

Los genes confirman la mezcla de los ancestros de los cubanos: Entrevista a la Dra. C. Beatriz Marcheco Directora, Centro Nacional de Genética Médica, La Habana

Gail Reed

A los 43 años, la Dra. Beatriz Marcheco es una mujer con múltiples responsabilidades: dirige el Centro Nacional de Genética Médica en La Habana, que es Centro Colaborador de la OPS/OMS para el Desarrollo de Enfoques Genéticos en la Promoción de Salud; preside el Grupo Nacional de Genética Clínica y el consejo editorial de la *Revista Cubana de Genética Comunitaria*; y es profesora titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Pero fue una experiencia personal la que incitó su pasión por la genética humana: casi al concluir sus estudios de medicina, supo que su madre padecía el Síndrome de Usher, una enfermedad genética rara que conduce a la pérdida progresiva de la visión y la audición. Conoció así, de primera mano, las consecuencias en las familias de la presencia de enfermedades genéticas incurables. “Esto se convirtió en un desafío para mí”, dice, “prevenir, curar, o por lo menos ayudar a estas personas para que transiten por la vida con el menor trauma posible”.

Desde que se especializó en genética clínica, la Dra. Marcheco ha participado en importantes esfuerzos para aplicar las investigaciones en este campo a los problemas de salud de pacientes individuales y a la salud poblacional —desde



E. Añé

un estudio pionero en Cuba relacionado con las discapacidades, realizado de puerta en puerta, hasta la creación de un registro nacional de gemelos y, por último, la búsqueda de los antepasados genéticos de once millones de cubanos. Este último es el tema de un reciente artículo de su grupo en *PLoS Genetics* (*Cuba: Exploring the History and Admixture and the Genetic Basis of Pigmentation Using Autosomal and Uniparental Markers*, publicado el 24 de julio, 2014, DOI: 10.1371/journal.pgen.100448) y también de la conversación de la Dra. Marcheco con MEDICC Review.

MEDICC Review: ¿Qué los motivó a usted y a su equipo a realizar un estudio nacional de los ancestros genéticos de los cubanos?

Beatriz Marcheco: En 2007, se realizó un estudio en dos provincias cubanas para determinar factores de riesgo asociados al origen de la demencia en una muestra de adultos mayores. Empíricamente, los investigadores habían observado que más personas con color de piel blanca se consultaban en los servicios de salud para enfermedades como la de Alzheimer. Así surgió la pregunta: ¿acaso el componente africano que procede de nuestros ancestros confiere algún grado de protección ante esas enfermedades? Diseñamos una investigación genética para dilucidarlo.

Como resultado, llegamos a varias conclusiones importantes: primero, el color de la piel no guarda una correspondencia absoluta con los verdaderos ancestros genéticos de los participantes. De hecho, las 531 personas estudiadas mostraron una mezcla en la información genética que procede de sus ancestros: absolutamente todos compartían genes de origen africano y de origen europeo.

A menudo, el color de la piel se asociaba con la proporción de unos u otros, sin embargo, no eran equivalentes: por ejemplo, encontramos personas de piel muy blanca que tenían un número apreciable de genes africanos. Y viceversa, personas identificadas como negras y mestizas (estas últimas representadas por un rango de matices, ni blancas, ni negras) que tenían una proporción significativa de genes europeos. (Estas son las tres categorías utilizadas para clasificar el color de la piel en nuestro censo nacional).

En segundo lugar, se encontró que mientras mayor proporción de genes procedentes de ancestros africanos tenía una persona en su constitución, más probabilidad de portar una variante de riesgo del gen de la apolipoproteína E (gen que tiene como función transportar colesterol), y a su vez, mayor predisposición para padecer algunas enfermedades cardiovasculares y demencias. Justo lo contrario a lo que se había supuesto al considerar solamente el color de la piel. Así quedaba claro que otros factores, quizás los determinantes sociales, influían en la decisión de las personas de buscar atención médica.

Nuestra investigación también mostró una vez más cuán subjetiva puede ser la clasificación del color de la piel por sí sola, que

Entrevista

es interpretada de modo diferente por los pacientes, así como por los trabajadores sociales y los médicos de familia quienes describieron a sus pacientes.

