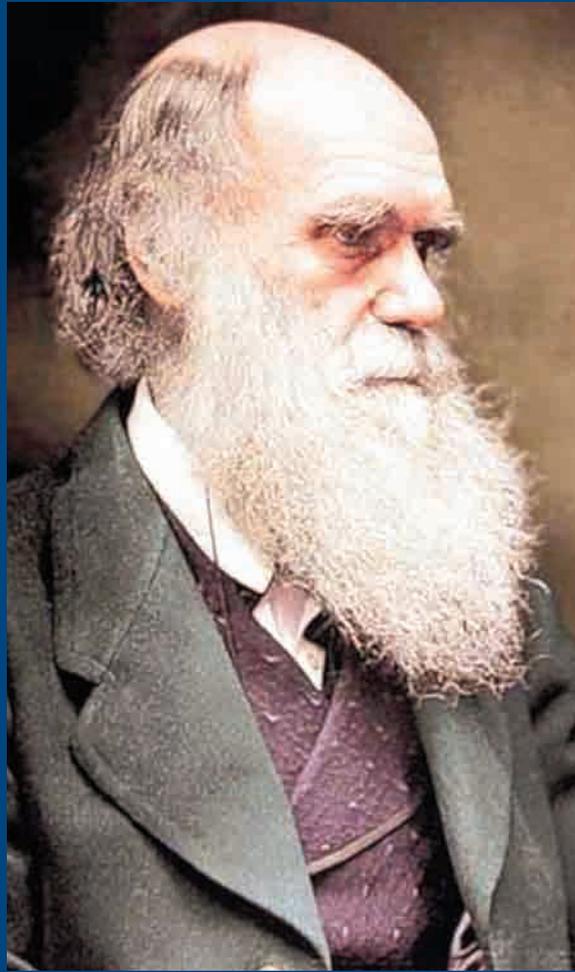


Darwin y la Medicina Moderna

César Paz-y-Miño



Charles Darwin nació el 12 de febrero de 1809 en Shrewsbury, Inglaterra. A los 22 años de edad se embarcó en el navío "Beagle" en calidad de naturalista para ser partícipe de una expedición científica alrededor del mundo. El viaje duró aproximadamente 5 años, tiempo crucial en el pensamiento de Darwin. Durante este período pudo observar formaciones geológicas en distintos continentes e islas, al igual que una amplia variedad de fósiles y organismos vivos que le ayudaron a entender el funcionamiento de la naturaleza y de las especies, pero fue a su regreso a Inglaterra en 1836 cuando comenzó a recopilar sus ideas acerca del cambio de las especies en sus escritos sobre Transmutación de las especies. Hacia 1838 ya poseía un primer bosquejo de su revolucionaria teoría evolucionista. Los siguientes 20 años trabajó intensamente sobre ella y fue en el año 1859 cuando completó y publicó "El origen de las especies", su obra insigne. Además, Darwin escribió: "La variación de los animales y plantas bajo la acción de la domesticación" (1868); "La descendencia humana y la selección sexual" (1871); "Expresión de las emociones en el hombre y los animales" (1872). Finalmente, el científico Charles Darwin murió en Down, en 1882. Sus restos descansan en la abadía de Westminster, Inglaterra.

Este 2009 festejamos el legado de Charles Darwin nacido hace 200 años, quien publicó hace 150 años su célebre obra El Origen de las Especies, dejando una herencia enorme a la humanidad. La "Teoría de la Evolución" actualmente invade todos los terrenos científicos. Se dice con acierto que nada tiene explicación verdadera, si no está en la línea de la Teoría de la Evolución. En Biomedicina no puede ser de otra manera; probablemente es el área del saber donde mayor aplicabilidad encontramos al evolucionismo y a los principios darwinianos.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas, Profesor de Genética, Escuela de Medicina, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

E-mail:
cpazymino@udla.edu.ec

Rev Fac Cien Med (Quito) 2009; 34: 53-62.

Es importante primero aclarar algunos conceptos que rodean a la Teoría de la Evolución y a su aplicación biomédica. Cuando se habla de teoría, se está hablando de una categoría superior, la más alta en la organización de una ciencia y del conocimiento en sí. La estructura del conocimiento es secuencial y complejamente organizada. Así, en el pensamiento científico lo más primigenio es el razonamiento lógico, luego este se organiza en juicios, los cuales pueden conformar modelos, que posteriormente dan leyes, para formar axiomas y la comprensión e interrelación de estos forman una teoría. Una teoría es un concepto que unifica e interrelaciona los hechos observados, es un entendimiento, una comprensión que impone un orden o significado sobre los hechos observados. Justamente esto sucede con el evolucionismo; al ser una teoría, es una argumentación lógica, estructurada y científicamente suprema que invade de todo.

Las diversas ciencias: Paleontología, Arqueología, Biogeografía, Anatomía comparada, Embriología, Biología, Lingüística y en la actualidad Biología Molecular y Genética, han aportado con sus conocimientos, hipótesis, metodología, demostraciones y resultados, contribuyendo a conformar la Teoría de la Evolución. Como toda teoría, la de la evolución tiene vacíos, porque toda ciencia tiene vacíos aún; pero justamente esos vacíos son llenados y explicados a la luz de los nuevos conocimientos científicos. Por eso el evolucionismo invade cada vez más conciencias lógicas.

Uno de los problemas fundamentales de la teoría

evolutiva es la demostración de la misma. Las evidencias arqueológicas mayores han solucionado en parte este problema, pero el aporte de la Genética ha sido contundente. Hoy la evolución se entiende por un cambio en la frecuencia de los alelos en el acervo genético de una población, atribuible a la reproducción desigual de los individuos. El motor evolutivo -genéticamente hablando- esta en las propiedades del ADN: mutaciones, migraciones (flujo de genes), reproducción desigual (selección de genes), tamaño de la población (prevalencia de genes) y la supervivencia desigual (presencia del gen mejor adaptado).

