

¿Por qué la selección natural no ha eliminado las enfermedades?

La medicina evolutiva es la disciplina que trata de entender por qué la selección natural ha dejado al organismo **vulnerable** a las enfermedades. La selección natural no diseña a los organismos para ser saludables, solo en el tanto en que la salud procura el éxito reproductivo. Un gen que contribuye a lograr mayor progenie, se hará más común en la población aun si causa enfermedad, senescencia o muerte temprana.

La selección natural no responde a un diseño predeterminado -no puede empezar de nuevo ni devolverse- actúa por un proceso de ensayo y error sobre estructuras previas, de manera que el cuerpo humano ha sido conformado con inevitables compromisos de diseño y **trade-offs** que se han mantenido, en el tanto en que no afecten en promedio la reproducción exitosa de la especie. El bipedalismo, por ejemplo, además de dar origen a la frecuente lumbalgia, obligó a un estrechamiento de la pelvis que, junto con un mayor desarrollo cerebral, determina un más alto riesgo de distocias y al nacimiento del niño, en un estado inmaduro en relación con los simios no humanos. La necesidad de la glotis para prevenir la asfixia, es un “parche” evolutivo en lugar de utilizar vías respiratorias y digestivas que no se entrecrucen; o bien una tráquea más alta “corregiría” para el riesgo de asfixia, pero haría prácticamente imposible el habla. El nervio óptico y los vasos sanguíneos delante de la retina, no solo obligan a un punto ciego, sino más trascendente, facilitan su desprendimiento.

En editorial previo incluimos algunas definiciones de términos y conceptos centrales en el estudio de la evolución biológica. Recordemos que la evolución biológica es entendida como el cambio en las frecuencias alélicas y genotípicas, y de sus fenotipos resultantes (llamados usualmente en conjunto **variantes**), que ocurre en los organismos durante generaciones. Es imperativo tener presente: lo que evoluciona es el *pool* de genes en una población, los individuos no evolucionan; este enfoque poblacional es indispensable para entender la forma en que la evolución encaja en la medicina. La **selección natural** es el motor de la evolución; la variación alélica, genotípica y fenotípica, el combustible. La selección natural consiste en la eliminación de variantes deletéreas, y la conservación de variantes heredables que confieren **valor adaptativo**, el término más aproximado al español de *Darwinian fitness*, o sea, la capacidad para sobrevivir y producir descendencia. Las variantes conservadas son entonces **adaptaciones**. Sin embargo, es también preciso recordar que las adaptaciones no promueven la salud, siempre tienen un costo.

Pero la selección natural no es la única fuerza evolutiva, ni la única que puede provocar cambios en las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas. La función “purificante” de la selección natural, la eliminación de variantes deletéreas en la población, puede ser contrarrestada por otras fuerzas evolutivas. Señalábamos en el editorial anterior el **flujo génico** (*gene flow*), o sea, la **migración** de poblaciones foráneas que introduce alelos y genotipos que resultan en nuevas enfermedades en la población receptora. Agregamos aquí otros procesos evolutivos: la **deriva genética** (*genetic drift*) y la **mutación**. La deriva genética es el cambio aleatorio en las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas, sin intervención de la selección natural; ocurre particularmente en poblaciones pequeñas. El denominado **efecto fundador**, se produce cuando un grupo de una población, lleva solo una fracción de la variedad genética presente en la población originaria, lo cual puede resultar en la concentración de genes deletéreos causantes de enfermedad como es el caso de la enfermedad de Tay Sachs en la población judía Ashkenazi.

Mutación puede definirse convenientemente como un cambio heredable en la secuencia de nucleótidos del ADN, que resulta en el reemplazo de un alelo por otro diferente, a partir de errores en la replicación del ADN que no son reparados. La variedad indispensable sobre la cual actúa la selección natural se produce fundamentalmente por el proceso de recombinación en la meiosis, sin embargo, el surgimiento constante de mutaciones contribuye también a esa variedad. La mayoría de las mutaciones son deletéreas, y son gradualmente, pero no del todo eliminadas por la selección natural, de ahí que la frecuencia de los alelos deletéreos se mantiene baja, pero constante en la población,

por medio del proceso denominado **balance selección-mutación**. Esto explica en principio la persistencia de las enfermedades monogénicas que, aunque raras, representan una carga considerable de morbilidad y mortalidad. En el mismo sentido, la teoría de la **acumulación de mutaciones** de Peter Medawar, acerca del origen de la **senescencia**, propone que mutaciones deletéreas que se presentan en la línea germinal tras al período reproductivo, son ignoradas por la selección natural, manteniéndose en la población por este proceso de balance selección-mutación, o bien, por deriva genética.

Enfermedades de herencia autosómica recesiva persisten en ciertas poblaciones, porque el estado **heterocigoto** confiere valor adaptativo (**selección balanceante**), aun al precio de los pocos casos que resultan en enfermedad en el estado **homocigoto**; el ejemplo clásico y repetido es el de la HbS, la malaria y la anemia drepanocítica.

