



# BREVE HISTORIA DE LA PALEOGENÓMICA

## DE CÓMO UNA DISCIPLINA JOVEN HA REVOLUCIONADO EL ESTUDIO DEL PASADO

CARLES LALUEZA-FOX

En pocos años, el campo del ADN antiguo ha pasado de ser una disciplina anecdótica y artesanal a convertirse en uno de los campos científicos más dinámicos, que está generando datos genómicos masivos de cientos de individuos del pasado. Estos incluyen desde homínidos extintos como los neandertales o los denisovanos hasta humanos prehistóricos que nos informan del poblamiento reciente de los continentes. La paleogenómica proporciona información directa, en el espacio y en el tiempo, de aspectos adaptativos y demográficos de las poblaciones humanas, y pone también de manifiesto patrones complejos de migraciones pasadas que nos ayudan a entender la diversidad actual. El desarrollo que vive la disciplina es una oportunidad única para establecer vínculos colaborativos con arqueólogos y antropólogos y construir así una visión auténticamente multidisciplinar del estudio del pasado.

Palabras clave: evolución humana, neandertales, genómica, prehistoria.

El campo de la paleogenómica (también conocido como ADN antiguo) se puede definir como la recuperación y análisis de material genético de restos biológicos del pasado y se ha convertido en una potente herramienta científica que proporciona información directa, en el espacio y en el tiempo, del proceso evolutivo. Los descubrimientos paleogenómicos, que incluyen genomas completos de homínidos extintos y de humanos modernos de los últimos 50.000 años, han revolucionado el conocimiento de la evolución humana en los últimos años, a veces resolviendo debates arqueológicos y antropológicos que han durado más de un siglo. Y esta revolución no ha hecho más que empezar; pronto habrá miles de genomas antiguos al alcance de todos los investigadores.

Una de las particularidades del campo es la necesidad de disponer de muestras para analizar que a menudo son únicas y que pueden conservar o no ADN (hay que recordar, además, que es una técnica destructiva, aunque requiere cantidades mínimas de material esquelético, ya sean dientes o huesos). El estado de conservación de estas muestras, ya vengan de museos

o directamente de excavaciones, depende mucho de las condiciones climáticas (básicamente térmicas) en que se han preservado. Cuanto más frío sea el entorno, más posibilidades tendremos de poder retroceder en el tiempo. En condiciones ideales, como el suelo congelado de Siberia, es esperable poder llegar hasta un millón de años (de hecho, se ha recuperado el genoma de un équido pleistocénico siberiano de hace entre 560.000 y 780.000 años). En condiciones templadas como las de la mayor parte de Europa, el récord de antigüedad actual está en unos 430.000 años, y a menudo no pasa de unas pocas decenas de miles de años. Y en climas muy calurosos (donde, desgraciadamente, han tenido lugar muchos de los procesos evolutivos clave del linaje humano)

tendremos suerte si llegamos a unos pocos millares de años. Justo es decir que estos límites temporales no mejorarán con ningún avance tecnológico; con el paso del tiempo las secuencias de ADN se van fragmentando en trocitos más y más pequeños hasta que son imposibles de atribuir con certeza a algún organismo determinado.

**«CON EL PASO DEL TIEMPO,  
LAS SECUENCIAS DE ADN  
SE VAN FRAGMENTANDO  
EN TROCITOS MÁS Y MÁS  
PEQUEÑOS HASTA QUE SON  
IMPOSIBLES DE ATRIBUIR  
CON CERTEZA A ALGÚN  
ORGANISMO DETERMINADO»**

Otra de las características diferenciales de este campo es que se ha ido desarrollando al mismo tiempo que los avances técnicos y muy especialmente que las nuevas plataformas de secuenciación masiva –surgidas en los últimos diez años–, que son las que le han permitido pasar de ser un campo científico anecdótico y artesanal a una disciplina casi convencional y con toques de producción en cadena. Muy pocos laboratorios han podido dar el paso de una metodología a la otra, es decir, de ser experimentales a ser computacionales, de analizar pequeños fragmentos de ADN a genomas enteros, de trabajar con una o pocas muestras a hacerlo con centenares; por ello, el campo está actualmente dominado por una decena de laboratorios, la mayoría de los cuales, curiosamente, se encuentran en Europa. Aunque hubo quien supuso que las nuevas tecnologías comportarían la democratización de la disciplina, y la harían más asequible, el hecho es que se ha vuelto más técnica y más cara, y los recursos –más escasos con la crisis actual– se han acumulado en unos pocos centros de referencia.

