



La teoría de la evolución en los juzgados

Fernando González Candelas^{1,2,3}

¹Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) de la Generalitat Valenciana. Avda. de Cataluña, 21, 46020 Valencia.

²Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva de la Universidad de Valencia. Polígono La Coma s/n, 46980 Paterna – Valencia.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). C/ Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona.

La evolución y el amante despedido

La teoría de la evolución ha estado acompañada de polémicas desde su formulación por Charles R. Darwin en 1859. Muchas de ellas han quedado zanjadas para la Ciencia, mientras que otras aún son objeto de discusión y estímulo para la investigación. Otras, sin embargo, trascienden el ámbito científico y se extienden por campos como la religión, la moralidad, la organización social, etc. Ello ha llevado a que la teoría sea cuestionada en foros y por actores ajenos a la misma. Entre ellos, destacan por su frecuencia y potenciales consecuencias las demandas judiciales contra la evolución, especialmente en los Estados Unidos de América, donde se confronta con explicaciones alternativas para el origen y diversidad de los seres vivos. En general, el enfrentamiento no es directamente entre la teoría y sus alternativas, sino sobre la enseñanza de las mismas en las clases de ciencias para estudiantes de primaria y secundaria. Bajo el argumento de “hay que enseñar a juzgar las evidencias por uno mismo”, los proponentes de lo que primero se denominaba “creacionismo científico” y que, tras las sucesivas derrotas debidas a la separación Iglesia-Estado proclamada en la Constitución americana, se ha presentado en forma de “diseño inteligente”, han intentado, con algunos éxitos parciales y temporales, incluir en los contenidos docentes dudas sobre la validez de la teoría evolutiva como teoría científica. Las consecuencias, caso de prosperar estas propuestas, serán desastrosas para la formación de los jóvenes de cualquier país en el que primen las especulaciones pseudocientíficas sobre las teorías firmemente asentadas. Pero, y no deja de ser paradójico, los mismos postulados evolutivos que son discutidos y reprobados en algunos tribunales son aceptados en otros como evidencias científicas en casos criminales. La teoría evolutiva ha hecho una irrupción insospechada hace apenas unos años en los tribunales de justicia.

El doctor Schmidt acababa de sufrir un desengaño sentimental. Su hasta hacía poco amante y enfermera había decidido poner fin a su relación.



Indignado y frustrado, planeó una venganza con el convencimiento de que su acción quedaría impune. Aprovechó su acceso a muestras de sangre de dos de sus pacientes, uno infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el otro por el virus de la hepatitis C (VHC), para elaborar una mezcla con ambas. Al administrar una dosis de vitaminas por vía intravenosa, el doctor. Schmidt inyectó una porción de la sangre contaminada a su ya ex-amante.

La enfermera era donante habitual de sangre y tras cada donación se realizaba las prescriptivas pruebas que garantizan la ausencia de agentes infecciosos en el material obtenido. Siempre había dado negativo para el VIH, el VHC, y otros patógenos analizados. Pero en enero del año siguiente las pruebas resultaron positivas para el VIH. A pesar de su actividad, que en ocasiones implicaba situaciones de riesgo, la mujer estaba convencida de no haberse infectado accidentalmente y que el virus le había sido transmitido voluntariamente por el Dr. Schmidt. La denuncia que formuló fue admitida por el juez, pero ¿cómo probar que él había sido la causa del contagio?