La aplicación de la Teoría de la Evolución -en biomedicina específicamente- se ha dado en llamar Medicina Darwiniana. Esta visión interpreta los hechos médicos, o mejor dicho, el proceso de salud y enfermedad a partir de los conceptos evolutivos. En otras palabras, si algo ocurre con el organismo humano es producto de la evolución de la especie. Hay tres antecesores importantes del humano actual que debemos considerar para ubicarnos en el proceso evolutivo: el *Homo habilis*, el *Homo erectus* y el *Homo sapiens*; con ellos se está hablando de los últimos 2 millones de años de evolución (**figura 1**). En este tiempo, por el propio proceso evolutivo, se adquirieron características humanas modernas que a su vez fueron desarrollándose y perfeccionándose a partir de las especies antecesoras.

Mecanismos Evolutivos de Protección

Según la Medicina Darwiniana, los procesos de respuesta de los organismos son productos evolutivos que tienen la misma finalidad que la evolución: adaptación, supervivencia y reproducción eficiente. Dentro de estos procesos están la fiebre, el dolor, vómito, diarrea, miedo, etc.; sin los cuales las especies, los homínidos y el hombre moderno, no habrían podido sobrevivir. Las características señaladas se comportan, evolutivamente hablando, de la siguiente manera:

Fiebre

Durante una fiebre se consume hierro, un elemento esencial para el crecimiento de las bacterias; por lo tanto, la fiebre se convierte en un mecanismo de defensa por el cual la biodisponibilidad de hierro disminuye, conllevando una disminución

concomitante de bacterias. Por otro lado, existe evidencia que entre el 30% al 50% de mujeres embarazadas y niños tienen una dificultad evolutiva de asimilar el hierro; justamente estos dos grupos poblacionales son vulnerables a las infecciones y por lo tanto, la carencia de hierro les proporcionaría una defensa natural a las infecciones.

Vómito y diarrea

Las reacciones de expulsión de alimentos en mal estado son un importante mecanismo de defensa de la especie. La irritación que produce un alimento o un producto ingerido (que no llega a ser veneno mortal) y la inducción del vómito o de episodios de diarrea, puede ser la diferencia entre la vida y la muerte. Estas dos reacciones han sido desarrolladas en el transcurso de la evolución, desde la anatomía específica que las permite, hasta la reacción defensiva que significan estos mecanismos del sistema digestivo y autónomo.

Dolor

Este es un síntoma importante de alerta y advertencia frente a peligros y agresiones. Una primera reacción a un agente es el arco reflejo, es decir, el retirarse automáticamente de aquello que es potencialmente dañino. El dolor es un aviso por el cual los individuos pueden dejar de utilizar un miembro herido. En medicina, el dolor es clave en el diagnóstico de enfermedades benignas o graves. Sumado a otros signos, el dolor es defensivo.

Inmunidad

Las especies han tenido que interrelacionarse unas con otras; en muchos casos cooperan entre ellas (en lo que se denomina simbiosis) y en otros casos una especie parasita a la otra, produciendo enfermedad o muerte. Las especies, en el proceso evolutivo, han adquirido la capacidad de defenderse de los agresores, poniendo como barrera el sistema inmunitario.

La inmunidad humana es muy versátil y genera una infinidad de anticuerpos contra los antígenos que ingresan. Los genes que comandan la inmunidad son un complejo rompecabezas que arreglan y reconstruyen porciones de genes para diseñar la mejor defensa posible contra los antígenos; los fragmentos de las inmunoglobulinas H, L y J construyen por empalme alternativo, miles de miles de anticuerpos. El empalme alternativo para la construcción de anticuerpos funciona como secuen-

cias genéticas de inserción, verdaderos transposones.

Los genes de la inmunidad son específicamente seleccionados durante la evolución de las especies, tal es así que una presión selectiva para los genes es justamente la presencia de un patógeno o parásito, y esta selección natural a favor de la inmunidad actuaría en doble sentido; es decir, las estrategias para rechazar al parásito y las estrategias de los parásitos para adaptarse. El juego genético entre agresor y agredido tiene entonces una gran riqueza molecular: genes que se reordenan, genes que mutan, que se trasponen, etc., en función de adaptarse a las exigencias del medio y sobrevivir.

Cromosomas y Genes Humanos

Desde el punto de vista genético existen características humanas similares a las especies antecesoras, pero las hay específicas. El chimpancé es el homínido más cercano a los humanos. Genéticamente somos similares en el 97% del genoma. Cuando analizamos con mayor detalle esta diferencia encontramos algunas cosas curiosas. Así: los chimpancés tienen 48 cromosomas y los humanos 46; sin embargo, el cromosoma 2 de los humanos es producto de una translocación robersoniana o fusión centromérica de dos cromosomas acrocéntricos del chimpancé (el 14 y el 18); la visión microscópica de los cromosomas de los humanos y del chimpancé son muy similares en el cariotipo (**figura 2**), pero los estudios moleculares muestran que existen cientos de secuencias genéticas diferentes entre unos y otros cromosomas, muchas de las cuales están invertidas.

Las inversiones son procesos importantes en la evolución de las especies, pero no solo estas; la evolución también originó duplicaciones, inserciones o translocaciones no recíprocas, que produjeron el cromosoma X humano, por mencionar un ejemplo. Es tan importante la aparición del cromosoma X, que se lo denomina el cromosoma somatizador; su presencia garantiza el desarrollo del soma de un individuo hacia mujer, es decir, el plan primario de la naturaleza es ser de género femenino.