Algo que sí que se ha producido es el fortalecimiento de la colaboración entre genetistas, arqueólogos y antropólogos, para tratar de articular una visión auténticamente multidisciplinaria del estudio del pasado. Eso ha tenido lugar en buena medida debido a que los datos genómicos permiten ahora explorar cuestiones más específicas que interesan a los otros colectivos científicos involucrados, como la determinación del sexo genético o de las relaciones de parentesco entre diferentes individuos de un mismo yacimiento. Y también porque ahora estamos en disposición de analizar individuos más próximos al momento actual, en períodos en los que se dispone de abundante información histórica y arqueológica.

#### ■ EL PERÍODO HEROICO (1984-1997)

Se considera que el campo del ADN antiguo se inauguró oficialmente en 1984, con la recuperación de secuencias de ADN del *cuagga*, un équido sudafricano extinguido a finales del siglo XIX, y del que se conservaba un ejemplar naturalizado (Higuchi, Bowman, Freiburger, Ryder y Wilson, 1984). El año siguiente, Svante Pääbo, el líder histórico de la disciplina, publicó la primera recuperación de ADN de un resto humano, en concreto de una momia egipcia (Pääbo, 1985). Ambos estudios aplicaron la técnica de clonación en bacterias para recuperar pequeños fragmentos del material; es un procedimiento muy ineficiente a causa de su inespecificidad, pero hay que tener en cuenta que aún no se había inventado la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR (en sus siglas en inglés), que dominó la genética molecular durante los veinte



Carlos Lalueza-Fox

Uno de los problemas a los que se tuvo que enfrentar la paleogenómica en sus inicios fue la contaminación de las muestras de restos ya desde las excavaciones, lo que llevó a desarrollar protocolos de anticontaminación en los propios yacimientos. En la imagen, trabajos de recuperación de restos de neandertales en la cueva de El Sidrón en condiciones controladas y con trajes estériles.

**«LA PALEOGENÓMICA SE HA DESARROLLADO AL MISMO TIEMPO QUE LOS AVANCES TÉCNICOS Y QUE LAS NUEVAS PLATAFORMAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA»**

Frank Vinken

años siguientes. Mientras que la validez del primer estudio ha sido confirmada posteriormente, ahora se acepta que el segundo debe ser el resultado de la contaminación con ADN moderno.

El desarrollo de la PCR, que permite recuperar fragmentos específicos de ADN para secuenciarlos después, y el descubrimiento de que el material genético sobrevivía también en material esquelético y no solo en momias, conllevó la diversificación y el incremento constante de los estudios de ADN antiguo. Muy pronto, sin embargo, se vio que la propia técnica favorecía la recuperación preferente de ADN externo o contaminante, que podía proceder de gente que hubiese tocado los restos estudiados, ya fuesen los propios arqueólogos o los conservadores de los museos. Eso llevó a algunos resultados erróneos y al desarrollo de procedimientos más y más sofisticados para mantener un laboratorio lo más limpio y aislado posible. Algunos grupos no tuvieron bastante cuidado y publicaron estudios inverosímiles de recuperación de ADN de restos de decenas de millones de años de antigüedad, que incluían ADN de hojas de árbol del Mioceno, de insectos conservados en ámbar o de huesos de

«EL CAMPO DEL ADN  
ANTIGUO SE INAUGURÓ  
OFICIALMENTE EN 1984,  
CON LA RECUPERACIÓN DE  
SECUENCIAS DE ADN DEL  
‘CUAGGA’»

dinosaurio del Cretáceo. Sin duda la competición entre las dos revistas científicas más importantes, *Science* y *Nature*, favoreció que estos estudios, no suficientemente contrastados, se publicasen en una u otra revista.