Estos hallazgos nos condujeron a nuevas preguntas sobre el origen y mestizaje de la población cubana en su conjunto, y acerca de las evidencias biológicas y aspectos de las relaciones sociales que, por una parte han contribuido a definir el concepto de “raza” y por otra, a desmitificarlo.

MEDICC Review: De manera que la siguiente fase fue la investigación para determinar con mayor precisión los orígenes genéticos de los cubanos de hoy. Entiendo que este fue también el primer estudio que contempló una muestra de la población de toda una nación.

Beatriz Marcheco: Sí, así es. Estudiamos individuos a partir de los 18 años, según sexo, edad, color de piel, y área de residencia geográfica (tanto por provincias como por entorno urbano/rural) en proporciones demográficamente representativas de todo el país. Terminamos con una muestra de 1 019 personas de 18 hasta 95 años, con domicilio en 137 de los 168 municipios de Cuba; el 77% vivía en zonas urbanas, una proporción que se aproxima a la del censo; y el 58% fueron mujeres, que eran las más propensas a estar presentes cuando fuimos de casa en casa.

Teníamos tres objetivos principales: primero, nos proponíamos clasificar la muestra por el color de la piel, autodeclarado por el propio participante y descrito por un investigador especialmente entrenado, así como con el uso de un reflectómetro para cuantificar los niveles de pigmentación de melanina en las personas descritas previamente como blancas, negras o mestizas. Segundo, utilizamos los cromosomas y el ADN mitocondrial para determinar las proporciones de genes de origen africano, europeo, e indígena en nuestra población. Finalmente, analizamos la relación entre color de la piel (autodeclarado y determinado por un investigador), el índice de melanina, y las proporciones de la mezcla de genes ancestrales (europeos, africanos e indígenas).

MEDICC Review: Comencemos por el color de la piel...

Beatriz Marcheco: Esto fue muy interesante. En primer lugar, la naturaleza subjetiva de la definición que se realiza del color de la piel era muy evidente en nuestros resultados. Esto se pudo apreciar por la forma en que se superponen los índices de melanina con las tres categorías de color de piel observadas por el ojo humano, del blanco al negro. Por ejemplo, de las 301 personas que se declararon mestizas, más de la mitad tenía el mismo índice de melanina que aquellas que se declararon blancas.

Población estudiada

| Composición | Proporción |
|--------------------------------|------------|
| Municipios | 137 de 168 |
| Urbanos | 77% |
| Hombres | 42% |
| Mujeres | 58% |
| Color de la piel autodeclarado | |
| Blanco | 55% |
| Mestizo | 33% |
| Negro | 12% |

Pigmentación de la piel e índice de melanina en una muestra de población cubana (N = 877^a)

| Color de la piel autodeclarado | Número | Índice promedio de melanina ^b (IM) | IM mínimo | IM máximo |
|--------------------------------|--------|---|-----------|-----------|
| Blanco | 475 | 34 .04 | 23 .42 | 45 .03 |
| Mestizo | 301 | 41 .73 | 28 .70 | 65 .59 |
| Negro | 101 | 60 .87 | 43 .81 | 85 .85 |

^aIncluye residentes en las provincias cubanas, excepto La Habana y algunos municipios de la provincia de Pinar del Río, que se estudiaron cuando aún no disponíamos del reflectómetro

^bEl IM se mide con el reflectómetro en la parte superior interior del brazo

De manera que las personas se clasifican del modo que consideran que son. Tómense, por ejemplo, dos personas con los mismos niveles de pigmentación (índice de melanina) en dos lugares diferentes del país: encontramos, por ejemplo, que en la provincia de Villa Clara una persona podía autodeclararse como mestiza; mientras que en Santiago de Cuba, donde la mayoría de la población es de piel más oscura, una persona con la misma pigmentación se autodefinía como blanca. Esto a su vez tiene mucho que ver con la diversidad de colores de piel en uno u otro territorio y con factores sociales también. Pero hablando desde el punto de vista científico, estas dos personas tienen el mismo color de piel.