La rápida evolución de los virus de RNA

Al hablar de evolución se insiste una y otra vez en los inmensos lapsos de tiempo necesarios para que se produzcan los cambios que caracterizan los procesos evolutivos. Aunque algunos de estos cambios se producen rápidamente, en unos pocos centenares o miles de generaciones, su traslación a una escala de tiempo absoluta suele resultar en periodos que exceden enormemente nuestra experiencia personal, razón por la que no solemos considerar que se pueda observar la evolución en directo. Pero, en ocasiones, la intuición nos puede jugar malas pasadas y ésta es una de ellas. Los cambios evolutivos se producen de forma continua, en cada nueva generación, independientemente de que se observen de forma directa, a nivel macroscópico, o que sólo sean accesibles estudiando directamente las variaciones en el material hereditario, en la secuencia de nucleótidos del DNA. Si se analiza a este nivel, la acumulación de cambios en el DNA se produce a un ritmo que depende de dos componentes: la tasa de mutación y el tiempo de generación. A mayores valores del primero y menores del segundo, más rápida será la evolución. Ambos factores coinciden en un grupo particular de organismos, los virus cuyo material hereditario está constituido por RNA (ácido ribonucleico) en vez de por DNA (ácido desoxirribonucleico). La diferencia entre ambos radica en el tipo de azúcar (ribosa en vez de desoxirribosa) y en la presencia en el RNA de uracilo en vez de la timina, propia del DNA. Por lo demás, las cadenas de ambos tipos de ácido nucleico son perfectamente complementarias, siguiendo las reglas de emparejamiento de las bases nitrogenadas que garantizan la copia fiel del DNA,



aunque en la mayoría de virus de RNA éste consta de una sola hebra y no de las dos habituales del DNA.

Sin embargo, DNA y RNA difieren en un aspecto adicional: las enzimas encargadas de realizar las copias de uno y otro. Aunque el mecanismo por el que se realizan las nuevas copias es el mismo, las proteínas, denominadas DNA-polimerasa y RNA-polimerasa respectivamente, se diferencian en la capacidad para corregir los errores que, inevitablemente, cometen al incorporar nuevos nucleótidos a la cadena hija y que complementan a los correspondientes en la cadena molde. Esta diferencia se traduce en un aumento de la tasa con la que se producen estos errores, mucho mayor en la RNA-polimerasa que en la DNA-polimerasa. Así, la tasa de mutación debida a los errores cometidos durante la copia del material hereditario es casi un millón de veces mayor en los virus de RNA que en los organismos que tienen el DNA como material hereditario. Pero, además, los virus tienen unos tiempos de generación extremadamente cortos, de unos pocos minutos, de forma que sus generaciones se acumulan con una velocidad tremenda.

Entre los virus de RNA más tristemente famosos se encuentran tanto el VIH como el VHC. Su organización, estructura y ciclo de vida son muy distintos, pero comparten las elevadas tasas de mutación de sus genomas. Ambos tienen un tamaño semejante, cercano a los 10000 nucleótidos, en los que, dadas las tasas de mutación ya comentadas, se produce por término medio una nueva mutación en cada copia que se genera del virus.

Esta extrema variabilidad genética es la responsable de muchas de las propiedades que caracterizan a estos virus, como su facilidad para eludir los tratamientos antivirales o la dificultad para diseñar vacunas efectivas contra los mismos. En ambos casos, la variación en determinadas posiciones de su genoma permite la aparición de variantes que eluden los efectos de los fármacos y de las células del sistema inmunitario encargadas de controlar las infecciones. La variación llega a ser tal que es posible observar cambios evolutivos en cada uno de estos virus a lo largo de la infección en un mismo paciente. La evolución puede no ser observable de forma directa, pero sus consecuencias sí lo son, por ejemplo en el desarrollo de resistencias a antivirales, con las importantes repercusiones para las personas infectadas y las estrategias de tratamiento de la infección a nivel poblacional.

Esta misma capacidad de evolución rápida permite estudiar las relaciones filogenéticas entre virus aislados de diferentes individuos, particularmente cuando la infección de estos tiene un origen común reciente. Para ello se aplican los principios y métodos de obtención de filogenias a partir de datos moleculares, lo que conocemos como Filogenética molecular. Dada la velocidad con la que se producen los cambios evolutivos a este nivel, no cabe



esperar que los virus derivados de un mismo origen compartan exactamente la misma secuencia en todas las posiciones de su genoma, sino que irán acumulando diferencias en proporción aproximada al tiempo transcurrido desde su divergencia. Con ello, es posible trazar el origen común o no de los aislados obtenidos a partir de varios individuos infectados que comparten una misma fuente potencial de infección. Si la infección se produce como consecuencia de un acto criminal, el estudio evolutivo formará parte del análisis forense del mismo.