En definitiva, eso provocó una cierta pérdida de prestigio del campo, pero al mismo tiempo desencadenó la adopción de una serie de medidas de control que todo grupo que deseara publicar sus resultados debía seguir; la medida estrella era la replicación independiente de los resultados en otro laboratorio (Cooper y Poinar, 2000). Este procedimiento tuvo como consecuencia establecer una serie de nexos colaborativos entre laboratorios, pero delimitó también los que tenían el nivel técnico para hacerlo posible.

Todos estos esfuerzos cristalizaron en la primera recuperación de ADN mitocondrial de neandertal (en concreto del esqueleto original de la cueva Feldhofer, en el valle alemán de Neander, datado hace unos 40.000 años). Fue un trabajo liderado por Svante Pääbo que fue portada de la revista *Cell* en 1997 (Krings et al., 1997). La problemática de la contaminación pudo desestimarse porque la secuencia del ADN mitocondrial del neandertal era muy diferente de las de los humanos modernos.

Al mismo tiempo, eso quería decir que humanos modernos y neandertales eran linajes evolutivos diferentes, por lo menos por lo que respecta al ADN mitocondrial.

En los años siguientes, varias secuencias de ADN mitocondrial de otros neandertales se fueron acumulando con cuentagotas, lo que demostraba que se estaba trabajando en los límites de lo que la tecnología permitía. Entre estas, hay que destacar la primera secuencia de un neandertal ibérico, procedente de la cueva asturiana de El Sidrón, y publicada en 2005. Una derivada de estos trabajos era la constatación de la escasa diversidad genética de los neandertales, lo cual indicaba una medida poblacional muy pequeña.

■ TRABAJO DE CONSOLIDACIÓN (1997-2010)

Durante los siguientes diez años, podemos decir que el campo se dedicó intensamente a consolidarse como una herramienta científica que iba más allá de la anécdota, y al mismo tiempo a intentar comprender mecanismos metodológicos como los patrones de daño químico *post mortem* y de fragmentación de las cadenas de ADN a lo largo del tiempo (Hofreiter, Serre, Poinar, Kuch y Pääbo, 2001). Como los problemas de contaminación eran menos importantes cuando se trabajaba con animales



La paleogenómica se ha convertido en una herramienta potente que proporciona información directa del proceso evolutivo. En la imagen, un investigador del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva de Leipzig (Alemania) perfora un fragmento de hueso de un neandertal.

extintos (la probabilidad de contaminar un hueso de mamut con ADN de elefante nada tiene que ver con la de contaminar un hueso humano con ADN humano moderno), los esfuerzos de los científicos paleogenetistas se centraron en buena parte en hacer filogenias que permitiesen entender las afinidades evolutivas de especies extintas en los últimos miles de años. Estas especies incluían animales paradigmáticos como los osos de las cavernas, el rinoceronte lanudo, el perezoso gigante, el lobo marsupial, los mamuts o los moes de Nueva Zelanda. En nuestro país, se recuperó ADN del *Myotragus*, un extraño caprino endémico de las islas Baleares, extinguido hace unos 4.500 años, con la llegada de los primeros humanos a las islas.

Todos estos trabajos se tuvieron que hacer con ADN mitocondrial, que es un pequeño genoma que se encuentra dentro las mitocondrias de la célula y tiene la ventaja de estar representado en un número muy elevado de copias respecto del ADN nuclear. Pero al mismo tiempo, las limitaciones técnicas de la época implicaban que la disciplina nunca podría dar el paso a la genómica nuclear, más vasta e informativa. Lo máximo que se consiguió fue, en 2001, recuperar el genoma mitocondrial entero de dos especies de moes, una labor ingente realizada solapando docenas de pequeños fragmentos recuperados con PCR que nunca nadie se ha atrevido a repetir (Cooper et al., 2001).