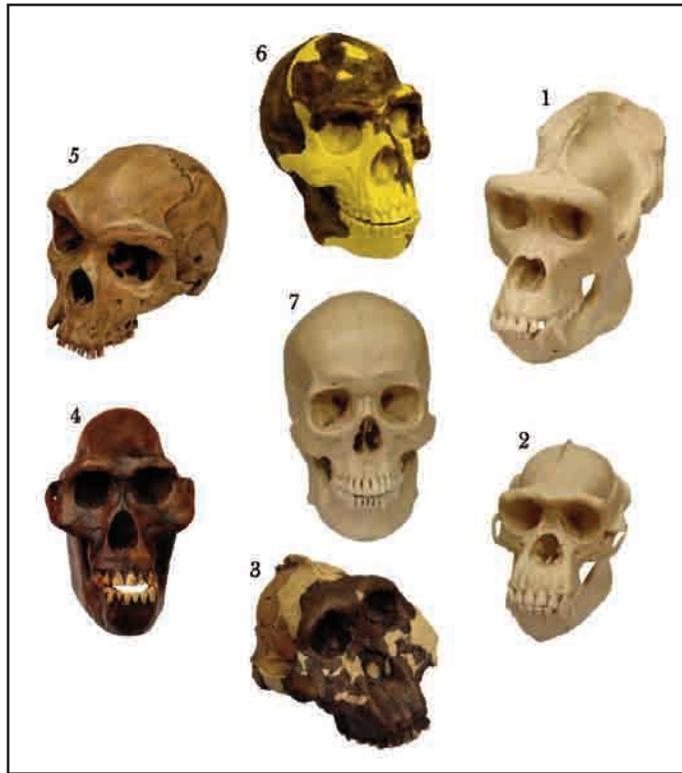


Figura 1. Principales cráneos de la cadena evolutiva del Homo sapiens.

Se presentan en orden secuencial:

- 1) *Gorilla gorilla* [5.5 millones de años]
- 2) *Pan troglodytes* [4.5 millones de años]
- 3) *Australopithecus afarensis* [3.6 a 2.9 millones de años]
- 4) *Australopithecus boisei* [1.2 millones de años]
- 5) *Homo heidelbergensis* [800 a 500 mil años]
- 6) *Homo erectus* [500 a 400 mil años]
- 7) *Homo sapiens* [150000 años].

Colección y fotografía: Dr. César Paz y Miño.

La mutación es la esencia misma de la evolución. Esta funciona como ensayo error y la mayoría de veces las mutaciones conocidas en los humanos son deletéreas. ¿Pero por qué son tan frecuentes? La plasticidad del ADN es la responsable de las mutaciones. La tasa normal de mutaciones cromosómicas es relativamente alta, por ejemplo la trisomía 21 del Síndrome de Down en el Ecuador es de 1 caso por cada 526 nacidos vivos, mientras que en Estados Unidos es de 1 caso por cada 2 mil nacimientos y en población negra llega hasta 1 por cada 8 mil nacimientos. ¿Cuál es la función de una mutación tan alta? No existe una clara explicación, aunque se ha llegado a decir que esta alteración cromosómica tan frecuente podría ser la muestra de los intentos evolutivos de la especie.

La inversión pericéntrica del cromosoma 9 tam-

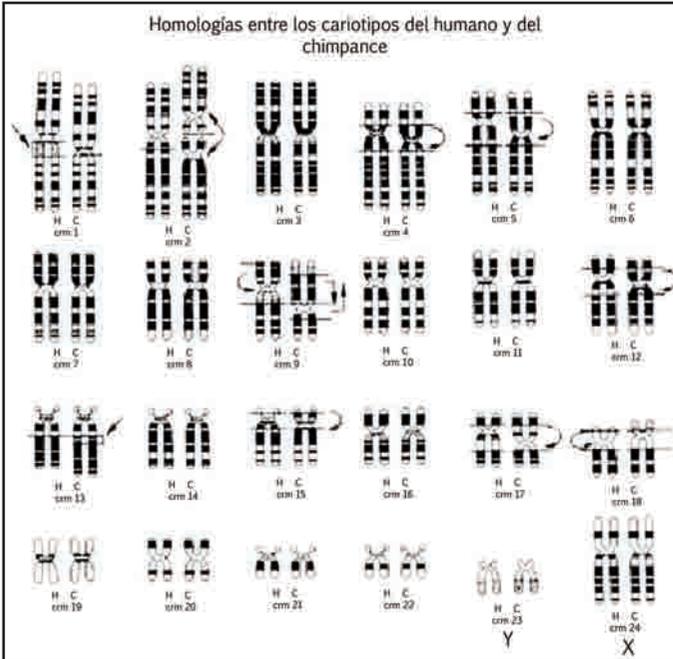


Figura 2. Comparación entre un cariotipo humano (H) y el de un chimpancé (C).

El cromosoma de la izquierda de cada par es el humano. Entre ambos cariotipos existen numerosas similitudes. Sus diferencias son apenas cerca de una docena de cambios estructurales, que aparecen indicados por flechas. Las bandas revelan homologías en 13 cromosomas. Otros cromosomas, que incluyen los cromosomas 4, 5, 12, 15 y 17, difieren sólo por la inversión de un segmento alrededor del centrómero o por la adición de un segmento (cromosoma 1, 13 y 18). Los cromosomas 9 y 15 presentan modificaciones estructurales más complejas. El cromosoma 2 humano corresponde a la unión de dos cromosomas de chimpancé.

bién tiene una tasa alta. En la población general llega hasta un 3%, en el Ecuador está en el 0.1%. Recuérdese que las inversiones están implicadas también en los procesos evolutivos. Esta alteración de los cromosomas es tan frecuente que bordea al concepto de polimorfismo cromosómico: una alteración que se presenta en el 5% de las poblaciones, sin afectar el fenotipo de las personas y que no interfiere con el proceso reproductivo y la fertilidad. El polimorfismo del brazo largo del cromosoma Y, el tamaño de los satélites de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15 y 21-22, la región heterocromática del cromosoma 1, son ejemplos que cumplen los parámetros de polimorfismos, pero estudios recientes los asocian a patologías como retardo mental, malformaciones e infertilidad en los individuos que los portan o en su descendencia. Por lo tanto, el análisis de estos trastornos a la luz de la Medicina Darwiniana se complica, pero queda un buen espacio para discusiones y nuevas propuestas.