Reconstrucción de la evolución en tiempo real

La primera ocasión en que se aplicó esta metodología en un caso judicial fue en 1992, en Estados Unidos, en el caso conocido como del “dentista de Florida”. A finales de los años 80 y principios de los 90 la epidemia de SIDA estaba en su apogeo en los EE.UU. Ya se habían identificado el agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana, y el modo de transmisión, por el contacto con fluidos contaminados preferentemente por vía parenteral, pero no había tratamientos eficaces y empezaban a emerger miles de casos de infección que no habían sido detectados previamente. Una de las peculiaridades de la infección por VIH es que puede permanecer en estado latente, sin apenas provocar síntomas en la persona afectada, durante meses o años. Uno de estos casos correspondía a una mujer cuya única actividad con riesgo de contraer la infección era haber sido atendida en la consulta de un dentista que se sabía era portador del virus. Tras verificar que esta era la única fuente posible de infección (hasta ese momento no se había detectado ningún caso semejante), las autoridades sanitarias consiguieron analizar los virus obtenidos tanto del dentista como de la paciente. Al comprobar su gran parecido genético, lo que reforzaba la hipótesis de una transmisión médico-paciente, el dentista facilitó la información necesaria para localizar y realizar las oportunas pruebas a aquellos clientes que habían sido tratados con procedimientos invasivos, como los practicados a esa paciente, en su clínica. El resultado del análisis fue la identificación de 7 pacientes infectados por el virus del SIDA, alguno de los cuáles tenía factores de riesgo adicionales, además de haber sido tratado por el dentista, y la mayoría de los cuáles no era conocedor de su estado.

Una cosa es la identificación de un factor común de riesgo o exposición a una infección, en este caso por el VIH, y otra muy diferente es demostrar que esa es la causa de la misma. Para resolver la demanda judicial planteada, era necesario determinar qué pacientes habían sido infectados realmente por el dentista y cuáles no. Para ello, los investigadores aplicaron el análisis evolutivo con el siguiente argumento. Si se puede demostrar que los virus aislados de los pacientes comparten un ancestro común más próximo con los virus aislados de

la fuente (el dentista) que con los tomados de la población general (virus de pacientes control, no relacionados con el caso), entonces tendremos una evidencia biológica directa de la relación entre los virus de la fuente y los del paciente, que sólo puede explicarse, dada la coincidencia en el patrón entre varios afectados que sólo comparten la exposición a la misma fuente como factor de riesgo, por la transmisión desde la fuente a los distintos pacientes.

En la **Fig. 1** se muestra un árbol filogenético que resume los análisis realizados. Por simplificar sólo se representan las secuencias de los virus más diferentes entre sí de los aislados de cada muestra. Es necesario recordar que la evolución se produce también en el interior de cada paciente y que, en consecuencia, cabe esperar que las secuencias obtenidas de cualquiera de ellos sean más o menos diferentes unas de otras. Además, estas diferencias serán aproximadamente proporcionales al tiempo transcurrido en su interior, es decir, al tiempo transcurrido desde la infección.