Ligamiento (*linkage*) se refiere a dos *locus* en un cromosoma determinado que, debido a su proximidad, tienden a heredarse juntos (no son objeto de recombinación en la meiosis). Así, un gen que confiere valor adaptativo se acompaña como “polizón” de otro con efectos deletéreos, fenómeno que se conoce precisamente como **hitchhiking**. Un ejemplo es la distribución geográfica de un gen relacionado con la hemocromatosis junto con genes HLA.

Epistasis es la interacción de dos o más genes en *locus* diferentes. Este proceso, que también explica la persistencia de la enfermedad, ha sido tratado en un editorial anterior, con el ilustrativo ejemplo de las talasemias.

Los humanos, como todos los organismos, durante su **ciclo de vida** (*life cycle*) -desde la formación del cigoto hasta la muerte- asignan a nivel individual recursos finitos y temporalidad a cuatro funciones en competencia: mantenimiento, crecimiento, reproducción y defensa. Tales funciones están involucradas en *trade-offs*. La **teoría de historia de vida** (*life history theory*) es un marco conceptual analítico para comprender la forma en que los organismos, durante generaciones, asignan recursos finitos para maximizar el éxito reproductivo, mas no la salud o la longevidad. Esta es la base de la teoría del **soma descartable**, de Thomas B. Kirkwood, acerca del origen de la **senescencia**, en la cual plantea que el cuerpo humano es solo un vehículo para la transmisión de genes por medio de las células germinales. Aquí se presenta la acumulación de daño somático durante la vida del individuo, al no tener disponible energía para el mantenimiento de estructuras y funciones celulares, tisulares y orgánicas, energía que ha sido utilizada, en cambio, en el proceso reproductivo: un *trade-off* entre reproducción y longevidad. La senescencia - sus comorbilidades y en última instancia la muerte - son un **subproducto de la reproducción**.

Pleiotropía es el fenómeno en que un gen afecta a más de un fenotipo. Gorge C. Williams, autor primigenio de la medicina evolutiva, plantea su hipótesis de la **pleiotropía antagonista** como origen de la senescencia. El ejemplo clásico presentado por Williams para ilustrar su hipótesis -el cual hemos utilizado extensamente en otras ocasiones- es el *trade-off* de un gen

que promueve la mineralización ósea en edad reproductiva, al precio de la calcificación de las arterias coronarias más tarde en la vida.

Las tres teorías del origen de la senescencia y sus comorbilidades: Medawar, Kirkwood y Williams, no son mutuamente excluyentes.

La senescencia es el precio a pagar por la vitalidad de la juventud.

Según Porter, al inventar la **agricultura** hace unos 10000 años, el ser humano también cultivó la enfermedad. En la época ancestral de cazadores-recolectores, era adaptativo escoger y consumir ávidamente los escasos alimentos ricos en carbohidratos, grasas y sal, al mismo tiempo que se requería de una actividad física intensa para conseguirlos, y luego para la caza de animales. Nuestro metabolismo fue condicionado evolutivamente a través de miles o millones de años para eso. La agricultura ha determinado un **desajuste** (**mismatch**) **genético-cultural**, que resulta en malnutrición por monocultivos, y en las “enfermedades de la civilización”: obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, por sobrealbuncancia relativa y sedentarismo. Por otro lado, los asentamientos posibilitados por la agricultura y la domesticación de animales, llevaron al surgimiento y la propagación de las enfermedades infecciosas. Los cambios culturales se suceden a una rapidez que escapa a la capacidad de nuestro genoma para adaptarse a ellos, ya que fue conformado en ambientes muy diferentes.

El *homo sapiens* ha dominado prácticamente a todas las demás especies, excepto a los patógenos microbianos. La lucha desigual sin fin entre ambas especies, con una tasa de generación 30000 veces más alta, hace que los mecanismos naturales de defensa desarrollados por los humanos vayan (irán) siempre detrás de los desplegados por los microorganismos. Para entender esta interacción, es necesario extender la idea de coexistencia o de enfoque ecológico a la de **coevolución**, proceso durante el cual una especie influye recíprocamente en la evolución de la otra. El ejemplo patente es el de la resistencia a los antibióticos. Por otro lado, se ha acumulado evidencia de que con la desparasitación excesiva, la IgG, al no encontrar su objetivo natural, ataca las células propias del huésped, lo que resulta en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple (**hipótesis higiénica**) (*hygiene hypothesis*).

Si el descubrimiento y desarrollo de antibióticos fue un triunfo de la medicina moderna, la evolución de la resistencia a los antibióticos fue un triunfo perverso de la selección natural.