Algunos órganos o partes de los mismos se han mantenido en la especie *homo* sin que se entienda bien su función. Muchos de estos recuerdan o son vestigios de órganos de ancestros o antepasados de nuestra especie. El descubrimiento de estos órganos, surgió precisamente de la Anatomía comparada, una disciplina que halló evidencias de la evolución y sus logros. Los órganos atávicos evidencian también un paralelismo en la evolución, así como la presencia de genes del desarrollo filogenético implicados en este paralelismo y en la especiación y especialización de los órganos. Otras ciencias, como la Embriología comparada dan muestras también del desarrollo paralelo de las especies.

Entre los órganos atávicos están:

- El tercer molar (la llamada muela del juicio), que parece innecesario para los actuales hábitos dietéticos.
- El coxis, que se plantea es una reminiscencia de la cola de los animales que quedó como "atrofiada" en la hominización.
- Los músculos erectores del pelo, característica que en los animales proporciona apariencia de mayor tamaño y ferocidad; en los humanos juega un papel similar, pero está más involucrada en reacciones autónomas como el escalofrío y el miedo.
- Las costillas cervicales se han mantenido para las inserciones musculares que sostienen la cabeza. Sin embargo, en los animales la posición no erguida hace que estas costillas sean grandes o llamadas verdaderas; y los músculos de animales que tienen cabezas grandes y pesadas, son muy fuertes y gruesos.
- Los músculos extrínsecos auriculares que permiten a los animales mover las orejas, mientras que en el *Homo sapiens* son recuerdos de esa musculatura, aunque en algunas personas aún puede darse un control voluntario con movimientos limitados.
- El pezón, que en los hombres no juega papel alguno, mientras que en las mujeres es clave

para la lactancia; éste se ha mantenido durante la selección natural como un "órgano inofensivo", por lo tanto no digno de selección.

- Los vellos corporales, que son una característica incluso del dimorfismo sexual en los humanos, mientras que en los animales inferiores en la escala zoológica, son una característica de las especies y forman el pelaje protector.
- El pliegue interno del ojo, que es un recuerdo de la membrana nictitante de los anfibios, reptiles, aves. En los animales la membrana cumple una función protectora, mientras que en los homínidos es un vestigio evolutivo.
- El apéndice vermiforme es un vestigio evolutivo interesante: cumple funciones defensivas del intestino, es rico en tejido linfoide y produce células de defensa. Los estudios muestran que apéndices dentro de las dimensiones adecuadas funcionan bien, pero cuando son muy grandes o muy pequeñas, o si su lumen o luz es muy estrecha, se inflaman, infectan y producen cuadros agudos intestinales, pudiendo matar a un individuo.

Se dijo anteriormente que la Embriología ha aportado al entendimiento de la evolución. Al observar el desarrollo de diferentes especies, se puede ver la similitud de las primeras fases embrionarias, mientras que se puede evaluar las diferencias en las fases avanzadas. Este fenómeno habla a favor del postulado que dice que el desarrollo filogenético se ve reflejado en el desarrollo ontogenético; en otras palabras, el desarrollo de las especies se refleja en el desarrollo de sus embriones y en el paralelismo de los mismos. Finalmente, otra evidencia evolutiva son los órganos homólogos como las manos, un buen ejemplo del desarrollo evolutivo de las especies.

Color de la Piel

El color de la piel es un buen indicador de la adaptación evolutiva al medio. El color depende de la cantidad variable de melanina que producen las células de la piel y las personas tienen el mismo número de células productoras de melanina. De los dos tipos de melanina que existen, la feomelanina determina colores de amarillo a rojo y la eumelanina colores de piel entre marrón a negro; la mezcla de estos determinan las diversas variantes.

Al analizar la piel y sus variantes encontramos que hay unos 200 colores de piel que van desde el negro oscuro hasta el blanco, pasando por todos los matices de color. Biológicamente hablando ningún color es mejor que el otro, simplemente un color puede tener mejor o peor respuesta al medio y específicamente a la luz solar y las radiaciones ultravioletas. Sin embargo, al examinar la distribución de los colores de piel encontramos – a grandes rasgos – que los colores oscuros se concentran en la parte ecuatorial del planeta, los colores claros se distribuyen hacia los polos y los colores intermedios en las zonas intermedias.

El color de la piel tiene una importante función médica y de salud. La melanina tiene relación con la absorción y defensa a los rayos ultravioletas (UV). Existen tres tipos de UV: A, B y C; los C son bloqueados por la capa de ozono, mientras los A y B tienen efecto sobre las personas. Los UVA alcanzan la piel, destruyen los vasos sanguíneos superficiales y dañan el folato, mientras los UVB afectan las glándulas sudoríparas y otras estructuras de la piel, llegando a producir mutaciones y el desarrollo de cáncer de piel. Pero los UVB son importantísimos para la salud; convierten el colesterol en provitamina D, que es transformada en vitamina D en el riñón y ésta a su vez regula la absorción de calcio y fósforo por los huesos. Entonces, el equilibrio biológico y evolutivo de estos elementos es trascendente para la vida y la salud. Si no tenemos efectos ultravioletas, no producimos vitamina D, aparecen enfermedades como el raquitismo o la osteoporosis, y por el contrario, si tenemos un exceso de UV desarrollamos cáncer.

