

EL FUTURO DE LA BIOLOGÍA, EL FUTURO DE LA HUMANIDAD

Dr. Máximo Sandín Domínguez

Departamento de Biología. Universidad Autónoma de Madrid. Cantoblanco, 28049 Madrid

Palabras clave: *Teoría evolutiva, selección natural, competencia, sistemas complejos, genomas, redes de información*

UNA SITUACIÓN PREOCUPANTE

La Biología ha sido calificada como “la ciencia del Siglo XXI”. Los grandes medios de comunicación no se cansan de informarnos de los grandes logros que se esperan de las nuevas aplicaciones derivadas de los progresos en la manipulación de los fenómenos naturales, de la información genética, o de la “creación” de bacterias y virus... De que el Hombre está en el camino de dominar, de controlar a la Naturaleza y hasta de dirigir la evolución. Sin embargo, si observamos con detenimiento la situación de la Biología nos encontramos con una realidad que, desde el punto de vista científico resulta preocupante: Detrás de estas grandes esperanzas (o mejor, de estos grandes intereses) existe una enorme confusión en las bases teóricas de la Biología. Las que deberían aportar consistencia científica a estas actividades (o a estas pretensiones). Las que nos deberían permitir saber qué estamos haciendo cuando manipulamos procesos naturales. Predecir las consecuencias. Pero, según la base teórica “asumida por la mayor parte de la comunidad científica”, las consecuencias son, por definición, impredecibles. Como ilustración de esta afirmación cito una frase de un prestigioso científico que, desde el punto de vista de los descubrimientos que se están produciendo sobre el control de la información genética y sobre las actividades de bacterias y virus en la Naturaleza, resulta escalofriante: *Como la evolución es al azar, estas manipulaciones no son más que una aceleración de los procesos que se producen en la Naturaleza*. Como consecuencia de esta concepción de lo que debe de ser la base teórica de una aplicación práctica, de una tecnología, sus aplicaciones se llevan a cabo mediante una metodología inconcebible en cualquier otra disciplina científica: el llamado “tiro a boleo”, es decir, las manipulaciones y alteraciones de procesos biológicos sin la menor capacidad de predicción de los resultados. Y esta es la mentalidad que subyace en aplicaciones como el ensayo de 16000 compuestos químicos para encontrar un fármaco que “mate” a las “células madre del cáncer” hasta dar con la salinomicina, pero sin la menor idea del motivo de su funcionamiento ni de sus consecuencias a largo plazo, o de la “fertilización” de los mares con hierro para aumentar la población de bacterias asimiladoras de dióxido de Carbono, que condujo a un crecimiento masivo de copépodos, una acidificación de las aguas y un grave desequilibrio ecológico, o de la activación de un virus supuestamente “dormido” en los riñones como reacción a un tratamiento contra la esclerosis múltiple, o de la introducción de genes foráneos en distintos organismos con las consecuencias inesperadas de la recombinación de las secuencias introducidas con las de los organismos receptores....

Parece razonable una reflexión sobre cual puede ser el motivo de que precisamente en la Biología, que es la disciplina científica que más ha progresado en conocimientos, especialmente durante el último decenio del pasado siglo y los primeros años de este, no disponga de una base teórica que permita predecir, al menos con una cierta seguridad o, al menos aproximación, el resultado de las aplicaciones de estos conocimientos.

UNA CIENCIA SIN BASE CIENTÍFICA

Aunque una revisión histórica de las circunstancias que rodearon el nacimiento de la base teórica de la Biología asumida por la mayor parte de la comunidad científica, es decir, el darwinismo, puede ser muy informativa en este aspecto, nos limitaremos en este caso a una valoración de su contenido científico y del alcance de su capacidad explicativa: La publicación de *“Sobre el origen de las especies por medio de la selección natural o el mantenimiento de las razas favorecidas en la lucha por la existencia”* tuvo, como sabemos, un enorme éxito social, pero para los expertos en evolución, por entonces llamados “lamarckianos” (Harris,1985), la selección natural no pasaba de ser una extrapolación inadecuada de un fenómeno que no tenía la menor relación con sus observaciones de la Naturaleza, y en el ambiente científico no llegó a arraigar. Para el zoólogo evolucionista St. George Mivart, *“Lo que se puede alegar, se puede sintetizar de ésta manera: que la “selección natural” es incapaz de explicar las etapas incipientes de las estructuras útiles; que no armoniza con la coexistencia de estructuras muy similares de diverso origen; que hay fundamentos para pensar que las diferencias específicas se pueden desarrollar súbita y no gradualmente; que la opinión de que las especies tienen límites definidos, aunque muy diferentes para su variabilidad todavía es sostenible; que ciertas formas fósiles de transición todavía están ausentes, cuando cabría esperar que estuviesen presentes/ ... / que hay muchos fenómenos*

notables de las formas orgánicas sobre los cuales la “selección natural no arroja la menor luz”. (Mivart, 1871). En cualquier caso, las conclusiones con que Darwin finaliza su libro eran cualquier cosa menos una propuesta científica clara: “Estas leyes, tomadas en un sentido más amplio, son crecimiento con reproducción; herencia que casi va implícita en la reproducción; **variabilidad, resultado de la acción directa e indirecta de las condiciones de vida y del uso y desuso**; aumento en una proporción tan alta, que conduce a una lucha por la existencia, y como consecuencia, a la selección natural, la cual trae consigo la divergencia de carácter y la extinción de las formas menos mejoradas”. (“El origen de las especies” pág. 560). Es decir, según esta exposición, la variabilidad era **resultado de la acción directa e indirecta de las condiciones de vida y del uso y desuso**, lo cual haría innecesaria la selección natural para promover la adaptación al ambiente. Sin embargo, al parecer, adicionalmente, la “lucha por la existencia” traería como consecuencia la selección natural. En cuanto a la implicación del azar en la variabilidad de los organismos, Darwin lo explica así: *He hablado hasta aquí como si las variaciones, tan comunes y multiformes en los seres orgánicos en estado de domesticidad y no tan comunes en los silvestres, fueran debidas a la casualidad. Innesario es decir que este término es completamente inexacto y que sólo sirve para reconocer paladinamente nuestra ignorancia de la causa de cada variación particular* (pág. 149). Es decir, lo que realmente significaba el azar para Darwin era desconocimiento. Sin embargo, para algunos científicos, estas especulaciones seguían siendo insuficientes para explicar los cambios de organización. A principios del pasado siglo, los genetistas como De Vries y Bateson, a pesar de lo poco que se conocía de genética por entonces, eran conscientes de que la variabilidad normal existente en los organismos no era suficiente para traspasar los límites de la especie, incluso bajo una fuerte selección artificial y propugnaban que los cambios genéticos evolutivos deberían de ser forzosamente grandes y bruscos (Ayala, 1999). La respuesta a estos cuestionamientos llegó en forma de fórmulas matemáticas, según nos cuenta Richard Milner (1995) en su “Diccionario de la evolución”: “R. C. Punnett, expuso el problema a su amigo G. H. Hardy, profesor de matemáticas en la Universidad de Cambridge, quien, según se dice, escribió la solución en el puño de la camisa mientras comía. Como la consideró muy elemental, Hardy se negó a presentarla en una publicación que normalmente leerían sus colegas matemáticos, por lo que Punnett la expuso en una revista de biología. Fue la única incursión de Hardy en la genética (?). La solución obtenida por el profesor Hardy fue que la simple expresión binomial $(p^2 + 2pq + q^2) = 1$ describe la proporción de cada genotipo en la población, donde p representa el alelo dominante (A), q el recesivo (a) y $(p + q) = 1$ ”. Y este curioso método científico fue el que dio origen a la Genética de poblaciones, la base teórica de la Síntesis “moderna”. La versión “actualizada” del darwinismo. En palabras de Ernst Mayr (1997): “Los matemáticos **demonstraron convincentemente** que, incluso mutaciones con ventajas relativamente pequeñas, eran favorecidas por la selección, y sus hallazgos ayudaron a superar varias objeciones a la selección natural”. Es decir, la “demostración” de cómo una pequeña mutación al azar podría ser fijada por la selección natural, en el caso de que esta mutación confiriese una “ventaja adaptativa” sobre el resto de su especie al individuo poseedor de ella, fue elaborada por matemáticos mediante fórmulas basadas en las probabilidades de obtener cara o cruz en una moneda lanzada al aire. Unos cálculos apoyados en una concepción simplificada de la transmisión de la información genética, es decir, la consideración de los genes como unidades discretas e independientes, responsables, cada uno, de “un carácter” y situadas en los cromosomas como las cuentas de un collar, que ya se sabía falsa por entonces, se convirtieron en la “demostración” de la actuación de la selección natural como mecanismo de la evolución de los seres vivos. Al parecer, con esto es suficiente para explicar la totalidad del proceso evolutivo.