La constatación de que los restos humanos ya llegaban contaminados a los laboratorios de ADN antiguo llevó a la búsqueda de muestras frescas y al desarrollo de protocolos de anticontaminación en las propias excavaciones. En este sentido, la imagen de la recuperación, en condiciones controladas y utilizando vestidos estériles, de restos neandertales en el yacimiento de El Sidrón se ha convertido en un icono científico que aparece ya en numerosos libros de evolución humana y de arqueología.

Todo eso permitió que se empezasen a explorar fragmentos de genes nucleares, que en el caso de los neandertales constató, por ejemplo, la existencia de dos mutaciones compartidas con los humanos modernos en un gen clave para el lenguaje, o la presencia de una mutación específica que confería a quienes la tenían unos cabellos rojizos como los actuales pelirrojos. En este segundo estudio, los investigadores emplearon técnicas de genómica funcional para obtener células pigmentarias vivas que expresaban en sus membranas

la proteína neandertal (Lalueza-Fox et al., 2007). Por primera vez, pues, el ADN antiguo dejaba el enfoque puramente filogenético para pasar a explorar aspectos fenotípicos y adaptativos de los humanos extintos.

#### ■ LA REVOLUCIÓN GENÓMICA (DESDE 2010 A LA ACTUALIDAD)

A finales de la primera década del siglo actual nadie habría podido profetizar que el ADN antiguo se convertiría en el campo científico más revolucionario del estudio del ser humano del pasado, ni que se aplicaría a una escala casi industrial. El cambio ha venido dado por nuevas tecnologías de secuenciación masiva, conocidas como tecnologías de secuenciación de segunda generación, aparecidas por primera vez el año 2005 y popularizadas pocos años después. Gracias a estas plataformas tecnológicas se han obtenido genomas antiguos completos, a veces con

**«LOS RESTOS HUMANOS YA LLEGABAN CONTAMINADOS A LOS LABORATORIOS DE ADN ANTIGUO, LO QUE LLEVÓ AL DESARROLLO DE PROTOCOLOS DE ANTICONTAMINACIÓN EN LAS PROPIAS EXCAVACIONES»**



Dibujo de Nuka Godfredtsen / Universidad de Copenhague

En 2010, la revista *Nature* publicó el genoma del hombre de Saqqaq, un paleoesquimal de hace 5.500 años y que representa el primer genoma antiguo de un humano moderno. Ese mismo año se publicaría también el del primer neandertal y el de un homínido asiático procedente de la cueva de Denisova. En las imágenes, reconstrucción del hombre de Saqqaq.

más calidad de secuencia que los publicados con muestras actuales. Además, han permitido conocer aspectos básicos de los mecanismos de fragmentación del ADN, que tiene lugar por un proceso químico que deja una señal distintiva en los extremos de las secuencias antiguas y que no se encuentra en los contaminantes modernos. De esta forma, la pesadilla de la contaminación se ha dejado atrás; con este patrón químico es incluso posible trabajar con muestras contaminadas.

Gracias a todos estos avances, el año 2010 vio la publicación del primer genoma antiguo de un humano moderno (el del hombre de Saqqaq, un paleoesquimal de hace 5.500 años, encontrado en Groenlandia) (Rasmussen et al., 2010), el del primer neandertal (hecho con la unión de tres individuos diferentes del yacimiento croata de Vindija) (Green et al., 2010) y el de un homínido asiático procedente de la cueva de Denisova (Rusia), que no ha sido definido taxonómicamente (Reich et al., 2010). Los dos últimos genomas representaron