En el primer estudio, que se realizó en dos provincias, también observamos que los investigadores clasificaban en ocasiones el color de la piel de una misma persona de manera diferente; los médicos de familia en general tendían a clasificarlas como más oscura; mientras que los trabajadores sociales tendían a clasificarlas como de piel más clara. (Sería interesante realizar un estudio que incluya los colores de piel predominantes autodeclarados, de estos dos grupos, ya que está demostrado que las personas diferencian con mayor precisión los tonos de piel más cercanos al suyo). En el estudio nacional, las clasificaciones del color de la piel efectuadas por los investigadores concordaron mejor con el color autodeclarado.

Encontramos más o menos la misma proporción de personas de color de piel negra que lo reflejado por el censo nacional, pero en nuestro estudio aparece una mayor proporción de personas que se declararon como mestizas y menos como blancas, comparado con las estadísticas del censo. Debemos recordar que en el censo un miembro de una familia muchas veces aporta información sobre los restantes. Por todo esto, se cuestiona el valor del color de la piel —especialmente por sí mismo, sin relacionarlo con otros factores— como variable en los estudios biológicos relacionados con la salud y la enfermedad. Este punto se revela aún más claramente cuando se consideran los hallazgos genéticos de nuestro estudio.

MEDICC Review: Lo que nos trae a los resultados del estudio sobre la identidad genética de la población cubana. ¿Qué descubrieron ustedes?

Beatriz Marcheco: En primer lugar, confirmamos nuevamente que absolutamente todos los cubanos tenemos una genealogía mixta. Fue Nicolás Guillén, el Poeta Nacional de Cuba, quien nos dijo que todos llevamos un poco de África en nuestras venas... de ahí la frase popularmente extendida aquí, “quien no tiene de Congo, tiene de Carabalí”... y hablando desde el punto de vista genético, tenía toda la razón.

Encontramos que, como promedio, el 72% de nuestros genes procede de ancestros europeos, el 20% de africanos, y lo más sorprendente de todo, el 8% de indígenas. ¿Por qué fue sorprendente? Porque hasta ahora, pensábamos que el componente indígena de nuestro patrimonio genético había desaparecido con el exterminio dramático de taínos, siboneyes y guanahatabeyes durante los primeros 50 años de la conquista española de la isla —de unos 100 000, se redujeron hasta apenas unos 5 000 en 1556. Pero no, conservamos esta herencia. Y la conservamos a través de los linajes maternos. Puesto que solo el óvulo, no el espermatozoide, contiene ADN mitocondrial en el citoplasma, podemos usar este ADN para distinguir a nuestra “Eva”, o madre original. Se encontró que para el 38.8% de nuestra población, esta “Eva” fue africana; para el 34.5%, indígena y solamente para el 26.7%, europea.

Al contrario, al utilizar el cromosoma Y en los hombres se encontró que el 81.8% de los cubanos estudiados descienden de padres europeos, 17.7% de padres africanos y el 0.5% de padres indígenas (lo último, observado en el Caribe por primera vez: encontramos en el estudio a dos hombres que probablemente son descendientes de taínos).

Estos resultados reflejan la historia de Cuba: o sea, las relaciones de poder entre los hombres europeos, por una parte (que constituían el 60%–85% de los inmigrantes españoles), y las mujeres, tanto indígenas como africanas, por la otra, desde finales del siglo XV y hasta el siglo XIX. Necesitamos seguir investigando, para conocer más sobre cómo los pueblos indígenas contribuyeron a nuestro acervo genético de hoy... cuántos taínos, cuántos siboneyes; más precisamente cuáles y cuántos grupos étnicos africanos, y en qué parte del continente fueron capturados y traídos a Cuba como esclavos (su número se estima entre 700 000 y 1.3 millones). También debemos estudiar las migraciones posteriores que han contribuido a la Cuba de hoy a través de varias generaciones.

Recientemente nos acercamos a los investigadores cubanos que participan en el proyecto de la UNESCO “La Ruta del Esclavo”, para proponerles que trabajemos con otros países, diseñando conjuntamente una investigación para determinar el patrimonio genético de la región, un estudio que esperamos rinda frutos.

MEDICC Review: ¿Qué descubrieron cuando compararon la composición de los genes ancestrales con el color de la piel en la población cubana? ¿Y cuáles son las implicaciones de estos resultados para la salud pública?