En definitiva, no parece infundado afirmar que nunca ha existido una teoría de la evolución darwinista enunciada, formulada con claridad y basada en datos observables en la Naturaleza. Es decir, una teoría que permita explicar los grandes cambios morfológicos, genéticos, y fisiológicos que se han producido a lo largo de la evolución de la vida. Y es por esto por lo que no resulta fácil discutir o rebatir el darwinismo. Porque lo que se asume como base teórica de la Biología no es exactamente una teoría claramente formulada. Es una concepción de los fenómenos naturales según la cual existe un ente abstracto pero omnipotente llamado selección natural que, de ser un fenómeno mecánico limitado a la supervivencia diferencial de unos animales o plantas sobre otros (los “más aptos”) ha pasado a convertirse en un poder ubicuo que actúa en todos los niveles de los procesos biológicos (ecosistémicos, específicos, orgánicos, celulares, moleculares), en general mediante una implacable competencia (aunque con distintas excepciones y versiones para cada situación particular), de modo que la existencia de cualquier ecosistema, organismo, estructura o proceso molecular, por complejo que sea, se ha producido por la selección natural, eso sí, actuando sobre pequeños cambios graduales y, sobre todo, “al azar”. El resto de la evolución sería “la acumulación de estos pequeños cambios con el tiempo”, por lo que no es susceptible de verificación experimental. Se podría concluir que los fundamentos de la teoría que pretende explicar científicamente el fenómeno de la vida son dos conceptos tan etéreos y huidizos como “el azar” y “el tiempo”.

La consecuencia de esta concepción de lo que debe de ser una base teórica científica es que cualquier nuevo descubrimiento, por complejo que sea, es susceptible de ser incluido en ella, porque es explicable de una manera muy sencilla: si existe es porque “ha sido seleccionado”. Pero como, desde un punto de vista científico, resulta poco verosímil que una sola explicación tan sencilla sea suficiente para explicar “todo” (por ejemplo, la Mecánica cuántica sólo explica los fenómenos físicos a pequeña escala y la Teoría de la relatividad, solamente los explica a gran escala), y

más si tenemos en cuenta que los fenómenos biológicos son más complejos que los fenómenos físicos, porque han de cumplir todas sus leyes y, además, tienen las capacidades de autoorganización, reproducción, y comunicación con el entorno, parece razonable pensar que una teoría científica que pretende dar una explicación a fenómenos de tan extraordinaria complejidad no puede estar basada en explicaciones simples, sino que seguramente han de ser tan complejas como nos indican los datos.

LA CÉLULA COMO SISTEMA COMPLEJO

La concepción del "gen" como "unidad de información genética" ha sido abolida por las observaciones sobre los mecanismos de control de la expresión génica. Por una parte, la mayoría de los genes están formados por tramos de ADN de mayor o menor dimensión (los exones) interrumpidos por largos segmentos no codificadores de proteínas (los intrones). Cuando la secuencia completa se transcribe a ARN, los tramos no codificadores se separan de ésta. El proceso conocido como *splicing* alternativo consiste en que se pueden ligar diferentes exones y se pueden intercambiar con lo que se pueden obtener muchas proteínas diferentes a partir de "un gen". En casos de genes con un gran número de exones el número de proteínas puede ser enorme (del orden de decenas de miles). Dentro de este proceso existe, además, un *splicing* alternativo postranscripcional, entre los diferentes transcritos primarios, lo que multiplica las posibilidades combinatorias y como consecuencia las proteínas disponibles. En el Hombre, hasta el 95% de los genes humanos pueden generar distintos transcritos (Pan et al., 2008). Pero estas variantes no son, en absoluto, resultado de combinaciones aleatorias, sino que están involucradas en fenómenos de señalización, comunicación celular, desarrollo y apoptosis (Liu y Altman, 2003) están reguladas temporal y espacialmente en las distintas células, tejidos y órganos (Xu et al., 2002) en relación con las condiciones del ambiente celular (Herber y Rich, 1999) y, por tanto, del ambiente externo. Sin embargo, lo que hasta hace muy poco se consideraba "el genoma", es decir, los genes codificadores de proteínas, constituye solamente el 1,5% de la totalidad del genoma real. Entre toda la inmensa complejidad de lo que constituye el control de la información genética, ha surgido con una gran importancia (seguramente la fundamental) la actividad de lo que, gracias a la "aportación" de la llamada "teoría del gen egoísta" (Dawkins 76), ha permanecido durante muchos años fuera del foco de interés de los genetistas (von Sternberg, 2002) por su consideración de "ADN basura" (más concretamente "chatarra"). La fracción "no codificante" del genoma, que constituye el 98,5% de la totalidad del genoma, está formada por "ADN intergénico", es decir, intrones, virus endógenos, elementos móviles y una gran variedad de secuencias repetidas en mayor o menor medida entre las que se encuentran, por ejemplo, los "elementos ultraconservados" específicos de vertebrados, las LINE (*long interspersed elements*), las SINE (*short interspersed elements*) entre ellas, las ALU, elementos repetidos específicos de primates. En esta región del genoma se encuentra el sistema de control de la actividad de la fracción codificante, fundamentalmente, mediante los microARN, miles de moléculas de entre 21 y 25 nucleósidos cuyo origen está en las secuencias repetidas los elementos móviles y los virus endógenos (Reinhart et al., 2002; Pfeffer et al., 2004; Marjori y Birchler, 2005) (lo que se denominaba "ADN intergénico" o "ADN basura"), controlan la expresión de los genes codificadores de proteínas, así como las interacciones ARN-ADN, ADN-ADN Y ADN-proteínas (Mattick, 2001), mediante complejos fenómenos que incluyen metilación, transfección, *imprinting*, ARN de interferencia, cosupresión y silenciamiento transgénico (Mattick y Gagen, 2001; Vitali et al., 2003). Las "poblaciones" de microARNs son específicas de cada tipo de célula y tejido en cada momento (Sempere et al., 2004; Houbaviy et al., 2003) y constituyen una red de control y comunicación que integra procesos de transcripción y regulación en distintos niveles como son: transcripción específica de cada tejido (Bartel, 2004; Bartel y Chen, 2004), mecanismos de respuesta al ambiente mediante control del *splicing* alternativo o procesos epigenéticos de silenciamiento o activación (Mattick, 2003, 2004) y control del desarrollo embrionario mediante regulación de genes *HOX* (Yekta et al., 2004; John, B. et al., 2004; Ronemus y Martienssen, 2005) en el que, entre otros, están involucrados microARNs codificados por los "elementos ultraconservados" (Bejerano et al., 2004; Iwama y Gojobori, 2004; Woolfe et al., 2005) pero también mediante la actividad de *enhancers* ("potenciadores") (Prabhakar et al., 2008) y de intrones, implicados en el *splicing* alternativo (Moran et al., 1995; Haugen et al., 2005). Todas estas actividades están condicionadas por el almacenamiento y procesamiento de información por parte del, por el momento, indescifrable *proteoma* (Gavin, A.C. et al., 2002; Ho, Y. et al. 2002), y por el estado del *metaboloma* (Barábasi y Oltvai, 2002), es decir, por las condiciones ambientales. Un ambiente, cuya influencia se muestra cada día más evidente en los fenómenos epigenéticos, cambios fenotípicos heredables (y reversibles) en la expresión génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN, mediante la metilación del ADN, las modificaciones de cromatina o histonas y "saltos" de elementos móviles (Becker, P. B., 2006; Richards, E. J., 2006; Slotkin, K. y Martienssen, R. 2007). Toda esta información ha derribado los tópicos asumidos durante años sobre la entidad de la información genética. Según E. Pearson (2006): "Cuanto más progresan nuestros conocimientos en bioquímica, más difícil es comprender qué es –si es que es algo- un gen". Pero también sobre su sistema de control. Según E. Pennisi (2004) desde la revista *Science*: "Los genes, piedra angular del desarrollo y funcionamiento de los

