

De la Historia a la Genética. La endogamia en los Habsburgo

Ramón Muñoz-Chápuli

Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga
chapuli@uma.es

41

Como todos recordamos, o deberíamos recordar, de nuestro Bachillerato, Carlos II "El Hechizado", es sujeto de mandíbula prominente y mirada inexpresiva, fue el último de los reyes Habsburgo o Austria, la dinastía que reinó en España durante casi doscientos años. Su muerte sin descendencia, a pesar de haber contraído dos matrimonios, supuso la extinción de la rama masculina de la familia en España, y la implantación de la dinastía borbónica, no sin la correspondiente guerra de sucesión (1701-1713) entre Francia y España, de un lado, y la alianza antiborbónica formada por Inglaterra, Austria, Prusia, otros estados alemanes y los Países Bajos.

La esterilidad, así como otros problemas de salud de Carlos II, que tantas consecuencias históricas tuvieron, se ha atribuido tradicionalmente por parte de los historiadores al alto grado de consanguinidad de los matrimonios de la familia Habsburgo, muy proclives a unir primos hermanos, primos segundos o incluso tíos con sobrinas, para mantener los intereses de poder de la familia. Esta consanguinidad no había sido investigada desde el punto de vista estrictamente genético hasta recientemente. En 2009, tres investigadores de la Universidad de Santiago de Compostela Gonzalo Álvarez, Francisco Ceballos y Celsa Quinteiro, publicaron en la revista *PLoS One* un primer análisis del papel que pudo desempeñar la consanguinidad de los Habsburgo en la extinción de la casa de Austria en España (Álvarez et al. *PLoS One*, 4, e5174 [2009]). Más recientemente, Ceballos y Álvarez han publicado en *Heredity* un análisis más exhaustivo de la consanguinidad en las distintas ramas familia Habsburgo, dentro y fuera de España, a lo largo de trescientos años, llegando a interesantes y sorprendentes conclusiones (Ceballos y Álvarez, *Heredity*, avance on-line [2013]). Vamos a hacer aquí un resumen de ambos estudios, mostrando cómo pueden entrelazarse Historia y Biología.

La historia española de la dinastía Habsburgo comienza en 1496, cuando los Reyes Católicos casan a su hija Juana, la que pasaría a la historia como "la loca", con un príncipe flamenco, Felipe, que parecía hacer honor a su calificativo de "el hermoso". Felipe I fue proclamado rey de Castilla en 1506, aunque murió poco después. A partir de Felipe se suceden cinco reyes más de la dinastía Habsburgo a lo largo de 200 años, en concreto Carlos I, Felipe II, Felipe III, Felipe IV y Carlos II. Estos cinco reyes se casaron un total de diez veces, casi siempre con parientes más o menos cercanas, primas, primas segundas o sobrinas (véase la figura 1). Por ejemplo, la cuarta esposa de Felipe II fue su sobrina Ana de Austria, y Felipe IV casó en segundas nupcias con su sobrina Mariana de Austria. Esto hizo que el coeficiente de endogamia (*inbreeding*) de los

miembros de la familia ascendiera de un valor de 0.025 en el caso de Felipe I a 0.254 en el de Carlos II, con una media de 0.129. Tampoco andaban muy lejos en coeficientes de endogamia el rey Felipe III (0.218) y el príncipe Carlos (0.211), hijo de Felipe II. Estos son los valores calculados por los investigadores gallegos después de estudiar los matrimonios y la descendencia de 3000 individuos pertenecientes a 16 generaciones de Habsburgo incluyendo los ancestrales a la rama española de la familia. Recordemos que el coeficiente de endogamia es la probabilidad de que dos alelos en cualquier *locus* sean idénticos por descendencia. Es decir, los descendientes del cruce de dos hermanos (que comparten un 50% de alelos por su parentesco, tienen un coeficiente de endogamia de 0.25 (0.5 x 0.5). El valor para primos hermanos sería de 0.125, y para primos segundos de 0.0625. Esto quiere decir que el coeficiente de endogamia de Carlos II era incluso superior al que resultaría de un matrimonio incestuoso entre hermanos.