Si descendemos de los simios, la lógica evolutiva nos conduce a pensar que los primeros humanos tenían la piel blanca (los chimpancés la tienen blanca en las zonas cubiertas de pelo y oscura en las descubiertas). Con la evolución y la posición erguida, se dieron procesos interesantes: aumentaron las glándulas sudoríparas y el pelaje desapareció, dejando una piel expuesta que debía adaptarse a los nuevos requerimientos del medio, con más sol, más UV, mayor producción de melanina, terminando en piel más oscura. Por el equilibrio que anotamos anteriormente, debe haber una relación intensa entre color de la piel, cantidad de melanina, disponibilidad de vitamina D y disponibilidad de folato. Si la piel es muy clara hay mayor riesgo de cáncer de piel, pero evolutivamente éste tipo de cáncer no es mortal, por ende no afecta a la reproducción de los individuos y no habría una desventaja biológica al color claro por lo que este se fijaría en la especie. Pero por otro lado,

el color oscuro protege del cáncer de piel, por lo que habría también una selección sobre este color, lo cual explicaría las tonalidades muy variables de la piel.

Finalmente, el asunto se complica algo más. Si la piel es muy clara, los UVA al destruir el folato producirían deficiencias en el funcionamiento del ADN, porque el folato es clave en la replicación; pero además la deficiencia de folato produce malformaciones congénitas, sobre todo defectos de cierre de tubo neural, y explica el 15% de muertes prenatales en individuos de piel blanca y hasta el 10% de muertes postnatales. Por lo tanto, la piel oscura protege el folato y de la producción de espermatozoides anormales, es decir, la piel oscura protege la producción de malformaciones. Pero si tengo la piel muy oscura, no absorbería UV y no tendría vitamina D, por lo tanto el equilibrio que hablamos es efectivo. Las explicaciones para que se fijen evolutivamente las pieles oscuras y pieles claras tienen fundamento fisiológico, genético y adaptativo, no sustentan superioridad alguna entre personas.

Genes de Obesidad

El fenotipo estándar de las especies, es el que mejor se adapta al medio. Los individuos que no son flacos ni gordos, tienen la mejor calidad de vida y salud. Los dos extremos son riesgosos para el individuo y la especie, ya que tienen probabilidad alta de muerte y por lo tanto, menor oportunidad reproductiva.

En los inicios de la especie *homo*, la disponibilidad de alimentos era escasa, por lo tanto la sal, el azúcar y la grasa eran limitados. Evolutivamente hablando, los individuos que tenían posibilidad de consumir y almacenar en su organismo grasas, tenían una ventaja selectiva, es decir, más probabilidad de sobrevivir en las épocas de escasez de alguna manera. Por lo tanto, los fenotipos más flacos eran seleccionados en contra y promovidos los más gruesos, es decir aquellos que tenían genes de obesidad. En condiciones de ingesta versus consumo de energía, el fenotipo "típico" era más apto, ya que almacenaba energía y consumía lo justo. El estado sedentario del *homo sapiens*, sumado a la producción, oferta y demanda de alimentos, produjo un desequilibrio evolutivo en ciertos sectores sociales, donde ya existía una selección genética del gen de la obesidad; un desequilibrio, que provocó el apareamiento de la obesidad como un problema de salud agudo en nuestra sociedad moderna.

Genes y Enfermedades Comunes

Las frecuencias altas de algunas variantes y mutaciones genéticas en la población humana tienen una explicación evolutiva. El gen CFTR de la fibrosis quística del páncreas es un buen ejemplo. Este gen está involucrado en el transporte de cloro a través de la membrana celular. Las mutaciones de este gen (más de 800) producen enfermedad grave pero que tiene variantes en la sintomatología. Así, con la mutación del gen producida en el sitio más común, es decir el exón 10 del gen (mutación conocida como delta 508), los síntomas más comunes son los pulmonares, mientras que si la mutación se produce en otro exón prevalecen los síntomas gastrointestinales.

La mutación delta 508 que determina la enfermedad (en homocigosis), es más frecuente en los países cuyo grupo étnico es el caucasoide, donde la fibrosis quística del páncreas afecta a 1 de cada 2000 individuos, lo que significa que 1 de cada 25 individuos es portador heterocigoto (sano) del alelo enfermo. La pregunta obvia es: ¿por qué existe un número elevado de individuos heterocigotos en la población? Como respuesta se postula que la alta presencia del alelo mutante delta 508 en heterocigosis, habría proporcionado una ventaja biológica sobre los no portadores, cuando los sujetos portadores estuvieron expuestos a una enfermedad diarreica que diezma poblaciones: el cólera. En este sentido, la mutación delta 508 protegería de las pérdidas de cloro y por ende de sodio y agua, durante un episodio de cólera.

Otro de los aspectos atractivos de la Medicina Darwiniana está en el entendimiento de las infecciones. Se conoce que las infecciones afectan de forma diferente a las diversas personas y poblaciones, pues unas son más susceptibles o más resistentes a los agentes causales. Hay varios ejemplos de este fenómeno. La malaria y su severidad en relación con el factor sanguíneo Duffy, con la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6FDH), o con la hemoglobina S. En el Ecuador nuestros estudios muestran que la deficiencia del factor Duffy llega hasta el 34% en población negra de la zona endémica de malaria, los heterocigotos para hemoglobina S están en el 11.8%, e individuos deficientes en G6FDH están en el 8.6%. Adicionalmente se ha observado que la gravedad de la malaria cerebral está relacionada a variantes del gen del factor de necrosis tumoral (FNT) alfa.