organismos, no pueden explicar por sí solos qué hace a las vacas vacas y maíz al maíz. Los mismos genes se han manifestado en organismos tan diferentes como, digamos, ratón y medusa. Es más, nuevos hallazgos de una variedad de investigadores han puesto en claro que es el exquisito control por el genoma de la actividad de cada gen —y no los genes per se— lo que más importa”.

En definitiva, se puede concluir que la idea de “gen” como “unidad de información genética” sobre la que se sustentaba la Teoría sintética, la base teórica de la Biología asumida hasta el momento, no tiene la menor base real. Es más, los datos verificables experimentalmente nos muestran una realidad de un significado totalmente opuesto a la concepción de las características rígidamente determinadas en los genes, aisladas del ambiente y variables al azar. Es el conjunto del genoma el que da sentido a la información contenida en las secuencias codificadoras de proteínas que no pueden considerarse ni siquiera como “palabras” con un significado concreto, sino más bien como “sílabas” que sólo adquieren sentido en relación al conjunto de instrucciones emitidas por el genoma en relación con el conjunto de la actividad celular. Unas instrucciones condicionadas por las circunstancias temporales y ambientales en las que el organismo se desenvuelve. Todo esto pone de manifiesto que no hay “genes malos” y mucho menos “al azar”, sino secuencias alteradas por algún tipo de agresiones o desestabilizaciones ambientales.

UN PUNTO DE PARTIDA

La inexistencia de una base teórica capaz de dar sentido y coherencia a la gran cantidad de información que se ha acumulado en los últimos años viene siendo denunciada, de un modo esporádico, en las más prestigiosas revistas científicas (Gee, 2000 a; Knight, 2002; Goldenfeld y Woese, 2007), pero la que, además, se acompaña de una propuesta con un contenido claro y concreto es la escrita en 2002 por P. Ball en la revista Nature: ***“La Biología carece de un marco teórico para describir este tipo de situación /.../ los biólogos van a tener que construir una nueva biología. Desde que en los años sesenta se descifró el código genético, la biología molecular ha sido una ciencia cualitativa, dedicada a investigar y clasificar las moléculas de la célula como los zoólogos victorianos catalogaban las especies. El genoma humano marca la culminación de ese esfuerzo. Ahora se necesitan modelos y teorías que ayuden a lograr que la inmensa fortuna de datos que se han amasado cobre sentido”.*** Y un primer paso en este sentido puede ser recurrir a los datos de que disponemos que sean susceptibles de arrojar alguna información sobre cómo se han podido organizar estos procesos de tan extremada complejidad.

Los datos que se han obtenido de las rocas más antiguas de la Tierra muestran “ecosistemas bacterianos complejos” (Allwood et al., 2006) posiblemente antes de que el planeta acabara de formarse. Esto, junto con consideraciones sobre la inviabilidad ecológica de la existencia de un solo tipo de bacteria (Guerrero, R. et al., 2002), hace pensar que, de alguna forma, tuvieron que “aparecer” así en la Tierra. Y no parece resultar una posibilidad descabellada. Según Henry Gee (2000 b): *Aunque microscópicas, las cianobacterias están constituidas por células y tienen una bioquímica tan sofisticada como cualquier otra forma de vida. ¿Cómo pudieron haber evolucionado de una simple mezcla de productos químicos en tan corto tiempo? Esos problemas están conduciendo a los investigadores interesados en el origen de la vida a mirar de otra forma una sugerencia considerada usualmente una chifladura: que la vida haya evolucionado en algún lugar del Universo y haya llegado a la Tierra desde el espacio. Ahora están comenzando a comprobar esta idea experimentalmente.* Desde luego, las sorprendente y difícilmente explicables capacidades de las bacterias como “adaptaciones al azar”, su capacidad para vivir en los hábitats más extremos e inadecuados para la vida (se podría decir, innecesarios), desde el interior de rocas hasta fumarolas submarinas, desde el interior de reactores nucleares hasta estériles salinas, y su capacidad para “adaptarse” a condiciones “artificiales” a las que jamás han estado expuestas en la Naturaleza hace esta explicación insostenible desde el punto de vista convencional. Su inexplicable abanico de nutrientes, desde sustancias industriales tóxicas hasta minerales escasos como titanio, les convierte en algo “especial” dentro de los seres vivos. Pero esta condición especial se acentúa si tenemos en cuenta que las bacterias fueron fundamentales para la aparición de la vida en la Tierra, al hacer la atmósfera adecuada para la vida tal como la conocemos mediante el proceso de fotosíntesis (Margulis y Sagan, 1995). También fueron responsables de la misma vida: las células que componen todos los organismos fueron formadas por fusiones de distintos tipos de bacterias de las que sus secuencias génicas se pueden identificar en los organismos actuales (Gupta, 2000), y muchas de las características (es decir, no todas) de la célula eucariota derivan de sus componentes bacterianos, incluidas las mitocondrias, cuya participación en procesos celulares fundamentales resulta cada día más notoria (Wiedemann et al., 2009). En la actualidad, son los elementos básicos de la cadena trófica en el mar y en la tierra y en el aire (Howard et al., 2006; Lambais et al., 2006) y siguen siendo fundamentales en el mantenimiento de la vida: *“Purifican el agua, degradan las sustancias tóxicas, y reciclan los productos de desecho, reponen el dióxido de carbono a la atmósfera y hacen disponible a las plantas el nitrógeno de la atmósfera. Sin ellas, los continentes serían desiertos que albergarían poco más que líquenes”* (Gewin, 2006), incluso en el interior y el exterior de los organismos (en el humano su número es diez veces superior al de sus células componentes).

La mayor parte de ellas son todavía desconocidas y se calcula que su biomasa total es mayor que la biomasa vegetal terrestre.