**«LAS TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN HAN PERMITIDO CONOCER ASPECTOS BÁSICOS DE LOS MECANISMOS DE FRAGMENTACIÓN DEL ADN. LA PESADILLA DE LA CONTAMINACIÓN HA QUEDADO ATRÁS»**

un cambio de paradigma en la comprensión del proceso evolutivo humano, porque delimitaron una lista de genes que presentaban cambios de aminoácido entre nosotros y otros linajes de humanos extintos –y por tanto, de genes que eran susceptibles de estar en la base de lo que nos hace diferentes como especie– y también porque proporcionaron evidencias directas de varios procesos de hibridación entre humanos modernos, neandertales y denisovanos. Estos cruces no se habían visto reflejados en el ADN mitocondrial, debido a su particular forma de transmisión (que tiene lugar exclusivamente por línea materna); por eso los genomas mitocondriales neandertales y de humanos modernos continuaban siendo diferentes. Ahora sabemos que los neandertales han contribuido alrededor de un 2% al genoma de los humanos modernos no africanos y que los denisovanos han dejado un rastro que afecta al 4% del genoma de los aborígenes de Australasia. Algunos de los genes arcaicos adquiridos por los humanos modernos han sido posteriormente seleccionados porque representaban ventajas de tipo adaptativo en los nuevos ambientes que se estaban colonizando,

en rasgos como la protección ante determinadas enfermedades o la adaptación a la altura. Al mismo tiempo, algunos de ellos han acarreado efectos negativos en las poblaciones actuales, como variantes genéticas implicadas en trastornos cardiovasculares o en diabetes. Toda esta información representa un cambio de paradigma en la evolución humana, que se debe entender ahora como una salida reciente fuera de África pero con múltiples episodios de hibridación con otros homínidos. Estos procesos explicarían también las dificultades de definir especies a partir del registro fósil, porque parece claro que eso debía de producirse también más atrás en el tiempo, hace millones de años.

En 2014 un nuevo trabajo exploró los límites de las nuevas técnicas y sacudió el árbol de los homínidos, al recuperar un genoma mitocondrial completo de un resto de la Sima de los Huesos, en Atapuerca, datado hace unos 430.000 años. Se trata de un récord astronómico que se explica en parte por las condiciones de conservación únicas del interior de la cueva (Meyer et al., 2014). La filogenia del ADN mitocondrial indicaba que aquel homínido estaba emparentado con los denisovanos, a pesar de que los rasgos físicos de los cráneos de la Sima de los Huesos se habían interpretado como antepasados de los neandertales. La recu-



peración de pequeños fragmentos del genoma nuclear de otros individuos, al cabo de un par de años (Meyer et al., 2016), confirmó, sin embargo, las afinidades con los neandertales. Nuevamente la discrepancia entre datos mitocondriales y nucleares reflejaba un patrón complejo de migraciones y de hibridaciones pleistocénicas en la historia evolutiva de estos homínidos.

El siguiente campo que ha sido profundamente transformado por los avances de la paleogenómica ha sido el de la prehistoria europea. Desde el 2012, una sucesión de estudios ha permitido explorar los cambios evolutivos que han tenido lugar en aspectos clave como la pigmentación, la dieta, el metabolismo o la susceptibilidad a varias enfermedades infecciosas, asociados a la llegada de la agricultura y también a posteriores migraciones desde Asia central. El primer genoma mesolítico (procedente de La Braña, en León) se publicó en *Nature* en 2014 (Olalde et al., 2014); y tres años después disponemos de datos de cientos de individuos mesolíticos, neolíticos, de la Edad del Cobre y del Bronce e incluso posteriores (Haak et al., 2015; Lazaridis et al., 2014). Estos estudios han podido determinar que las poblaciones europeas actuales son el resultado de tres componentes genéticos superpuestos en proporciones diferentes según la población: los cazadores-recolectores mesolíticos, los agricultores neolíticos que llegan del Oriente Próximo y los nómadas de las estepas que entran por el este durante el Neolítico final (los llamados *Yamnaya*) (Haak et al., 2015). Esta nueva visión transversal de la ancestralidad europea explica las singularidades y las semejanzas de las poblaciones dentro del propio continente y también en relación con territorios vecinos. Las poblaciones situadas más al sur tienen menos componente de las estepas y las situadas más al oeste tienen una mayor ancestralidad del Mesolítico y menor del Neolítico. La expansión del componente de las estepas se ha relacionado asimismo con la dispersión de las lenguas indoeuropeas primero y de las lenguas célticas después, y está correlacionada con un incremento más que notable de un linaje particular del cromosoma Y (el R1), que hoy en día es el predominante en Europa. Estos nuevos datos permiten obtener una visión que interrelaciona genética, demografía, estructuración social y cultura.