La **plasticidad fenotípica** es la capacidad de un organismo de realizar varios estados fenotípicos dependiendo del ambiente. El ambiente puede ser interno (“somático”, análogo al *milieu intérieur* de C. Bernard) o externo (“ecológico”). Esta plasticidad fenotípica se logra por medio de mecanismos

epigenéticos, o sea, que integran contribuciones del genoma y del ambiente, para llegar a producir cambios fenotípicos. Estos mecanismos epigenéticos causan los cambios al alterar la **expresión** de los genes sin modificar la secuencia de nucleótidos en el DNA correspondiente. Cuando observamos la plasticidad fenotípica en estado embrionario, nos referimos a la **plasticidad del desarrollo**, de donde surge el nuevo paradigma del **Origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo (Developmental origin of health and disease”, DOHaD)**. El DOHaD es apoyado por intensa investigación epidemiológica, experimental y molecular, sobre la base de la hipótesis del “fenotipo ahorrativo” de David Baker en Londres, quien observó una correlación positiva de la desnutrición intrauterina con la presencia de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en el adulto. Se ha observado que un crecimiento fetal deficiente, implícito en el bajo peso al nacer, no es necesariamente el factor causal determinante, ya que desbalances más sutiles en la nutrición durante el embarazo, condicionan riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en la edad adulta de manera gradual, a lo largo del rango normal de pesos al nacer.

El **cáncer**, según Graves, se origina de mutaciones sucesivas en **células somáticas**, que presentan el sustrato para que la selección natural promueva su proliferación, de manera análoga que resulta en la reproducción del organismo actuando a nivel de células germinales. Los organismos multicelulares han debido desarrollar fuertes mecanismos a diferentes niveles para restringir la proliferación de células somáticas diferenciadas que ‘resienten’ que se les haya reprimido su “derecho original”, a nivel unicelular, a multiplicarse. Por otro lado, la alta susceptibilidad al cáncer en colon y pulmón, se explica razonablemente por un *trade-off* con la elevada capacidad de regeneración de los tejidos epiteliales.

El enfoque tradicional de la investigación biomédica busca las causas proximales de la enfermedad, que son las directamente susceptibles de intervención. Este tiene la limitación de considerar al cuerpo humano como una máquina que puede repararse. El enfoque evolutivo no se opone al proximal, sino que lo complementa, al permitirnos entender las causas distales de la enfermedad, en un organismo cuya conformación anatómica y fisiológica es el resultado de miles o millones de años de evolución.

La enfermedad es un subproducto de la necesidad de preservar la especie.

Carlos de Céspedes Montealegre
Editor Acta Médica Costarricense

Lecturas recomendadas

1. De Céspedes C. Epistasia y persistencia de la enfermedad. Editorial. Acta Méd Costarr 2019;61:140-141.
2. Perlman R. Why disease persists: an evolutionary nosology. Medicine, Health Care and Philosophy. 2005;8:343-350.

Cuadro de texto. Explicaciones evolutivas para la persistencia de la enfermedad

- La selección natural no diseña al organismo para ser saludable, solo en el tanto en que la salud contribuya al éxito reproductivo.
- El cuerpo humano ha sido conformado por la selección natural con inevitables compromisos de diseño y *trade-offs*.
- Las adaptaciones, resultado de la selección natural, tienen un costo.
- La acción “purificante” de la selección natural al eliminar variantes genéticas deletéreas, es contrarrestada en parte por otras fuerzas evolutivas como el flujo génico (migraciones), deriva genética y mutación.
- Condiciones de muchos genes como la epistasia, la pleiotropía y el ligamiento explican su persistencia y contribución a la enfermedad en las poblaciones.
- Mutaciones deletéreas se mantienen en la población por el proceso de balance selección-mutación.
- La teoría de historia de vida (*life history*) explica la asignación de recursos a la reproducción, a expensas de limitar recursos al mantenimiento y reparación de moléculas, células, tejidos y órganos.
- La selección balanceante confiere en algunos casos una ventaja adaptativa, lo que explica la persistencia de genotipos heterocigotos de enfermedades recesivas en la población.
- Cambios antropogénicos en el ambiente siempre evolucionan con mayor rapidez que la evolución del genoma humano, lo que resulta en un desajuste genético-cultural con predisposición a la enfermedad.
- Coevolución con patógenos:
 - En la “carrera armamentista”, con tasas de generación unas 30000 veces mayores que la de los humanos, los microorganismos siempre irán adelante.
 - Los microorganismos patógenos rápida y repetidamente, evolucionan resistencia a los antibióticos
- La desparasitación excesiva puede dar origen a enfermedades autoinmunes.
- Adaptaciones como resistencia a la insulina, en respuesta a desbalances en la nutrición intrauterina, permiten sobrevivir a edad temprana, pero al costo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en el adulto.
- La capacidad de regenerar tejidos, sobre todo epiteliales, es un *trade-off* con la vulnerabilidad al cáncer.