Otra información de un significado sobre el que también parece conveniente recapacitar es la referente a los virus: Su número estimado en la Tierra es de cinco a veinticinco veces mayor que el de bacterias. Los datos indican que su “aparición” en la Tierra fue simultánea con la de las bacterias (Woese, 2002) y la parte de las características de la célula eucariota no existentes en bacterias (ARN mensajero, cromosomas lineales y separación de la transcripción de la traslación) se han identificado como de muy probable procedencia viral (Bell, 2001; Livingstone, 2006). Incluso las proteínas mitocondriales responsables de la replicación y la transcripción se han identificado con un origen viral (Shutt y Gray, 2006) Las actividades de los virus en los ecosistemas marinos y terrestres (Williamson, K. E., Wommack, K. E. y Radosevich, M., 2003; Suttle, C. A., 2005) son, al igual que las de las bacterias, fundamentales. En los suelos, actúan como elementos de comunicación entre las bacterias mediante la transferencia genética horizontal (Ben Jacob, E. et al., 2005; Hamilton, 2006) en el mar tienen actividades tan significativas como estas: *influence many biogeochemical and ecological processes, including nutrient cycling, system respiration, particle size-distributions and sinking rates, bacterial and algal biodiversity and species distributions, algal bloom control, dimethyl sulphide formation and genetic transfer*. Los derivados sulfurosos producto de esa actividad contribuyen a la nucleación de las nubes (Fuhrman, 1999). Hasta el 80% de las secuencias encontradas en los virus marinos y terrestres no son conocidas en ningún organismo animal ni vegetal. (Villareal, 2004; Hamilton, 2006).

En cuanto a sus actividades en los organismos, los datos que se están obteniendo los convierten en los elementos fundamentales en la construcción de la vida. Además de las características de la célula eucariota no existentes en las bacterias que se han identificado como procedentes de virus, más significativo aún es el hecho de que la inmensa mayor parte de los genomas animales y vegetales (la parte no proveniente de las bacterias) está formada por virus endógenos que se expresan como parte constituyente de éstos (Britten, R.J., 2004) y elementos móviles y secuencias repetidas derivadas de virus que se han considerado erróneamente durante años “ADN basura” gracias a la “aportación científica” de Richard Dawkins (1976) con su pernicioso libro “El gen egoísta” (Sandín, 2002; von Sternberg, R., 2002). Entre las muchas secuencias fundamentales con un más que probable origen viral, los genes homeóticos responsables del control del desarrollo embrionario, cuya disposición en los cromosomas de secuencias repetidas en tandem revela un evidente origen en retrotransposones (capaces de hacer, con la ayuda del genoma, duplicaciones de sí mismos), a su vez derivados de retrovirus (Wagner, G. P. et al., 2003; García-Fernández, J., 2005). Una de las funciones más llamativas es la realizada por los virus endógenos W, cuya misión en los mamíferos consiste en la formación de la placenta, la fusión del sincitiotrofoblasto y la inmunosupresión materna durante el embarazo (Venables et al., 1995; Harris, 1998; Mi et al., 2000; Muir et al., 2004). Pero la cantidad, no sólo de “genes” sino de proteínas fundamentales en los organismos eucariotas (vease Sandín, 2006) no existentes en bacterias y adquiridas de virus sería inacabable (Adams y Cory, 1998; Barry y McFadden, 1999; Markine-Goriaynoff et al., 2004; Gabus et al., 2001; Medstrand y Mag, 1998; Jamain et al., 2001; Villareal & De Filippis, 2000), aunque, en ocasiones, los propios descubridores, llevados por la interpretación darwinista las consideran aparecidas misteriosamente (“al azar”) en los eucariotas y adquiridas por los virus (Hughes & Friedman, 2003) a los que acusan de “secuestradores”, “saboteadores” o “imitadores” (Markine-Goriaynoff et al., 2004) sin tener en cuenta que los virus en estado libre son absolutamente inertes, y que se ha podido comprobar que es la célula la que utiliza y activa los componentes de los virus (Cohen, 2008).

La implicación directa de las bacterias y los virus en la evolución de la vida mediante un proceso de “integración de sistemas complejos” (Sandín, 1997) resulta cada día más patente a la luz de los progresos en la tecnología de la investigación y en la capacidad de análisis de los nuevos modelos matemáticos. Según Hamilton (2006) *Viruses have long been viewed as nature's outsiders. As parasites that depend on a host cell for survival, they don't seem to have fully earned the stripes of a living organism. But they are actually far more abundant, diverse and complex than once thought. Recent calculations suggest there may be more undiscovered genes in the viral world — most belonging to phages — than in all other life forms combined. And this vast presence and diversity has profound effects on the rest of life. By shuttling genes into and out of their hosts, viruses seem to be a major driving force in the evolution of higher organisms. Even within our own genome, genes that came from viruses are hard at work. This in turn has led to the realization that viruses probably play a major role in the ecological, biochemical and evolutionary processes that underlie the entire natural world. Rather than being the outsiders, viruses have emerged as perhaps life's most ubiquitous presence.* Para Goldenfeld y Woese (2007) *The emerging picture of microbes as gene-swapping collectives demands a revision of such concepts as organism, species and evolution itself. The place to start is horizontal gene transfer (HGT), the non-genealogical transfer of genetic material from one organism to another — such as from one bacterium to another or from viruses to bacteria. Equally exciting is the realization that viruses have a fundamental role in the biosphere, in both immediate and long-term evolutionary senses. Recent work suggests that viruses are an important repository and memory of a community's genetic information, contributing to the system's evolutionary dynamics and stability. ... Thus, we regard as regrettable the conventional concatenation of Darwin's name with evolution, because other modalities must also be considered.* Es más, la simulación

mediante avanzados modelos matemáticos llevados a cabo en la universidad de Rice (Park y Deem, 2007), han permitido reconstruir el fenómeno a partir de los datos existentes: *the speed of evolution has increased because bacteria and viruses constantly exchange transposable chunks of DNA between species, thus making it possible for life forms to evolve faster than they would if they relied only on sexual selection or random genetic mutations*. Es decir, el aspecto patológico con que se ha “estigmatizado” a las bacterias y a los virus a causa de la concepción competitiva de los fenómenos biológicos resulta extremadamente minoritario y es el resultado de algún tipo de desestabilización de sus funciones, de algún desequilibrio de sus relaciones naturales.