La infección por HIV se ha demostrado que tiene que ver con genes específicos. La presencia de variantes

del gen CCR5 esta involucrada en la resistencia natural a la infección. El estado de heterocigosis u homocigosis para la variante $\Delta 32$ proporciona resistencia frente al alelo normal. Aunque la epidemia de SIDA tiene también importantes determinantes socio-económicos, se debe reconocer que la distribución de la enfermedad varía en relación a la distribución del gen. Los países del norte de Europa y América son los que tienen más alto número (hasta un 26%) de individuos hetero u homocigotos para la variante protectora, mientras que en África la frecuencia es baja (0.01%). En el Ecuador los estudios que hemos realizado al respecto muestran solo una frecuencia del 1.2%. Otros trabajos han reportado que el factor protector del HLA contra el HIV se debe a los genes HLA1 B27 y B57 altamente protectores, mientras que el gen B35 es poco protector.

Como datos adicionales existen estudios que muestran que la mutación del ligando CD40 se relacionan con altos niveles de IgM, determinando menor susceptibilidad a *Pneumocystis carinii* y *Cryptosporidium parvum*. Mutaciones recesivas de IFN γ R1 hacen que los homocigotos sean susceptibles a micobacterias ambientales inocuas. La delección del gen IL12 o su receptor favorecen una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas de tuberculosis y salmonelosis. Alelos de HLA II ayudan a la eliminación del virus de la Hepatitis B y HLA DRB1*1302 está asociado con la cura espontánea de la hepatitis B en Gambia, Europa y Corea. Mientras, el HLA DRB1*1101-DQB1*1302 está asociado con la cura espontánea de la hepatitis C.

Posiblemente otras enfermedades como la leishmaniasis, tuberculosis, lepra, amebiasis y sus diversas localizaciones, tienen que ver con respuestas adaptativas y evolutivamente determinadas. Este fenómeno ha sido observado incluso en infecciones banales como la candidiasis, estreptococosis faríngea, criptococosis y otras más.

Bajo esta visión evolutiva, cobran valor los estudios que muestran la serie de relaciones interespecies que se generan en las infecciones. Se ha postulado que dentro de los ciclos vitales de los agentes infecciosos, éstos determinan comportamientos curiosos en los huéspedes, para asegurar la supervivencia del agente infeccioso o parásito. Por ejemplo, se demostró que el virus del SIDA promueve la producción cerebral de una proteína que sube la libido de los infectados, lo que promueve mayor actividad sexual y por lo tanto mayor diseminación del propio virus. Algo similar se ha visto con las filarias, que producen sinto-

matología que conduce a comportamientos que aseguran la diseminación del parásito y en consecuencia su supervivencia; entre estos síntomas están el ardor y la quemazón de los miembros inferiores, lo que induce a introducirlos en agua, calmando en algo la sintomatología, pero en ese momento la filaria aprovecha para salir del cuerpo y difundirse por vía acuosa, cumpliendo así su ciclo de contagio.

Evolución Rápida o Evolución Lenta

Hay un detalle de la Teoría de la Evolución que está debatiéndose desde hace tiempo y es la velocidad a la cual se produce: si los cambios son siempre lentos, poco a poco, o si además en dicha evolución entre todos esos cambios aparentemente pequeños hay saltos bruscos o rápidos. En definitiva lo que se discute es si la evolución se enmarca dentro de los criterios de la Teoría del Gradualismo Filético o dentro de la Teoría de Equilibrios Puntuados de la evolución; (figura 3).

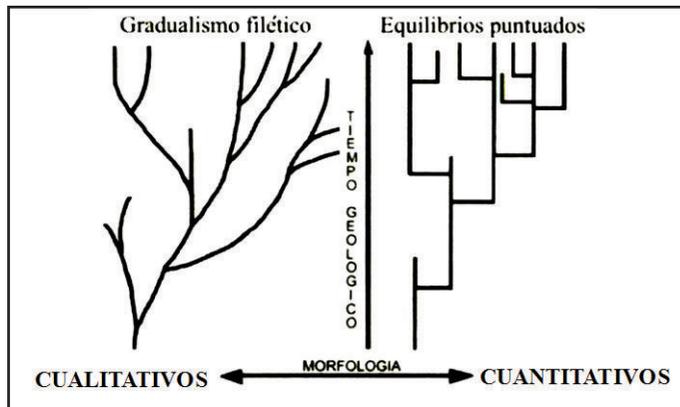


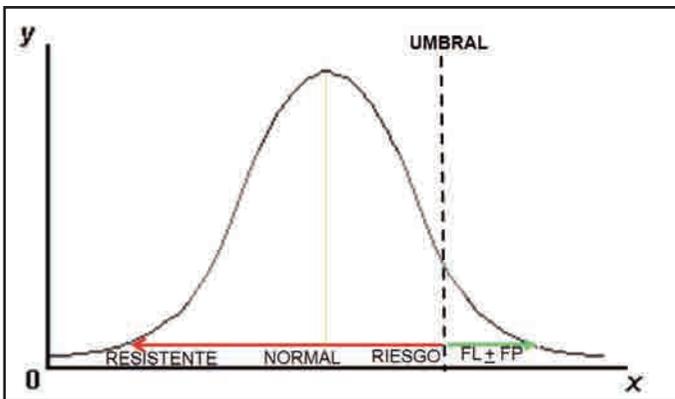
Figura 3. Árboles filogenéticos correspondientes al modelo gradualista y al de equilibrios puntuados, de la teoría evolutiva.

La genética es una buena herramienta para explicar estos detalles evolutivos y en esto no puedo evitar conducir la explicación con mi criterio que es integrador, es decir, que las dos tendencias: filética y puntuada, podrían tener razón. La primera cuestión es entender que la acumulación de cambios sucesivos milenarios en los genes, un momento determinado produce una expresión fenotípica diferente. Entonces hay dos componentes, acumulación lenta de cambios genéticos y productos fenotípicos nuevos, diametralmente diferentes al fenotipo anterior.