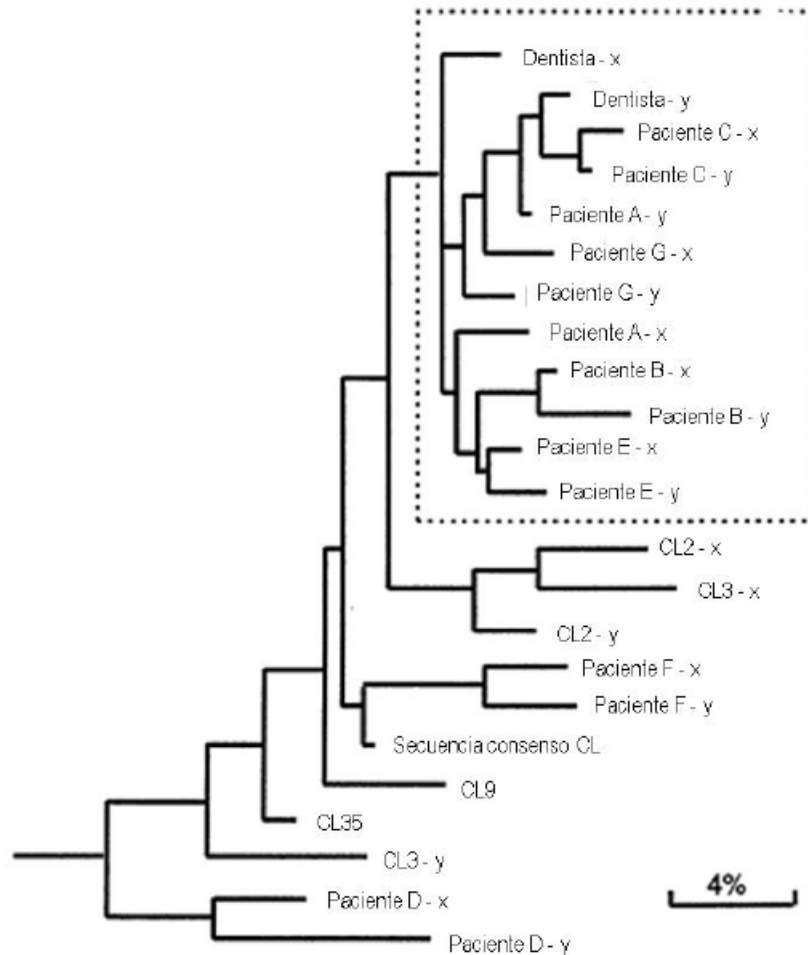


Figura 1. Árbol filogenético sobre el que se basó el análisis del caso del dentista de Florida. Las etiquetas CL se refieren a los controles locales, no relacionados con el dentista. De cada paciente se muestran las dos secuencias virales más divergentes, etiquetadas con las letras ‘x’ e ‘y’. Tomado de Ou y col. (1992).



Los resultados mostrados en el árbol filogenético son bastante concluyentes, y así fueron aceptados por el tribunal. El dentista había infectado a cinco de sus pacientes, pero otros dos habían adquirido el virus de distintas fuentes. Además, en el grupo de secuencias formado por el dentista y los pacientes que él había infectado, las dos más divergentes correspondían al dentista¹, indicio de la mayor antigüedad de su infección y prueba adicional que confirmaba la dirección de la transmisión del virus.

El brote masivo de hepatitis C en Valencia

Desde la publicación de este trabajo, han sido numerosos los casos en que se han aplicado los mismos principios del análisis evolutivo para trazar o determinar el origen, común o no, de la infección en grupos de pacientes. La gran mayoría de ellos están relacionados con la transmisión del VIH, como el del Dr. Schmidt a su antigua amante que se comentaba al principio. En febrero de 1998 se detectó en Valencia un brote de hepatitis C, inicialmente entre los empleados de una compañía eléctrica que presentaban además la circunstancia común de haber sido intervenidos quirúrgicamente en los meses precedentes en el mismo hospital de esa ciudad, el Casa de Salud. Dado que la infección por hepatitis C es de declaración obligatoria, las autoridades sanitarias fueron informadas de la posibilidad de que hubiese un foco de infección localizado en ese hospital, con el fin de que se adoptasen las oportunas medidas de control para impedir su extensión. Para ello resultaba imprescindible identificar la fuente de origen de la infección y los primeros resultados de la investigación epidemiológica apuntaban a una persona, el anestesista Juan Maeso, único vínculo común entre los afectados además de haber sido operados en la Casa de Salud. Los registros de este hospital y del Hospital Materno-Infantil La Fe, en el que prestaba sus servicios este facultativo, indicaban que había realizado miles de intervenciones en los últimos años.