La repercusión de toda esta información en la comprensión del fenómeno evolutivo, y como consecuencia en los fenómenos de la vida son enormes, y permiten dotar de un contenido empírico a la propuesta teórica de Von Bertalanffy (1976) sobre la descripción de los fenómenos de la Naturaleza en términos de sistemas complejos. Según esta propuesta, un sistema se define como un conjunto organizado de partes interactuantes e interdependientes que se relacionan formando un todo unitario y complejo. Entre los distintos tipos de sistemas, los seres vivos se ajustan a las características de los llamados "sistemas orgánicos u homeostáticos" (capaces de ajustarse a los cambios externos e internos) y están organizados en subsistemas que conforman un sistema de rango mayor (macrosistema). Los sistemas complejos adaptativos son muy estables y no son susceptibles a cambios en su organización. Cualquier cambio en una parte del sistema provoca ineludiblemente cambios correlativos en otras partes hasta lograr un nuevo tipo de estabilidad dinámica, pero ante un desequilibrio suficientemente grave, su respuesta es binaria: un colapso (derrumbe) catastrófico o un salto en el nivel de complejidad (debido a su tendencia a generar patrones de comportamiento global). Es decir: **adaptación** (ajuste al entorno) y **evolución** (cambio de organización) constituyen procesos diferentes. Las características, la evolución y el comportamiento de estos sistemas “orgánicos” derivarían, pues, de las de sus componentes organizados mediante la “integración de sistemas complejos”: *“Este modelo se podría sintetizar de esta forma: el origen y evolución de la vida sería un proceso de integración de sistemas complejos que se autoorganizarían en otros sistemas de nivel mayor. Las unidades básicas serían las bacterias que cuentan con todos los procesos y mecanismos fundamentales de la vida celular, cuyos componentes parecen haberse conservado con muy pocos cambios a lo largo del proceso evolutivo. Los virus, mediante su mecanismo de integración cromosómica, serían los que, bien individualmente, bien mediante combinaciones entre ellos, introducirían las nuevas secuencias responsables del control embrionario de la aparición de nuevos tejidos y órganos, así como de la regulación de su funcionamiento.*

La capacidad de respuesta de bacterias y virus a estímulos ambientales, justificaría, los inevitablemente rápidos y amplios cambios que muestra el registro fósil obligados por la compleja interrelación de unos tejidos con otros y con el total del organismo. Y su carácter "infectivo" haría posibles estos cambios simultáneamente en un considerable número de individuos. Por otra parte, este carácter infectivo, podría estar implicado en las extinciones masivas y selectivas, muchas coincidentes con períodos de disturbios ambientales, las cuales serían parte del mecanismo del proceso evolutivo”. (Sandín, 1997). Las implicaciones de esta propuesta en la comprensión de los procesos evolutivos ya han sido documentadas y argumentadas ampliamente en otras ocasiones (Sandín 1995, 1997, 2002, 2006), pero en este caso el interés de este escrito pretende centrarse en los problemas mencionados al inicio en relación con las posibles amenazas que la manipulación de fenómenos biológicos pueden suponer para el equilibrio de la Naturaleza y, en última instancia, para el conjunto de la Humanidad.

LA BIOLOGÍA EN LA ENCRUCIJADA, LA HUMANIDAD EN LA ENCRUCIJADA

La investigación en Biología se está convirtiendo (se ha convertido) en una dura competencia entre distintos centros de investigación por lograr descubrimientos con posibles aplicaciones, es decir, con interés comercial al estar financiada de un modo mayoritario por empresas privadas. Y este es el carácter de las peligrosas actividades que hemos comentado al inicio e este escrito. Un peligro que, de seguir por este camino puede resultar de dimensiones incalculables. Porque los objetivos que se pretenden conseguir están basados en una concepción reduccionista y competitiva que deja a la Naturaleza y a la Humanidad en manos del azar, totalmente de espaldas a la realidad de los conocimientos sobre los procesos que conforman la vida.

Los datos reales, derivados de la cada día más menguante investigación llamada “básica” es decir no “aplicada”, ponen de manifiesto que vivimos literalmente inmersos, en nuestro interior y en el exterior, en un inconcebible número de bacterias y virus que cumplen unas funciones esenciales todos los ecosistemas, participando en importantes ciclos biogeoquímicos, en transferencia horizontal de genes, cumpliendo una función de almacenamiento de información genética y contribuyendo a la dinámica evolutiva del sistema y a su estabilidad, ya que mantienen el equilibrio de la diversidad ambiental y son los portadores de información genética entre diferentes ambientes. Que sus secuencias y las derivadas de ellas son los componentes fundamentales de los genomas de los seres vivos y que su capacidad de respuesta a las

agresiones ambientales puede tener consecuencias imprevisibles como resultado de las manipulaciones, las alteraciones de su función natural a que son sometidos sin la menor consciencia de su verdadera entidad.

La más dramática (por el momento) de las evidencias de estos peligros la constituye el origen del retrovirus **híbrido** causante del SIDA, cuya aparición fue puesta en evidencia por el periodista Edward Hooper (1999). Desde 1992 hasta 1999, siguió el rastro de la aparición del SIDA hasta las ruinas de un laboratorio en Stanleyville en el interior del Congo, por entonces belga, en el que un equipo dirigido por el Dr. Hilary Koprowski, elaboró una vacuna contra la polio utilizando como sustrato riñones de chimpancé y macaco. El “ensayo” de esta vacuna activa tuvo lugar entre 1957 y 1960, mediante un método muy habitual “en aquellos tiempos”, la vacunación de más de un millón de niños en diversas “colonias” de la zona. Niños cuyas condiciones de vida (y, por tanto, de salud) no eran precisamente las más adecuadas. En un debate en el que el periodista expuso sus datos, perfectamente documentados, Koprowsky negó, en contra de las afirmaciones de los auxiliares nativos y de las fotografías existentes, el uso de chimpancés para la obtención de las vacunas. Hooper fue vapuleado públicamente por una comisión de científicos que negaron rotundamente esa relación, aunque no se consiguió encontrar ninguna muestra de las vacunas que permitiera examinar su contenido. Parece comprensible que los científicos no quieran ni siquiera pensar en esa posibilidad. Desde entonces, se han publicado varios “rigurosos” estudios que asociaban el origen del sida con mercados africanos en los que era práctica habitual la venta de carne de mono o, más recientemente, “retrasando” la fecha de aparición hasta el siglo XIX mediante un supuesto “reloj molecular” basado en la comparación de cambios en las secuencias genéticas de virus. Lo que ni Hooper ni Koprowsky podían saber era que los mamíferos tenemos los virus endógenos anteriormente mencionados que se expresan en los linfocitos y que son responsables de la inmunodepresión materna durante el embarazo. La inmunodepresión que produce el virus híbrido del SIDA. En la actualidad, Koprowsky es uno de los científicos con más patentes a su nombre.

Pero la posibilidad de producir nuevos virus híbridos con consecuencias imposibles de predecir no parece haber desaparecido. Los xenotransplantes (transplantes de órganos animales a seres humanos) han sido calificados por la revista Wall Street Journal como uno de los grandes negocios del futuro ante la escasez de donantes. Los intentos llevados a cabo unos años atrás han constituido un fracaso por el “rechazo hiperagudo” que conducía a la rápida muerte del paciente. La solución que se pretende es conseguir cerdos transgénicos que expresen inmunoglobulinas humanas para evitar el rechazo. La consecuencia más probable de la supervivencia del paciente sería la hibridación de virus endógenos de cerdo y humano y el riesgo de una nueva pandemia. (Martin et al., 1999; Blusch et al., 2000; Tackle et al., 2000).

Los fracasos de los intentos de manipular procesos de una enorme complejidad sin la menor capacidad de controlar sus resultados, como los intentos, basados en las concepciones desfasadas, de cambiar “genes” deteriorados por “genes buenos” han llevado a la muerte a los pacientes implicados en los “ensayos”. El caso más conocido fue, en 1999, el del joven Jesse Gelsinger, cuya deficiencia enzimática podía controlar perfectamente mediante medicamentos. El uso de un adenovirus modificado con las secuencias supuestamente adecuadas, le produjo una reacción inmunológica severa que condujo a un fallo multiorgánico que le causó la muerte. Pero los intentos no han finalizado y, a pesar del secretismo con que se llevan a cabo estos experimentos con seres humanos, en 2007 se conoció una nueva muerte en condiciones semejantes, la de la joven Jolee Mohr en un intento de tratar una artritis reumática, también controlable con medicamentos convencionales. Otras seis muertes debidas a ensayos de terapia génica han salido a la luz en Estados Unidos, aunque se desconoce el número real de estos sucesos (Kolehmainen, S. F. <http://www.actionbioscience.org/biotech/kolehmainen.html>).