Se ha descubierto que los genes esenciales (que se

pensaba no podían sufrir transformaciones porque el costo fenotípico sería tremendo para el individuo) pueden presentar modificaciones y estas afectar al fenotipo terminal de los individuos, sin alterar la esencia de la especie. Genes que determinan la formación de un órgano podrían, por activación mediada por el ARN, expresarse en uno u otro camino del desarrollo embrionario, o lo que en otras palabras significaría, que el efecto pleiotrópico de un gen podría determinar el apareamiento de un efecto fenotípico totalmente diferente a lo esperado; en términos evolutivos, una característica nueva en una especie nueva, por lo tanto, no se necesitaría que los genes viejos esenciales muten, simplemente se requeriría que se expresen de forma distinta. Este fenómeno sumado a mutaciones de genes, podría terminar conduciendo a cambios rápidos en el fenotipo y aparentemente saltos evolutivos.

El análisis de la herencia puede enfrentarse de dos maneras: por herencia cualitativa, del todo o nada (producto de monogenes), o por herencia cuantitativa, de rasgos continuos o acumulativos (producto de poligenes). Si juntamos las dos tendencias de análisis (filética y puntuada) el apareamiento de una especie, producto de cambios genotípicos lentos, llevaría a fenotipos nuevos. Muchos cambios evolutivos se transmitirían de forma mendeliana simple (monogénico) y otros necesitarían la intervención de muchos genes (poligen) que en un momento determinado producen un salto cualitativo diferente, un nuevo fenotipo. Para ver el efecto de los cambios monogénicos o poligénicos necesitaríamos cientos o miles de años, sino millones, tiempo en el que aparecerían de forma continua las especies nuevas, dejando por selección natural atrás a las menos adaptadas. Hay dos ejemplos que son útiles para entender el



NORMAL | FIGURA 1-FIGURA 2- FIGURA 3-FIGURA 4

Figura 4. Distribución de frecuencias de las posibles variaciones en la gradación de las fisuras labiales dentro de una población.

concepto de rápido o lento de la evolución, el primero es el gen de la tolerancia a la lactosa y el segundo las fisuras labio-palatinas.

Gen de la Lactosa: Evolución Rápida

Las mutaciones humanas observables en su mayoría, sino todas, son deletéreas; sin embargo, el gen de la tolerancia o no a la lactosa es un caso interesante de mutación reciente o rápida. Normalmente los mamíferos lactan solo en tempranas edades, luego del período de lactancia se convierten en intolerantes a la lactosa, pero los humanos son un caso especial.

Antes de la domesticación de los animales, los humanos perdieron la capacidad de digerir la leche tras la infancia. Pero cuando los humanos migraron y domesticaron animales, los europeos y otras poblaciones desarrollaron un gen para tolerar la lactosa (y la leche) a lo largo de sus vidas. Hasta los 5 años somos tolerantes a la lactosa, esta condición se denomina baja capacidad digestiva y está comandada genéticamente por el gen LAC. Existen personas en su gran mayoría, que pasado los 5 años toleran la ingestión de lactosa, lo que genéticamente se denomina alta capacidad digestiva. Pero esta capacidad digestiva es producto de selección natural, justamente porque determinó una ventaja para la supervivencia o la eficacia biológica.

Esta ventaja se produce de dos maneras: tanto los individuos homocigotos para el alelo variante P, como los individuos heterocigotos para el alelo variante R, presentarían una ventaja al poder digerir alimentos lácteos. Se postula que esta ventaja adaptativa se originó hace 7 mil años (350 generaciones) cuando la humanidad se hizo sedentaria y domesticó animales productores de leche y, adicionalmente, en las épocas de escases de alimentos guardaban lácteos en forma de quesos. Quienes podían digerir la lactosa (homocigotos y heterocigotos para el gen LAC*P), tenían mayor posibilidad de supervivencia, seleccionándose de esta manera el gen de digestión de la lactosa. Calculando matemáticamente, esta selección del gen se produciría tan solo si el gen proporcionara un 3% de ventaja a la población que lo porte de inicio. En el cuadro 1 se puede apreciar los genotipos y fenotipos posibles para tolerancia a la lactosa.

Fisuras labiales: modelo de la teoría de Evolución Lenta

Utilizando a las fisuras labiales (FL) con o sin fisura palatina (FP) como modelo, se puede entender las dos corrientes evolutivas y de alguna manera inte-

grarlas. La FL ± FP se presenta en grados: si partimos de un labio normal, el apareamiento de un fisurita en el labio se la cataloga como grado I, mientras que dependiendo de la profundidad la fisura puede ser de grado II, III o IV; y puede ser uni o bilateral, con o sin FP.

Si aplicamos el análisis de variaciones cualitativas, podríamos decir que entre los individuos sanos y los enfermos de fisura, hay un punto discriminativo en que lo normal deja de serlo para dar un salto fenotípico y ahí aparece la fisura, que es cualitativamente diferente. Este punto de "salto" se llama umbral y representa – desde el punto de vista de formas de herencia – la herencia cuantitativa, donde la acumulación de información genética progresiva, en un ambiente determinado y en un momento determinado, deja atrás un fenotipo (normal) y aparece un fenotipo nuevo (fisura anormal). Igual situación ocurriría en la evolución de las especies: los cambios cuantitativos producen saltos cualitativos.

Lo singular del análisis planteado, es que analizando más finamente este modo de acción genética y ambiental, podemos observar que la clasificación de las FL es muy general. Entre la tipo I y II en la práctica y observando todos los fenotipos posibles, existen fisuras menos o más pronunciadas; igual cosa ocurre entre la tipo II y III, así como en la III y IV. Entonces al reunir todos los fenotipos de las diferentes fisuras, existe una expresión variable de la FL, desde muy sutiles hasta muy pronunciadas. En otras palabras, documentando todas las posibles variaciones, encontraríamos una gradación mucho más fina que la simple clasificación de tipo I, II, III o IV. En realidad habrían decenas entre lo que es normal y lo que empieza a ser anormal, y una progresión en la anormalidad y gravedad de la fisura. Posiblemente haciendo un estudio de los individuos sanos que están cerca al punto umbral, a la población en riesgo (hermanos,

padres, tíos, primos, etc.) genéticamente hablando, encontraríamos diferencias dérmicas, histológicas o citológicas, también graduales, entre los más próximos al punto umbral y los más alejados de umbral; (figura 4). Incluso la expresión de los genes, el número de genes participantes o la pleiotropía de los mismos, podría ser diferente. Documentar las decenas de fisuras y encontrar decenas de gradaciones, nos enfrenta al problema real de la evolución del *homo sapiens*, es decir, la ausencia de fósiles.