A diferencia de otras infecciones víricas, la producida por el virus de la hepatitis C no muestra necesariamente síntomas identificables directamente, sólo mediante pruebas analíticas específicas, por lo que muchos de los pacientes atendidos por el Dr. Maeso podían estar infectados con el VHC y ser desconocedores de su situación. Tras la revisión de historias clínicas y la realización de las oportunas pruebas de laboratorio se identificaron más de 700 personas que cumplían con ambas condiciones: eran o habían sido portadoras del VHC y habían sido intervenidas por este anestesista. Dado que la incidencia del VHC en la población española en general se sitúa en el 2.5%, cabía suponer

¹ El cálculo se basa en sumar las longitudes de los segmentos horizontales que separan las secuencias de cada muestra hasta el nodo ancestral común más próximo.



que no necesariamente todos los pacientes del Dr. Maeso infectados por el virus lo habían adquirido directamente de él, sino que una fracción de ellos podían haberse infectado de otras fuentes. El análisis genético del virus parecía que podía resolver esta cuestión.

A diferencia de los análisis genéticos habituales en las pruebas judiciales, en los que se busca y evalúa la probabilidad de identidad entre los restos biológicos encontrados en el escenario de un crimen o tras una violación y los obtenidos del sospechoso o sospechosos, los virus obtenidos tanto de cada paciente afectado como de la fuente de la infección no mantienen una identidad completa, por las razones ya apuntadas sobre la rápida tasa de evolución de los mismos. Por tanto, para poder comprobar la correspondencia entre las muestras de los afectados y la obtenida a partir de la fuente considerada no bastaba con obtener la secuencia de nucleótidos de los mismos y compararlas esperando encontrar una coincidencia perfecta. Pero si no coinciden, ¿cómo podemos afirmar que están relacionadas?

La solución pasa por aplicar las mismas pruebas analíticas de reconstrucción de la historia evolutiva de los virus obtenidos de los afectados y de la fuente junto con muestras control no relacionadas con ellas. La complicación surge, en este caso, por el gran número de muestras a analizar y la necesidad de establecer no de forma general sino individualizada la relación de parentesco entre los virus de los afectados por el brote y los de la fuente del mismo. Simultáneamente, las pruebas realizadas permiten excluir esa fuente considerada como el origen de la infección de otro grupo de pacientes, a pesar de haber estado en contacto con el citado anestesista. De esta forma, los primeros análisis llevaron a la exclusión de un grupo importante de posibles afectados, pues el virus encontrado en ellos no pertenecía al mismo subtipo que el virus hallado en el Dr. Maeso. El virus de la hepatitis C se clasifica en distintos grupos, llamados genotipos (del 1 al 6), cada uno de los cuales se divide en varios subtipos. Los subtipos más frecuentes en la población española son el 1b y el 1a, pero la semejanza en su designación es engañosa: en términos genéticos su parentesco es equivalente al existente entre una persona y una rana, por lo que no hay confusión posible entre ambos. En consecuencia, fue fácil excluir del brote a todos los posibles afectados que no portaban virus del subtipo 1a. Pero quedaban más de 300 personas infectadas con ese subtipo viral. ¿Eran todas ellas afectadas directas del brote?