¿Por qué es desfavorable la endogamia? Porque favorece la homocigosis de alelos recesivos potencialmente deletéreos, que en condiciones normales permanecerían en heterocigosis y no tendrían efecto. Esta acumulación de alelos perjudiciales produce el efecto conocido como depresión endogámica, es decir, una pérdida de condiciones resultante de la endogamia. Desde el punto de vista de la genética de poblaciones se habla de "carga endogámica" (*inbreeding load*) a la disminución del *fitness* o aptitud del individuo o de la población a medida que aumenta el coeficiente endogámico.

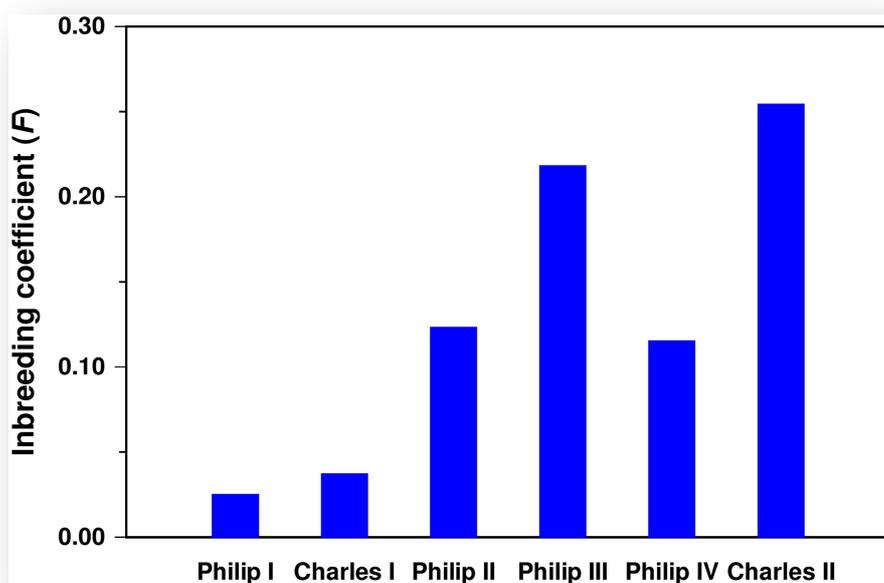


Figura 1: Pedigrí de la dinastía Habsburgo en España, mostrando la consanguinidad de los enlaces. Reproducido de Álvarez et al. *PLoS One*, 4, e5174.

De acuerdo con el estudio de Álvarez, Ceballos y Quinteiro, la consanguinidad de los Habsburgo españoles llevó a una indudable depresión endogámica, que se manifestó en la descendencia de los matrimonios. Entre 1527 y 1661, los matrimonios reales tuvieron 34 hijos, diez de los cuales murieron antes de un año y otros 17 no alcanzaron los diez años. De los 51 embarazos totales de los Habsburgo, cinco acabaron en abortos o partos de fetos muertos, seis en muerte neonatal, y 14 en fallecimientos antes de los diez años. Sólo 26 de estos embarazos (alrededor del 50%) dieron lugar a niños que alcanzaron los diez años de edad. Dado que la mortalidad infantil en la España de aquella época se ha estimado en un 20%, incluyendo todos los estratos sociales, parece más que probable que la depresión endogámica esté detrás del exceso de mortalidad observado.

En el caso extremo de Carlos II, los autores del estudio especulan sobre los alelos deletéreos que pudieron causar sus problemas de salud. Probablemente una deficiencia congénita en producción de hormonas hipofisarias pudo estar detrás de su infertilidad, su debilidad física y su carácter abúlico. La causa genética más frecuente del déficit de hormonas hipofisarias es una mutación puntual del gen *PROPI*, que codifica para un factor de transcripción necesario para la producción de gonadotropinas, tirotrópina y hormona del crecimiento. En cuanto a los graves problemas renales que padeció Carlos II, incluyendo piedras en el riñón y hematuria, estos podrían estar relacionados con mutaciones recesivas en los genes *ATP6VOA4* o *ATP6V1B1*, componentes de la ATPasa vacuolar, un transportador de protones y regulador del pH. Estas mutaciones producen dRTA, acidosis tubular distal renal, que suele derivar en graves problemas renales.