Otro problema con un trasfondo semejante, tanto en el aspecto conceptual como en el económico es el referente a las vacunas. Desde el punto de vista de las nuevas informaciones sobre la ubicuidad y las actividades de bacterias y virus, la inmunidad natural es un fenómeno mediante el que el organismo mantiene el equilibrio con los innumerables microorganismos de su interior y del entorno. En unas condiciones razonables (no exageradas) de higiene y condiciones adecuadas de nutrición y salud, se produce sin ningún problema. Pero la introducción en el torrente circulatorio de variadas dosis de antígenos o microorganismos “atenuados” saltando la primera barrera inmunitaria, puede producir una debilitación del sistema inmune, haciendo a la población más susceptible a enfermedades y produciendo problemas inmunitarios. Incluso, los aditivos de algunas vacunas derivados del mercurio o del aluminio, que son neurotóxicos, se han asociado por expertos “silenciados” ((Rimland, <http://www.autisme.net/>) a problemas neurológicos y al aumento de la incidencia de autismo. Es más, los sustratos celulares utilizados para su elaboración contienen, con toda seguridad, virus endógenos cuya actividad en el organismo receptor es impredecible (Khan et al., 2009). Los intereses económicos existentes detrás de las campañas de “información” sobre la necesidad de las vacunaciones se pusieron claramente de

manifiesto en el caso de la innecesaria y peligrosa vacuna contra el papilomavirus. Se descubrió que dos de los miembros del tribunal que concedió el Nóbel (la mejor publicidad) a Zur Hausen estaban relacionados con la industria farmacéutica. Pero lo que resulta más enigmático es la “aparición” del extraño virus “recombinante” de tres especies diferentes denominado H1N1, especialmente si tenemos en cuenta la extrema especificidad de los virus y las escasas posibilidades de estas hibridaciones en condiciones naturales (Duven, 2009; ISIS Report, 2009)

Pero, posiblemente, el peligro cuyas repercusiones pueden resultar de proporciones incalculables es el derivado de las manipulaciones involucradas en la generación de organismos transgénicos. Los evidentes peligros para la salud de los consumidores de alimentos genéticamente modificados han sido suficientemente constatados, y así lo ha denunciado recientemente (8-5-2009) la American Academy of Environmental Medicine: “*There is more than a casual association between GM foods and adverse health effects. Several animal studies indicate serious health risks associated with GM food consumption including infertility, immune dysregulation, accelerated aging, dysregulation of genes associated with cholesterol synthesis, insulin regulation, cell signaling, and protein formation, and changes in the liver, kidney, spleen and gastrointestinal system*”. Sin embargo, estos pueden resultar unos riesgos menores en comparación con las probables consecuencias globales a medio o largo plazo. Se ha podido comprobar que las secuencias introducidas en las plantas transgénicas (promotores virales, plásmidos y elementos móviles) sufren recombinaciones con las secuencias del organismo receptor (Collonier, C. et al., 2003). Los peligros potenciales incluyen reordenamiento genómico, mutagenesis inserccional, carcinogenesis inserccional, reactivación de virus “durmientes” y generación de nuevos virus. También se han evidenciado los riesgos de transferencia genética horizontal a la Naturaleza de estos genes de nueva creación: “*Transgenic DNA is in many respects optimised for horizontal gene transfer. It is designed to cross species barriers and to jump into genomes, and it has homologies to the DNA of many species and their genetic parasites (plasmids, transposons and viruses), thereby enhancing recombination with all of them.. Transgenic constructs contain new combinations of genes that have never existed, and they also amplify gene products that have never been part of our food chain* (ISIS, 2002). El problema no denunciado en estas investigaciones es que los supuestos “virus durmientes” y los “parásitos genéticos” son, en realidad, secuencias con una función concreta en los organismos y en todos los ecosistemas y la disrupción de estas funciones, la posible activación en forma de patógenos y la expansión mediante transferencia horizontal puede tener unas repercusiones dramáticas, no sólo para la salud de los seres humanos, sino para la del ecosistema global en el que los virus y las bacterias, con su capacidad de intercambio de información genética, son la base y el componente mayoritario.

Parece necesario, incluso urgente, detenerse a reflexionar sobre el significado de los nuevos conocimientos de los fenómenos naturales. Unos conocimientos que nos acercan a unos procesos de una enorme complejidad en la que todos sus componentes están interrelacionados y en la que todos son necesarios, imprescindibles para el mantenimiento de la “red de la vida”, de un macrosistema en un sofisticado equilibrio. A reflexionar sobre cual puede ser el motivo de que estos conocimientos sobre la verdadera condición y actividad de los virus y las bacterias se mantengan al margen de las interpretaciones convencionales. Y también reflexionar sobre cuales son los verdaderos intereses que existen detrás de estas peligrosas manipulaciones de la Naturaleza. De estas agresiones al equilibrio natural de los fenómenos biológicos, cuyas consecuencias estamos muy lejos de poder predecir y más aún de controlar. Los jóvenes científicos tienen por delante el reto de construir una biología que no pretenda dominar, controlar la Naturaleza, sino comprenderla y hacer posible una coexistencia pacífica entre todos sus componentes, en la que la responsabilidad basada en los conocimientos científicos sustituya al irresponsable azar, la cooperación sustituya a la destructiva competencia y en la que todos, hasta el último de los seres con los que compartimos la Tierra, tengan derecho a la vida.

REFERENCIAS

Adams, J.M. & Cory, S. 1998. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*, **28**: 1322-1326.

Allwood, A. C., Malcolm R. Walter, Balz S. Kamber, Craig P. Marshall & Ian W. Burch (2006). Stromatolite reef from the Early Archaean era of Australia *Nature* Vol **441** | 8 June | doi:10.1038/nature04764

American Academy of Environmental Medicine (2009). The American Academy Of Environmental Medicine Calls For Immediate Moratorium On Genetically Modified Foods <http://www.aeonline.org/gmopressrelease.html>

Ayala, F.J. 1999. *La teoría de la evolución. De Darwin a los últimos avances de la genética*. Temas de hoy. Madrid.