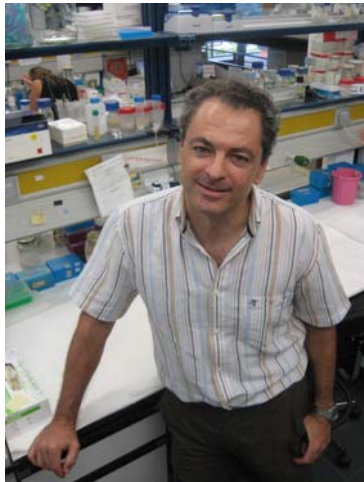
En una resolución sin precedentes en nuestro país, el juez instructor designó peritos judiciales a dos biólogos evolutivos, a mi colega Andrés Moya y a mí mismo, con el fin de que estudiáramos las relaciones entre los virus aislados de los pacientes sospechosos de haber sido infectados por el Dr. Maeso y los de él mismo. La reconstrucción filogenética de los más de 4000 virus analizados



indicó que buena parte de los pacientes, 275, eran realmente afectados directos, pero que otras 47 personas, a pesar de estar infectadas por el mismo subtipo del VHC no habían adquirido el virus a partir de la misma fuente. Las filogenias moleculares permiten, además de establecer relaciones evolutivas, datar los eventos sobre las mismas. La utilización de estas técnicas permitió establecer la fecha más probable de infección de cada paciente, fechas que coincidían con gran precisión con las fechas de exposición al virus del anestesista, lo que representaba una prueba adicional de la vinculación entre ambos. Es más, el análisis de los virus obtenidos del Dr. Maeso permitió establecer su fecha de infección en la primera mitad de la década de los años 80. Un par de años más tarde se produjo la primera infección registrada en el brote, que se prolongó hasta principios de 1998.

Conclusión

Este caso pone de relieve, de forma extraordinaria, la potencia del análisis evolutivo para la reconstrucción de procesos biológicos en distintas escalas de tiempo, desde los meses o años, si estamos trabajando con organismos como los virus que evolucionan de manera extremadamente rápida, hasta los centenares o miles de millones de años, cuando se aplica a genes comunes a todos los seres celulares para reconstruir el árbol de la vida. Los principios que se emplean, los métodos de estudio, la información de que se parte, son los mismos en ambos casos. La información genética contenida en cada genoma es tanto el sustrato sobre el que sucede como el registro donde se graba nuestra historia evolutiva. El estudio de la información registrada en los genomas proporciona información no sólo sobre las relaciones filogenéticas, sino también sobre muchos de los procesos que han actuado a lo largo de la historia evolutiva de los organismos. Los usos de esta información son cada vez más diversos. Ciento cincuenta años después de su formulación, la teoría de la evolución de Darwin no sólo ocupa un lugar central en la Biología: está también en la base de numerosas aplicaciones prácticas, en aspectos tan fundamentales como nuestra salud, alimentación o la conservación de la biodiversidad. Esperemos que cuando se mencione la teoría evolutiva en una sede judicial, sea como una herramienta forense más y no como objeto de demanda para impedir su difusión y enseñanza.



Fernando González Candelas se licenció en Ciencias Biológicas en la Universidad de Valencia en 1982, y se doctoró en Genética en 1987. Es Catedrático de Genética de la Universidad de Valencia desde 2006, donde ha impartido, desde 1989, clases de Genética, Teoría de la Evolución, Genética de Poblaciones, Genética de la Conservación y Bioinformática, entre otras materias. Desarrolla su tarea investigadora en la “Unidad Mixta Genómica y Salud” vinculada al CSISP-UV y al Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva de la Universidad de Valencia, en la que es responsable de la sección de Epidemiología Molecular. Adicionalmente, se encuentra integrado en el Centro de Investigación

Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Además, ha impartido docencia en conferencias, programas de doctorado y postgrado de varias universidades, como la Universidad de León (programa de doctorado en *Biología Molecular y Biotecnología*) o la Universidad de Barcelona, así como diversos cursos y másters. Sus principales líneas de investigación son la epidemiología molecular y evolución de poblaciones de virus, evolución y sistemática molecular, en especial de bacterias, la genética de la conservación de especies vegetales en peligro de extinción, y la bioinformática aplicada a la genómica evolutiva y comparada. Es también autor de unos 100 artículos de investigación científica y de un libro de divulgación de la teoría de la evolución (“Evolución, de Darwin al genoma”).