Los estudios de endogamia en la familia Habsburgo plantean interesantes ucronías, es decir, ¿qué hubiera pasado si...? Por ejemplo, el coeficiente de endogamia de las hijas de Felipe II e Isabel de Valois eran muy bajos (0.008), pero al no tener descendencia masculina, esta ventaja no fue aprovechada en beneficio de la dinastía. La endogamia de los hijos de Felipe IV e Isabel de Borbón, su primera esposa, era tan sólo de 0.050, pero el príncipe heredero, Baltasar Carlos, que siendo niño fue inmortalizado por Velázquez en un extraordinario retrato ecuestre, murió a los 17 años, no a causa de deficiencias genéticas, sino a consecuencia de la viruela. El rey, como hemos dicho, necesitado de un descendiente varón, casó con su sobrina y engendró al muy endogámico Carlos II, llevando a la dinastía a una vía muerta. Resulta una obviedad la observación de que la supervivencia de Baltasar Carlos hubiera cambiado radicalmente la historia no sólo de España sino de toda Europa. Podría haber tenido herederos, no habría habido Guerra de Sucesión, no se hubieran establecido los Borbones en España y el equilibrio de poderes en Europa hubiera sido muy diferente.

En el trabajo publicado en *Heredity*, Ceballos y Álvarez extienden su estudio a las ramas no españolas de la familia Habsburgo, lo que les permite aumentar el periodo de observaciones a tres siglos y medio, entre 1450 y 1800, incluyendo a 4000 individuos de veinte generaciones. Durante este periodo, el coeficiente medio de endogamia de los Habsburgo fue de 0.0628, similar al correspondiente a matrimonios entre primos hermanos. De un total de 502 embarazos registrados, sólo 333 niños alcanzaron los diez años de edad. 93 murieron en el primer año, y 76 entre uno y diez años. Estas cifras superan de nuevo a las estimadas para la población general, mostrando la existencia de una carga endogámica significativa.

Sorprendentemente, la carga endogámica estimada por la mortalidad infantil entre uno y diez años disminuye de manera muy significativa (¡en un 80%! al comparar los periodos 1450-1600 y 1600-1800. Sin embargo no hay cambios significativos en la mortalidad durante el primer año de vida. Esto se presta a diversas interpretaciones. Ceballos y Álvarez no descartan factores ambientales (más higiene, mejores cuidados médicos), pero sugieren que se podría haber producido una "purga" genética por selección, que tendería a eliminar los alelos más deletéreos de la población, aún manteniéndose los niveles de endogamia. Este proceso se ha estudiado en poblaciones sometidas a selección artificial, por ejemplo en vacas lecheras (Parland et al., *Genetics Selection Evolution*, 41:16 [2009]), pero nunca había sido descrito en poblaciones humanas. No todos los genetistas de poblaciones están de acuerdo con esta posibilidad, dado lo reducido de la muestra y la dificultad de explicar las diferencias entre la mortalidad infantil por debajo y por encima del año de edad, algo que podría deberse, según Ceballos y Álvarez, a los diferentes alelos implicados en sus causas.

En resumen, estos trabajos no sólo aportan una perspectiva novedosa a los estudios de los historiadores, sino que demuestran en la práctica las ventajas de lo que se ha dado en llamar la "transversalidad". La clásica división entre "ciencias" y "letras" nos sigue pareciendo injustificable. No existen "ciencias" y "humanidades", sino conocimiento, saber y cultura. Y las investigaciones de este grupo de genetistas gallegos nos han proporcionado una nueva prueba de ello, por si hiciese falta.