- Ball, P. 2001a. Ideas for a new biology. *Nature News* 15 Feb.
- Barabási, A-L. & Oltvai, Z. N. (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics* **5**, 101-113; doi:10.1038/nrg1272
- Bartel, D.P. 2004. MicroRNAs: genomic, biogenesis, mechanism and function. *Cell* **116** (2): 281-297.
- Bartel, D.P. & Chen, Ch-Z. 2004. Micromanagers of Gene Expression: The Potentially Widespread Influence of Metazoan microRNAs. *Nature Reviews Genetics* **5**: 396-400.
- Barry, M. & McFadden, G. 1998. Apoptosis regulators from DNA viruses. *Current Opinion Immunology* **10**: 422-430.
- Becker, P. B. (2006). Gene regulation: A finger on the mark. *Nature* **442**, 31-32
- Bejerano, G., Pheasant, M. & Makunin, I. 2004. Ultraconserved Elements in the Human Genome. *Science* **304** (5675): 1321-2325.
- Bell, P.J. 2001. Viral eukaryogenesis: was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus?. *Journal of Molecular Evolution* **53**(3): 251-256.
- Ben Jacob, E, Aharonov, Y. and Aspira, Y. (2005). Bacteria harnessing complexity. *Biofilms*.**1**, 239- 263
- Blusch, J.H. Patience, C., Takeuchi, Y., Templin, C., Roos, C., Von Der Helm, K., Steinhoff, G., Martin, U. (2000). Baboons unsuitable model for pig human transplants: Infection of nonhuman primate cells by pig endogenous retrovirus. *J. Virol.* **74**, 7687-7690
- Britten, R. J. (2004). Coding sequences of functioning human genes derived entirely from mobile element sequences *PNAS* vol. **101** no. 48, 16825–16830
- Brosius, J. 1999. Genomes were forged by massive bombardments with retroelements and retrosequences. *Genetica* **107** (1-3): 209-238.
- Cohen, J. (2008). HIV Gets By With a Lot of Help From Human Host. *Science* Vol. **319**.no.5860,pp.143-144.
- Collonier C, Berthier G, Boyer F, Duplan M-N, Fernandez S, Kebdani N, Kobilinsky A, Romanuk M, Bertheau Y. (2003). Characterization of commercial GMO inserts: a source of useful material to study genome fluidity. Poster courtesy of Pr. Gilles-Eric Seralini, Président du Conseil Scientifique du CRII-GEN, www.crii-gen.org
- Dawkins, R. 1976. *The selfish gene*. Oxford University Press. Oxford.
- Duveen, P. (2009) Virologist to make his case for lab origin of swine flu. Opednews.com, 4 July 2009, <http://www.opednews.com/articles/Virologist-to-make-his-cas-by-Peter-Duveen-090630-103.html>
- Fuhrman, J. A. 1999. Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects. *Nature* **399**: 415-417.
- Gabus, C., Auxilien, S., Pechoux, C., Dormont, D., Swietnicki, W., Morillas, M., Surewicz, W., Nandi, P. & Darlix, J.L. 2001. The prion protein has DNA strand transfer properties similar to retroviral nucleocapsid protein. *Journal of Molecular Biology* **307** (4): 1011-1021.
- Garcia-Fernández, J. (2005). The genesis and evolution of homeobox gene clusters. *Nature Reviews Genetics* Volume **6**, 881-892.
- Gavin, A.C. et al., (2002). Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature*, **415**: 141-147.

- Gee, H. (2000 a). Of Goethe, genomes and how babies are made. *Nature science update*. 10 Feb.
- Gee, h. (2000 b). Life, but not as we know it. | *Nature* Published online 27 June 2000 | doi:10.1038/news000629
- Gewin, V. 2006. Genomics: Discovery in the dirt. *Nature* .Published online: 25 January 2006; | doi:10.1038/439384a
- Guerrero, R. Piqueras, M. y Berlanga, M. (2002). Microbial mats and the search for minimal ecosystems. *Int Microbiol* **5**: 177–188
- Goldenfeld, N. and Woese, C. (2007). Biology's next revolution. *Nature* **445**, 369.
- Gupta, R.S. 2000. The natural evolutionary relationships among prokaryotes. *Critical Reviews in Microbiology* **26**: 111-131.
- Hamilton, G. (2006) Virology: The gene weavers *Nature* **441**, 683-685 (8 June 2006) | doi:10.1038/441683a; Published online 7 June 2006
- Harris, C.L. (1985): "*Evolución. Génesis y revelaciones*". Hermann Blume. Madrid.
- Harris, J.R. 1998. Placental endogenous retrovirus (ERV): Structural, functional and evolutionary significance. *BioEssays* **20**: 307-316.
- Haugen, P., Simon, D.M. & Bhattacharya, D. 2005. The natural history of group I introns. *Trends in Genetics* **21** (2): 111-119.
- Herbert, A. & Rich, A. 1999. RNA processing and the evolution of eukaryotes. *Nature Genetics* **21**: 265-269.
- Ho, Y, et al., 2002. Systematic identification of protein complexes in *Saccharomyces cerevisiae* by mass spectrometry. *Nature*, **415**: 180-183.
- Hooper, E. (1999) *The river : a journey to the source of HIV and AIDS* Boston, MA : Little, Brown and Co.
- Houbaviy, H.B., Murray, M.F., & Sharp, P.A. 2003. Embryonic stem cell-specific microRNAs. *Developmental Cell* **5**: 351-358.
- Howard, E. C. et al., 2006. Bacterial Taxa That Limit Sulfur Flux from the Ocean. *Science*, Vol. **314**. no. 5799, pp. 649 – 652.
- Hughes, A.L. & Friedman, R. 2003. Genome-Wide Survey for Genes Horizontally Transferred from Cellular Organisms to Baculoviruses. *Molecular Biology and Evolution* **20** (6): 979-987.
- ISIS, 2002. Recent Evidence Confirms Risks of Horizontal Gene Transfer. Contribution to ACNFP/Foods Standards Agency Open Meeting 13 November 2002.
- ISIS Report 27/7/09. Fast-tracked Swine Flu Vaccine under Fire
- Iwama, H. & Gojobori, T. 2004. Highly conserved upstream sequences for transcription factor genes can implications for the regulatory network. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **101**: 16983-16984
- Jamain, S., Girondot, M., Leroy, P., Clergue, M., Quach, H., Fellous, M. & Bourgeron, T. 2001. Transduction of the human gene FAM8A1 by endogenous retrovirus during primate evolution. *Genomics* **78**: 38-45.

John, B., Enright, A.J., Aravin, A., Tuschl, T., Sander, C. & Marks, D.S. 2004. Human MicroRNA Targets. *PLoS Biology* 2 (11): e363.

Khan AS, Ma W, Ma Y, Kumar A, Williams DK, Muller J, Ma H, Galvin TA. (2009). Proposed algorithm to investigate latent and occult viruses in vaccine cell substrates by chemical induction. *Biologicals*. 2009 Mar 17. [Epub ahead of print]

Knight, J. 2002. Physics meets biology: Bridging the culture gap. *Nature*, **419**: 244-246.

Kolehmainen, S. F. The Dangerous Promise of Gene Therapy
<http://www.actionbioscience.org/biotech/kolehmainen.html>

Lambais, M. R. et al., 2006. Bacterial Diversity in Tree Canopies of the Atlantic Forest *Science*, Vol. **312**. no. 5782, p. 1917

Liu, S. & Altman, R.B. 2003. Large scale study of protein domains distribution in the context of alternative splicing. *Nucleic Acids Research* **31** (16): 4828-4835.

Livingstone Bell P. J. (2006). Sex and the eukaryotic cell cycle is consistent with a viral ancestry for the eukaryotic nucleus. *Journal of Theoretical Biology* vol. **243**, no1, pp. 54-63

Margulis, L. & Sagan, D. 1995. *What is life?*. Simon & Schuster. New York, London.

Marjori, A. & Birchler, J.A. 2005. RNAi-Mediated Pathways in the Nucleus. *Nature Reviews Genetics* **6**: 24-35.

Markine-Goriaynoff, N. & al. 2004. Glycosyltransferases encoded by viruses. *Journal of General Virology* **85**: 2741-2754.

Martin, U., Steinhoff, G., Kiessig, V., Chickobava, M., Anssar, M., Morschheuse, T., Lapin, G., and Haverich, A. (1999). Porcine endogenous retrovirus is transmitted neither in vivo nor in vitro from porcine endothelial cells to baboons. *Transplant Proc.* **1**, 913-914.

Mattick, J.S. 2001. Non-coding RNAs: the architects of eukariotic complexity. *EMBO Reports* **2** (11): 986-991.