Beatriz Marcheco: Encontramos que, desde el punto de vista biológico, la genealogía tiene más que decirnos que el propio color de la piel. Esto es importante porque el color de la piel, como quiera que se interprete, es visible; y la constitución genética no lo es. Depende de nuestra capacidad para realizar estudios genéticos, lo que se puede hacer en Cuba gracias al Programa Nacional de Genética Médica.

Hay personas que con los mismos genes ancestrales, sin embargo, tienen diferentes colores de piel. Esto lo observamos en las tres investigadoras que participaron en nuestro estudio: nuestra colega rubia tenía significativamente más genes de origen africano que cualquiera de las otras dos investigadoras,

que eran de piel más oscura, incluido mi propio caso. Por lo tanto, debemos ser cuidadosos al asociar el color de la piel con ciertas enfermedades, por ejemplo.

Nuestro estudio abre una nueva e informativa línea de investigación: el origen genético y su relación con la protección o predisposición frente a ciertas enfermedades. Aún para los estudios genéticos, que utilizan grupos de casos y controles, será necesario realizar el ajuste por la estratificación de la población cubana, es decir, la gran variedad de mezcla genética. Esto también es válido para diferentes regiones del país, donde el comportamiento de las proporciones de la mezcla difiere de una provincia a otra. Por ejemplo, se encuentra mayor contribución del componente indígena en las provincias de Holguín y Granma. La gran heterogeneidad en la distribución de los componentes étnicos a nivel genético en Cuba implica la necesidad de utilizar métodos estadísticos específicos para corregir o ajustar esto, o llegaríamos a conclusiones equivocadas para nuestros pacientes y para la salud de la población en general.

Al mismo tiempo, debemos tener en cuenta que los propios genes, por lo general, no son el único factor determinante en la salud y la enfermedad: son un factor, combinado con el entorno en que vivimos, y que incluye los determinantes sociales de la salud, igualmente esenciales.

Dado que en nuestro estudio, además del color de la piel, se registraron otras variables demográficas, así como el nivel educacional y los factores de riesgo conductuales para las enfermedades crónicas no transmisibles, investigaciones futuras pudieran determinar la asociación de estos factores entre sí y con el origen ancestral estudiado a través de la información genética.

MEDICC Review: Este estudio obviamente tiene implicaciones más amplias. ¿Cómo las describiría?

Beatriz Marcheco: Arqueología, antropología, sociología, historia... todas ellas son ciencias que han estudiado la evolución de



E. Añé

Entrevista

las poblaciones humanas. Ahora, el ADN confirma los registros históricos. En nuestro caso, se trata de una historia de explotación, exterminio, esclavitud y marginación que dejó un legado de pobreza e incluso, de enfermedades que aparecen aún mucho después de aquel daño inicial. También hay una herencia cultural. Para superar la discriminación será preciso hacer algo más que contar con una voluntad política o cambiar leyes: hay que transformar los horizontes y el modo de pensar de toda una sociedad, lo que a su vez no es sencillo de llevar a cabo en una o dos generaciones.

Pero hemos dado un primer paso. Y el hecho —ahora demostrado— de que los cubanos llevan en su ADN una mezcla de la huella de nuestros antepasados africanos e indígenas, así como europeos, confirma que la noción de raza es una construcción social, no biológica... como lo es el propio racismo. Por tanto, en

el proceso de vencer al racismo, la genética puede hacer su contribución. Si la raza es desmitificada como clasificación biológica, entonces no puede haber “razas” superiores o inferiores.

Por último, tengo la esperanza de que este estudio contribuya a la definición y a la conservación del patrimonio genético de Cuba: cuando uno se mira en el espejo clásico puede observar su color de piel, pero más allá, cuando nos miramos en el espejo del ADN, se reflejan nuestros antepasados comunes y se conserva en cada uno de nosotros la narrativa singular de nuestro país. 

Citación sugerida: Reed G. Los genes confirman la mezcla de los ancestros de los cubanos: Entrevista a la Dra. C. Beatriz Marcheco Directora, Centro Nacional de Genética Médica, La Habana. MEDICC Rev. 2014 Jul–Oct;16(3–4). Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=29&id=370&a=vahtml>