz de detenerla. Pero cuando eso no ocurre espontáneamente, nosotros podemos ayudar desde fuera, que para eso está la medicina.

¿Cómo? Ahora propondré una vía, sin entrar en muchos detalles: se trata de provocar en las células defensoras del sistema inmune un proceso de selección natural para hacerlas capaces de reconocer atacar y matar a las células cancerosas. Pienso que puesto que el cáncer es un producto de la selección natural, ocurrida específicamente en un organismo, la mejor forma de combatirlo es también con selección natural. En general, tanto las células cancerosas como las células del sistema inmune se cultivan bien *in vitro*, de manera que en la mayor parte de los casos será posible extraer células cancerosas de un paciente, mantenerlas en cultivo, y ponerlas en contacto con las *células K* del sistema inmune que son su enemigo natural, a fin de provocar una selección natural acelerada en éstas para que sean capaces de atacar específicamente a las células cancerosas. Una vez lograda esa selección éstas pueden conseguirse en cantidad suficiente y inyectarlas al enfermo. El efecto será sencillamente proporcionar refuerzos especializados a su equipo de combate, pero refuerzos de origen propio a fin de que no haya problemas de rechazo. Luego esas mismas células podrán dividirse y mantener la población defensiva. Quizá esto no lo aniquile, porque acabar por completo con un cáncer en estado avanzado de desarrollo debe ser una tarea tan difícil como extinguir una especie igual de agresiva e invasiva de una selva, pero al menos podrá tenerlo controlado sin que apenas hacer daño, evitando que crezca y se extienda. Es posible también que las *células K* ya se hayan seleccionado y estén actuando, pero no sean suficientes; en ese caso se podrían extraer del cuerpo del paciente, seleccionarlas, hacerlas crecer *in vitro* para obtener una buena cantidad, y reinocularlas al paciente; dado que son sus propias células no habría problemas de rechazo.

La puesta a punto y el desarrollo de este procedimiento no serán sencillos. Puede llevar unos cuantos años (quizá no realmente demasiados, dada la extensa gama de medios con los que hoy puede contar un laboratorio de investigación, y también dependiendo de los medios con que se cuente para hacerlo). Pero no se piense que esto es ciencia-ficción, ni se piense que una investigación así tiene que ser forzosamente muy cara. No estamos hablando de miles de millones (aunque esas cifras no deberían asustar a Gobiernos que las gastan habitualmente en productos mucho más frívolos), sino de cantidades mucho más razonables. La investigación científica necesita dinero, por supuesto, pero no tanto como suele

pensarse en la calle, y tanto menos cuanto más sólido es su fundamento teórico. Lo que es muy cara y además improductiva es la investigación científica sin una teoría que la conduzca, lo cual es, por desgracia, lo que ocurre en muchos laboratorios en todas las partes del mundo. Los palos de ciego son muy caros. Ahora, como siempre, es responsabilidad de los Gobiernos decidir en qué van a emplear sus recursos.

Debo terminar, porque se cumple el tiempo que tengo asignado. Continuaremos el lunes, en clase. Muchas gracias.

Bibliografía citada en el texto

1. Dobzhanski, Th. (1973) Nothing in Biology makes sense except in the light of evolution. *American Biology Teacher*, **35**, 125-129.
2. Langton, C. (1989) Artificial Life. En *Artificial Life*. (Langton, C., ed). Addison-Wesley. pp. 1-47.
3. Clausius, R. (1864) *Abhandlungen über die Mechanische wärmetheorie*. Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und sohn, Braunschweig.
4. Boltzmann, L. (1896) *Vorlesungen über Gastheorie*. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
5. Darwin, C. R. (1859). *On the Origin of the Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. John Murray, London. Varias ediciones en español.
6. Kettlewell, H. B. D. (1965) Insect adaptations. *Animals*, **5**, 520-523.
7. Perrins, C. M. & Moss, D. (1975). Reproductive rates in the great tit. *Journal of Animal Ecology* **44**, 695-706.
8. Eigen, M. & Schuster, R. P. (1979). *The Hypercycle. A principle of natural self organization*. Springer-Verlag, Berlin.
9. Meléndez-Hevia, E. & Isidoro, A. (1985) The game of the pentose phosphate cycle. *Journal of Theoretical Biology*, **117**, 251-263.
10. Darwin, C. R. (1839) *Voyage of the Beagle. Journal of Researches*. Henry Colburn, London. Varias ediciones en español.
11. Meléndez-Hevia, E., Waddell, T. G. & Cascante, M. (1996) The puzzle of the Krebs citric acid cycle: assembling the pieces of chemically feasible reactions, and opportunism in the design of metabolic pathways during evolution. *Journal of Molecular Evolution*, **43**, 293-303.
12. Jacob, F. (1977) Evolution and tinkering. *Science* **176**, 1161-1166.
13. Meléndez-Hevia, E. (2000) La lógica matemática de la célula viva. En *Matemáticas 2000* (número especial de la revista *Números*), editado con motivo del año mundial de las Matemáticas (Martinón, A., ed). Nivola, Madrid.
14. Meléndez-Hevia, E., Raposo, R. R., Cascante, M., Meléndez, B., Montero, F., Cabezas, H., Puigjaner, J. & Lupiáñez, J. A. (2001) A critical review of the phylogenetic tree of the Metazoa. Stereospecificity of lactate dehydrogenase reveals different branches since early stages of evolution. Manuscrito enviado para publicación.
15. Meléndez-Hevia, E., Waddell, T. G. & Montero, F. (1994) Optimization of metabolism: The evolution of metabolic pathways toward simplicity through the game of the pentose phosphate cycle. *Journal of Theoretical Biology*, **166**, 201-220.
16. Meléndez-Hevia, E. (1993) *La evolución del metabolismo: hacia la simplicidad*. Eudema, Madrid.
17. Meléndez-Hevia, E., Waddell, T. G., Heinrich, R. & Montero, F. (1997) Theoretical approaches to the evolutionary optimization of glycolysis. Chemical analysis. *European Journal of Biochemistry*, **244**, 527-543.
18. Heinrich, R., Meléndez-Hevia, E., Montero, F., Nuño, J. C., Stephani, A. & Waddell, T. G. (1999) The structural design of glycolysis: an evolutionary approach. *Biochemical Society Transactions* **27**, 294-298.
19. Meléndez, D., de Paz, P. & Meléndez-Hevia, E. (2001) El desarrollo del músculo esquelético implica un cambio de metabolismo, de anaeróbico a aeróbico. *XXIV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*, Valencia, Septiembre.
20. Meléndez-Hevia, E., Waddell, T. G. & Shelton, E. (1993) Optimization of molecular design in the evolution of metabolism. The glycogen molecule. *Biochemical Journal*, **295**, 477-483.