También se han recuperado datos genómicos de docenas de restos paleolíticos europeos, lo que ha puesto al descubierto nuevas hibridaciones con los últimos

**«LA PALEOGENÓMICA HA TRANSFORMADO TAMBIÉN EL CAMPO DE LA PREHISTORIA EUROPEA. UNA SUCESIÓN DE ESTUDIOS HA PERMITIDO EXPLORAR LOS CAMBIOS EVOLUTIVOS EN ASPECTOS CLAVE»**



neandertales (como en el caso de Oase, en Rumanía) y una historia compleja de migraciones y sustituciones poblacionales a lo largo de los últimos 45.000 años. Hay que tener en cuenta que los pobladores paleolíticos como Oase no dejan rastros genéticos en los europeos actuales, ya que el componente mesolítico deriva de una entrada de emigrantes procedentes de fuera de

Europa que se detecta hace unos 14.000 años y que tiene lugar después del último máximo glacial. No somos, pues, descendientes de europeos del Paleolítico superior (Fu et al., 2016).

La revolución paleogenómica no solo ha impactado en el estudio de los humanos del pasado, sino que también ha revolucionado el conocimiento de las enfermedades que estos sufrían. La evolución de los patógenos modela la adaptación de las poblaciones

humanas, y al fin y al cabo nosotros somos los descendientes de los que pudieron sobrevivir a las epidemias del pasado. La bacteria que provoca la peste ha sido recuperada de restos de individuos que murieron en varios brotes históricos, como el de la peste negra en la Edad Media (que llegó a Europa en 1348), o la plaga de Justiniano, cuyo primer brote se declaró entre 541 y 543. Pero en un análisis reciente de los emigrantes que entran en Europa procedentes de las estepas de Asia central y que transforman radicalmente el panorama



Reich et al., 2010 / Nature

El genoma del primer neandertal, a partir de restos del yacimiento de Vindija (Croacia), y del homínido asiático procedente de la cueva de Denisova representaron un cambio de paradigma en la comprensión del proceso evolutivo humano. A la derecha, en la página anterior, tres fragmentos de hueso procedentes de la cueva croata y a la izquierda, vista superior y frontal del molar de denisovano.

genético del continente en la Edad del Bronce, se ha detectado también el patógeno de la peste, con el que las poblaciones locales neolíticas no habían estado nunca en contacto antes. Es posible, pues, que la mortalidad causada por esta epidemia prehistórica que apenas acabamos de descubrir pudiese explicar también el gran cambio demográfico ligado a la llegada de los nómadas de las estepas.

## ■ EL FUTURO DE LA PALEOGENÓMICA

En pocos años dispondremos de centenares y quizá miles de genomas del pasado, especialmente de áreas templadas como Europa. Pero también se irán acumulando datos de individuos de otros continentes, y eso incluirá también África, continente del que solo disponemos en estos momentos del genoma de Mota, en Etiopía, datado hace unos 4.000 años. El tratamiento automatizado de estos análisis permitirá una producción casi industrial de datos y la paleogenómica se podrá entender casi como un servicio, igual que lo son actualmente las dataciones por radiocarbono. En el plano temporal aparecerán sin duda otros datos de homínidos muy antiguos (en el margen de los últimos cientos de miles de años), especialmente en zonas climáticamente propicias y aún poco exploradas como el continente asiático. Las interpretaciones de estadística genómica se podrán emplear para reconstruir movimientos migratorios pasados, pero también para enten-

der en directo el proceso evolutivo, con datos complementarios como la descripción temporal de fenómenos adaptativos o demográficos. La integración de todo este caudal de información llevará a una nueva visión, más global e interdisciplinaria, del estudio del pasado y a la superación de numerosos debates científicos que hace unos años parecían irresolubles. Ⓞ