Evolución lenta: El problema del número de fósiles

Uno de los cuestionamientos a la Teoría de la Evolución es el reducido número de restos fósiles y por lo tanto, la ausencia de evidencias progresivas de la evolución. Sobre este punto se debe considerar algunos errores interpretativos.

Si la evolución es progresivamente compleja y el resultado de cada proceso es el apareamiento de una nueva especie más desarrollada que la anterior, y si comprendemos el desarrollo evolutivo como una concatenación intrínsecamente necesaria, esto es, que la materia viva por su propia estructura se organiza cada vez de forma más elaborada, se puede diseñar y entender mejor los restos fósiles y su genealogía.

En sus inicios la Paleoantropología y la Paleontología tenían muy pocos restos a su haber. Progresivamente las investigaciones fueron descubriendo nuevos restos y actualmente se ha logrado reconstruir en muchos sectores el rompecabezas evolutivo humano (figura 1). Incluso del estudio de los restos se ha logrado "predecir" los fósiles faltantes y con su descubrimiento, la Teoría de la Evolución pasaría a ser una ciencia predictiva. El encuentro de nuevos fósiles completa el mapa evolutivo y de la observación del mismo se desprende que la evolución humana es lenta en su esencia, progresivamente compleja, que

Cuadro1. Genotipos y fenotipos posibles para tolerancia a la lactosa

Genotipo	Fenotipo
LAC*P/LAC*P	Digiere la lactosa
LAC*P/LAC*R	Digiere la lactosa
LAC*R/LAC*R	No digiere la lactosa

ha tenido fracasos, pero se ha mantenido hasta el hombre moderno.

Si la falta de registros fósiles ha sido cada vez más armada, es de esperar que en el mejor de los casos se la complete, pero de no ocurrir así, por la propia fragilidad de los restos y su degradación milenaria, la lógica interpretación es que los restos perdidos son eslabones perfectamente predecibles. De acuerdo a la visión filética de la evolución, cada fósil encontrado esta antecedido y seguido de otro fósil menos y más complejamente organizado respectivamente. Aunque no se encuentre el "eslabón perdido", éste está inmerso en el propio árbol filogenético humano. La Anatomía comparada muestra a cabalidad los cambios evolutivos de los antecesores humanos, de los homínidos y de los primates. La Biología molecular y la Genética han proporcionado nuevas evidencias de similitudes y distancias genéticas de fósil a fósil.

Con los registros fósiles pasaría algo igual que con las fisuras labiales. La clasificación general por tipos oculta la observación completa de los fenotipos. Es fácil documentar todas las fisuras labiales posibles y gradarlas en decenas de complejidad y expresión; es muy difícil por lo anotado, encontrar y gradar todos los restos fósiles de la evolución.

Comentario final

La evolución a la luz de los datos obtenidos y discutidos es una realidad, con mayor o menor información, pero cada vez mejor explicada. La evolución nos invade todo. No hay ciencia alguna que se escape de su abrazo. La vida surge por una organización compleja e intrínseca de la materia y la evolución es la esencia de la vida misma. Nada se puede entender en ciencia fuera de la evolución. Ese es el legado de Darwin.

Bibliografía recomendada

- Allis C, Jenuwein T, Reinberg D. Epigenetics. USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2007.
- Boyd R, Silk J. Cómo evolucionaron los humanos. España: Editorial Ariel, S.A.; 2001.
- Cavalli-Sforza L, Menozzi P, Piazza A. The History and Geography of Human Genes. Abridged Paperback Edition. USA: Princeton University Press; 1996.
- Cavalli-Sforza L, Bodmer W. The Genetics of Human Populations. USA: Dover Publications, Inc.; 1999.
- Cooper D. Human Gene Evolution. Oxford: Bios Scientific Publishers; 1999.
- Else J, Lee P. Primate Evolution. Volumen I. Great Britain: Cambridge University Press; 1996.
- Esporono A. Medicina evolucionaria una ciencia básica emergente. Rev Méd Chile 2005; 133: 231-240
- Faccihini F. Los Orígenes del Hombre y la evolución cultural. Italia: Edición Española de San Pablo; 2007.
- Jurman R, Kilgore L, Trevathan W, Ciochon RL. Introduction to Physical Anthropology. Bellmonth: Wadsworth Cengage Learning, 2009.
- Kelso A. Antropología Física. Segunda Edición. España: Ediciones Bellaterra, 1978.
- Paz-y-Miño C. Darwin, Evolución y Biomedicina. Quito: Universidad de las Américas, 2009.
- Roberts CH, Mancherter K. The Archaeology of Disease. Third Ed. New York: Cornell University Press Ithaca, 2007.
- Stearns S, Koella J. Evolution in Health and Disease. Second Ed. USA: Oxford University Press, 2007.
- Strachan T, Read A. Human Molecular Genetics. Oxford: Bios Scientific Publishers, 1996.
- Sawyer G, Deak V. The Last Human. New York: Yale University Press, 2007.
- Wedding D, Stuber M. Behavior & Medicine. Fourth Ed. USA: Hogrefe & Huber Publishers, 2007.
- Zimmer C. Smithsonian Intimate Guide to Human Origins. New York: The Madison Press Limited Text, 2005.