21. Meléndez, R., Meléndez-Hevia, E. & Canela, E. I. (1999) The fractal structure of glycogen: a clever solution to optimize the cell metabolism. *Biophysical Journal* **77**, 1327-1332.
22. Miller, K. R. (1999) *Finding Darwin's God*. Harper Collins, New York; Behe, M. J. (1996) *Darwin's Black Box. (The Biochemical Challenge to Evolution)*. The Free Press, New York.
Web: www.kefs.org/miller/analysis.html;
<http://biocrs.biomed.brown.edu/Darwin/DI/AcidTest.html>.
23. Eldredge, N. & Gould, S. J. (1972) Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. En: *Models in Paleobiology* (Schopt, T. J. M., ed.) Freeman, Cooper, San Francisco, pp. 82-115.
24. Dawkins, R. (1988) *El relojero ciego*. Labor, Barcelona.
25. Kimura, M. (1983) *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge University Press, Cambridge, Mass, USA.
26. Popper, K. (1963) *Conjeturas y refutaciones. El desarrollo del conocimiento científico* (trad. Esp., 1994). Paidós, Barcelona.
27. Prigogine, I & Stengers, I. (1983) *La nueva alianza. Metamorfosis de la ciencia*. Alianza Editorial, Madrid.
28. Oparin, A. I. (1936-1961) *Origen de la vida sobre la Tierra*. Tecnos, Madrid, 1979. (Traducción de la 3ª edición rusa).
29. Miller, S. L. La síntesis prebiótica de compuestos orgánicos como paso hacia el origen de la vida. En *Orígenes de la vida* (Morán, F., Peretó, J. & Moreno, A., coords.). Editorial Complutense, Madrid, pp. 43-81.
30. Oró, J. Evolución cosmoquímica y el origen de la vida. En *Orígenes de la vida* (Morán, F., Peretó, J. & Moreno, A., coords.). Editorial Complutense, Madrid, pp. 321-335.
31. Harguindey, S., Speir, W. A., Kolbeck, R. C. & Bransome, E. D. (1977) Alkalotic disequilibrium in patients with solid tumors: rediscovery of an old finding. *European Journal of Cancer* **13**, 793-800.
32. López Otín, C. (2000) *Investigación y Ciencia* **284 (Mayo)**, 68-75.
33. Izquierdo Rojo, M. (1995) *Biología molecular del cáncer*. Síntesis, Madrid.
34. Cooper, G. M. (1990) *Oncogenes*. Jones & Bartlett Publishers, Boston
35. Duesberg, P. Li, R., Rausch, C., Willer, A., Kraemer, A., Yerganian, G, Hehlmann, R. & Rasnick, D. (2000) Mechanism of carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons: Aneuploidy precedes malignant transformation and occurs in all cancers. En: *Technological and medical implications of metabolic control analysis* (Cornish-Bowden, A., & Cárdenas, M. L., eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp.83-98.
36. Warburg, O. (1931) *Metabolism of tumors*. Smith, New York.
37. Márquez, J. & Núñez de Castro, I. (2000) Glutamina y tumor. En: *Biología molecular del cáncer: fundamentos y perspectivas*. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga, Málaga, pp. 127-144.
38. Cavenne, W. K. & White, R. L. (1995) Bases genéticas del cáncer. *Investigación y Ciencia*, **224 (Mayo)**, 44-51.
39. Weinberg, R. A. (1996) Así se produce el cáncer. *Investigación y Ciencia*, **242 (Noviembre)**, 10-18.
40. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, **100**, 57-70.
41. Perucho, M. (1998) Cáncer del fenotipo mutador de microsatélites. *Investigación y Ciencia*, **261 (Junio)**, 46-55.
42. Cairns, J. (1975) Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*, **255**, 197-200.