## REFERENCIAS

- Cooper, A., Lalueza-Fox, C., Anderson, S., Rambaut, A., Austin, J., & Ward, R. (2001). Complete mitochondrial genome sequences of two extinct moas clarify ratite evolution. *Nature*, 409, 704–707. doi: 10.1038/35055536
- Cooper, A., & Poinar, H. N. (2000). Ancient DNA: Do it right or not at all. *Science*, 289, 1139. doi: 10.1126/science.289.5482.1139b
- Fu, Q., Posth, C., Hajdinjak, M., Petr, M., Mallick, S., Fernandes, D., ... Reich, D. (2016). The genetic history of Ice Age Europe. *Nature*, 534, 200–205. doi: 10.1038/nature17993
- Green, R. E., Krause, J., Briggs, A. W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M., ... Pääbo, S. (2010). A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 328, 710–722. doi: 10.1126/science.1188021
- Haak, W., Lazaridis, I., Patterson, N., Rohland, N., Mallick, S., Llamas, B., ... Reich, D. (2015). Massive migration from the steppe was a source for Indo-European languages in Europe. *Nature*, 522, 207–211. doi: 10.1038/nature14317
- Higuchi, R., Bowman, B., Freiberger, M., Ryder, O. A., & Wilson, A. C. (1984). DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature*, 312, 282–284. doi: 10.1038/312282a0
- Hofreiter, M., Serre, D., Poinar, H. N., Kuch, M., & Pääbo, S. (2001). Ancient DNA. *Nature Reviews Genetics*, 2, 353–359. doi: 10.1038/35072071
- Krings, M., Stone, A., Schmitz, R. W., Krahnitzki, H., Stoneking, M., & Pääbo, S. (1997). Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*, 90, 19–30. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80310-4
- Lalueza-Fox, C., Römpler, H., Caramelli, D., Stäubert, C., Catalano, G., Hughes, D., ... Hofreiter, M. (2007). A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science*, 318, 1453–1455. doi: 10.1126/science.1147417
- Lazaridis, I., Patterson, N., Mittnik, A., Renaud, G., Mallick, S., Kirsanow, K., ... Krause, J. (2014). Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature*, 513, 409–413. doi: 10.1038/nature13673
- Meyer, M., Arsuaga, J. L., De Filippo, C., Nagel, S., Aximu-Petri, A., Nickel, B., ... & Pääbo, S. (2016). Nuclear DNA sequences from the Middle Pleistocene Sima de los Huesos hominins. *Nature*, 531, 504–507. doi: 10.1038/nature17405
- Meyer, M., Fu, Q., Aximu-Petri, A., Glocke, I., Nickel, B., Arsuaga, J. L., ... Pääbo, S. (2014). A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. *Nature*, 505, 403–406. doi: 10.1038/nature12788
- Olalde, I., Allentoft, M. E., Sánchez-Quinto, F., Santpere, G., Chiang, C. W. K., DeGiorgio, M., ... Lalueza-Fox, C. (2014). Derived immune and ancestral pigmentation alleles in a 7,000-year-old Mesolithic European. *Nature*, 507, 225–228. doi: 10.1038/nature12960
- Pääbo, S. (1985). Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. *Nature*, 314, 644–645. doi: 10.1038/314644a0
- Rasmussen, M., Li, Y., Lindgreen, S., Pedersen, J. S., Albrechtsen, A., Moltke, I., ... Willerslev, E. (2010). Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*, 463, 757–762. doi: 10.1038/nature08835
- Reich, D., Green, R. E., Kircher, M., Krause, J., Patterson, N., Durand, E. Y., ... Pääbo, S. (2010). Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, 468, 1053–1060. doi: 10.1038/nature09710

**Carles Lalueza-Fox.** Investigador del Instituto de Biología Evolutiva (CSIC-Universidad Pompeu Fabra), Barcelona (España). Es un reconocido experto mundial en paleogenética. Ha publicado más de cien trabajos en revistas científicas internacionales sobre la recuperación de material genético de especies extintas y de humanos del pasado. Participó en el Proyecto Genoma Neandertal y actualmente trabaja en la reconstrucción genómica de la historia reciente de Europa.