Mattick, J.S. & Gagen, M.J. 2001. The Evolution of Controlled Multitasked Gene Networks: The Role of Introns and Other Noncoding RNAs in the Development of Complex Organisms. *Molecular Biology and Evolution* **18**: 1611-1630.

Mattick, J.S. 2003. Challenging the Dogma: the hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms. *BioEssays* **25**: 930-935.

Mattick, J.S. 2004. DNA regulation: A new Genetics?. *Nature Reviews Genetics* **5**: 316-323.

Mayr, E. (1997). The establishment of evolutionary biology as a discrete biological discipline. *BioEssays*, **19** (3): 263-266.

Medstrand, P. & Mag, D.L. 1998. Human-Specific Integrations of the HERV-K Endogenous Retrovirus Family. *Journal of Virology* **72** (12): 9782-9787.

Mi, S., Xinhua Lee, Xiang-Ping Li, Geertruida M. Veldman, Heather Finnerty, Lisa Racie, Edward Lavallie, Xiang-Yang Tang, Philippe Edouard, Steve Howes, James C. Keith & John M. McCoy 2000. Syncitin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* **403**: 785-789.

Milner, R. (1995). *Diccionario de la evolución*. Bibliograf, Barcelona

Mivart, St. G. 1871. On the génesis of species. Macmillan & Co., Londres.

Moran, J.V., Zimmerly, S., Eskes, R., Kennell, J.C. & Lambowitz, A.M. 1995. Mobil group II introns of yeast mitochondrial DNA are novel site-specific retroelements. *Molecular and Cellular Biology* **15** (5):2828-2838.

Muir, A., Lever, A. & Moffett, A. 2004. "Expression and functions of human endogenous retrovirus in the placenta: an update. *Placenta* **25** (A): 16-25.

Oltvai, Z.N. & Barabasi, A.L. 2002: Life´s Complexity Pyramid. *Science* **298** (5549): 763-764.

Pan, Q., Ofer Shai, Leo J. Lee, Brendan J. Frey & Benjamin J. Blencowe. (2008). Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nature Genetics* Published online: 2 November 2008 | doi:10.1038/ng.259

Park, J. M. and Deem, M. W. 820079. Phase Diagrams of Quasispecies Theory with Recombination and Horizontal Gene Transfer. *Physical Review Letters* **98**, 05810 doi:10.1103/PhysRevLett.98.058101

Pearson, H. 2003. DNA: Beyond the double helix. *Nature* **421**: 310-312.

Pennisi, E. 2004. Searching for the Genome's Second Code. *Science* **306**: (5696) 632-635.

Pfeffer, S., Zavolan, M., Grasser, F.A., Chien, M., Russo, J.J., Ju, J., John, B., Enright, A.J., Marks, D., Sander, C. & Tuschl, T. 2004. Identification of virus-encoded microRNAs. *Science* **304** (5671): 734-736.

Prabhakar, S. and Visel, A. (2008). **Human-Specific Gain of Function in a Developmental Enhancer.** *Science*
Vol. **321**. no. 5894, pp. 1346 - 1350

Reinhart, B.J. & Bartel, D.P. 2002. Small RNAs Correspond to Centromere Heterochromatic Repeats. *Science* **297**: 1831.

Reinhart, B.J., Weinstein, E., Rhoades, M., Bartel, B., Bartel, D. 2002. MicroRNAs in plants. *Genes & Development* **16**(13): 1616-1626.

Richards, E. J. (2006). Opinion: Inherited epigenetic variation — revisiting soft inheritance. *Nature Reviews Genetics* **7**, 395-401

Rimland, B. The Autism Explosion. Bernard Rimland, PhD. <http://www.autisme.net/>

Ronemus, M. & Martienssen, R. 2005. RNA interference: Methylation mystery. *Nature* **433**: 472-473.

Sandín, M. 1995. *Lamarck y los mensajeros. La función de los virus en la evolución.* Editorial Istmo. Madrid.

Sandín, M. (1997). Teoría Sintética: Crisis y Revolución. *Arbor*. N° **623-624**. Pp. 269-303.

Sandín, M. (2002). Una nueva biología para una nueva sociedad. *Política y Sociedad* Vol **39**, N° 3.

Sandín, M. (2006). La transformación de la evolución. *Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural. Sección Biológica*. Tomo **100**(1-4), 139-167.

Sempere, L.F., Freemantle, S., Pitha-Rowe, I., Moss, E., Dmitrovsky, E. & Ambros, V. 2004. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome Biology* **5**: R13.

Shutt, T. E. and Gray, M. W. (2006). Bacteriophage origins of mitochondrial replication and transcription proteins. *Trends in Genetics* Vol.**22** No.2, 92-95

- Suttle, C. A. (2005). Viruses in the sea. *Nature* **437**, 356-361
- Slotkin, R. K. and Martienssen, R. (2007). Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nature Reviews Genetics* **8**, 272-285
- Tackle, S., Kurth, R. and Denner, J. (2000). Porcine endogenous retroviruses inhibit human immune cell function : risk for xenotransplantation? *Virology* **268**, 87-93.
- Venables, P. J. 1995. Abundance of an endogenous retroviral envelope protein in placental trophoblast suggests a biological function. *Virology* **211**: 589-592.
- Villareal, L.P. & De Filippis, V.R. 2000. A Hypothesis for DNA Viruses as the Origin of Eukaryotic Replication Proteins. *Journal of Virology* **74** (15): 7079-7084.
- Villarreal, L. P. (2004). *Viruses and the Evolution of Life*. ASM Press, Washington
- Vitali, P., Royo, H., Seitz, H., Bachellerie, J.P., Hüttenhofer, A. & Cavallé, J. 2003. Identification of 13 Novel Human Modification Guide RNAs. *Nucleic Acids Research* **31** (22): 6543.
- von Bertalanffy, L. 1950. The theory of open systems in physics and biology. *Science* **11**: 23-29.
- von Sternberg, R. 2002. On the Roles of Repetitive DNA Elements in the context of a Unified Genomic-Epigenetic System. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **981**: 154-188.
- Wagner, G. P., Amemiya, C. and Ruddle, F. (2003). Hox cluster duplications and the opportunity for evolutionary novelties. *PNAS* vol.100 no. **25**, 14603–14606
- Wiedemann, N., Meisinger, Ch. and Pfanner, N. (2009). Connecting Organelles. *Science*: **325**. no. 5939, pp. 403 404.
- Williamson, K.E., Wommack, K.E. and Radosevich, M. (2003). Sampling Natural Viral Communities from Soil for Culture-Independent Analyses. *Applied and Environmental Microbiology*, Vol. **69**, No. 11, p. 6628-6633.
- Woese, C. R. (2002). On the evolution of cells. *PNAS* vol. **99** no. 13, 8742-8747.
- Woolfe, A., Goodson, M., Goode, D.K., Snell, P., McEwen, G.K., Vavouri, T., Smith, S.F., North, P., Callaway, H., Kelly, K., Walter, K., Abnizova, I., Gilks, W. & Yvonne, J.K. 2005. Highly Conserved Non-Coding Sequences Are Associated with Vertebrate Development. *PLoS Biology* **3** (1): e7.
- Xu, Q., Modrek, B. & Lee, C. 2002. Genome-wide detection of tissue-specific alternative splicing in the human transcriptome. *Nucleic Acid Research* **30** (17): 3754-3766.
- Yekta, S., Lim, L.P., Bartel, D.P. & Burge, C.B. 2004. MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* **304** (5670): 594-596.

