

Capítulo 22: LA TEORÍA EVOLUTIVA Y LA MEDICINA

Juan José Soler

ESTACIÓN EXPERIMENTAL DE ZONAS ÁRIDAS (C.S.I.C.)

General Segura, 1. E-04001-Almería. E-mail: jsoler@eeza.csic.es

La aplicación de la teoría evolutiva al estudio y al tratamiento de enfermedades es una línea de investigación que ha dado lugar a la llamada medicina evolutiva y constituye un nuevo punto de vista desde el que estudiar las enfermedades y poder luchar contra ellas. Son muchas las razones por las que los médicos deberían de tener en cuenta este enfoque evolutivo. Desde este punto de vista se puede explicar fácilmente por qué los patógenos desarrollan resistencia a fármacos y su virulencia es muy variable, por qué cuando se utilizan fármacos para disminuir los síntomas de una enfermedad muchas veces lo que se consigue es agravar la enfermedad, por qué siguen existiendo algunas enfermedades genéticas que deberían de haber desaparecido durante nuestra historia evolutiva, por qué envejecemos, o por qué algunas células de nuestro organismo, en un momento dado, “deciden” no diferenciarse en células del tejido en el que aparecen y se dividen sin control produciéndose un cáncer, etc. En este capítulo se intenta dar respuesta a estas preguntas utilizando ejemplos de síntomas de enfermedades infecciosas como la fiebre, la deficiencia en hierro, la pérdida de apetito, la diarrea, la tos, etc., y de enfermedades concretas como la miopía y la anemia falciforme, y algunas otras relacionadas con la vejez (aterosclerosis), y el cáncer.

Introducción

La biología estudia todas las características de los organismos vivos. Una aproximación es analizar las causas inmediatas, es decir, identificar los factores que causan el carácter o los procesos que tienen lugar durante la vida de un individuo (funcionamiento del sistema respiratorio, determinación del sexo de un organismo, causas de la senescencia, etc.). Algunas de estas cuestiones las responde la fisiología, la bioquímica, la genética, la embriología, etc., y la medicina, cuando estos procesos o caracteres están relacionados con la salud. La biología evolutiva se ocupa de dar respuesta a otras cuestiones a largo plazo desde el punto de vista evolutivo (causas últimas). Por ejemplo, ¿por qué la respiración ocurre en las mitocondrias y no en el núcleo de las células?, ¿por qué la mayoría de los animales presentan el fenómeno de senescencia mientras que la mayoría de hongos y de plantas no?, ¿por qué los organismos son capaces de luchar contra patógenos?, etc. La principal diferencia entre estas dos aproximaciones al conocimiento biológico radica en que, mientras en el análisis causal, las causas pueden ser descritas como procesos bioquímicos y físicos al nivel de individuo, en la aproximación evolutiva, las causas son estudiadas como el resultado de procesos de selección natural, conflictos evolutivos, contingencias históricas o eventos de azar. Sin embargo, es indudable que ambas aproximaciones se complementan y que son necesarias para una mejor comprensión de las características de un ser vivo.

La medicina es la ciencia que se ocupa de prevenir, aliviar, diagnosticar o curar enfermedades. Las enfermedades en el hombre, como en el resto de los organismos

vivos, aparecen como consecuencia de infecciones por patógenos o por procesos degenerativos o traumáticos que ocurren a lo largo de la vida de un individuo. Para llevar a cabo sus objetivos la ciencia médica normalmente aplica una aproximación causal, sin tener en cuenta la posible aproximación evolutiva para resolver sus problemas. Esto se debe a que el principal objetivo de esta ciencia es desarrollar técnicas y conocimientos para tratar a un individuo a lo largo de su vida olvidando el “por qué” evolutivo de los caracteres y de las enfermedades humanas, aspecto que supondría una mejora en el conocimiento y tratamiento de las enfermedades.

Sin embargo, actualmente está emergiendo la que se ha denominado medicina evolutiva o darwinista que intenta proporcionar a esta ciencia un enfoque evolutivo. Todos los organismos vivos son el resultado de su pasado evolutivo en relación con el ambiente que los rodea y sus presiones selectivas. En humanos, por ejemplo, han evolucionado y están evolucionando resistencias a patógenos (respuestas fisiológicas y patrones de comportamiento). Además, la dinámica de las poblaciones de patógenos y de humanos funciona bajo los mismos principios evolutivos que en otros organismos y, por tanto, los problemas que intenta resolver la medicina actual son muy similares a los que se plantean en biología evolutiva. Por ejemplo, origen de una enfermedad (ancestro filogenético) y relación con otros patógenos similares (sistemática), variabilidad en las distintas cepas de patógenos, cómo se producen y mantienen (mantenimiento de la variabilidad genética; genética de poblaciones, ver Capítulo 6), tasa de reproducción del patógeno dependiendo de sus propios caracteres y de características ambientales (teoría de

estrategias vitales, ver Capítulo 8). El hombre es el resultado de los procesos evolutivos ocurridos en relación con el ambiente que rodeó a sus ancestros y en el que actualmente se desenvuelve, y, por esto, el pensamiento evolutivo debería estar más presente en la medicina actual (Nesse y Williams 1994; Stearns 1999a).

Los médicos deberían tener en cuenta la teoría evolutiva, al menos por las 8 razones que Stearns (1999b) enumera en su libro "Evolution of health and disease": (1) Cada individuo ha tenido una historia evolutiva que difiere un poco de la de los demás y por tanto difieren en su genotipo. Esto explica las diferencias existentes entre humanos en su respuesta a fármacos o enfermedades. (2) Los microorganismos y células cancerígenas rápidamente desarrollan resistencia a los fármacos por medio de procesos de selección natural. Esto tiene implicaciones muy importantes para el diseño de tratamientos. (3) La vacunación de una población humana frente a una enfermedad ejerce una presión selectiva muy fuerte sobre el patógeno y, por tanto, es de esperar que muestre una respuesta evolutiva. (4) La teoría evolutiva nos explica por qué la virulencia mostrada por distintos patógenos varía y nos indica qué medidas se podrían adoptar para reducir esta virulencia de los patógenos. (5) El análisis evolutivo de conflictos genéticos nos explica: a) la gran cantidad de espermatozoides que se necesita para fecundar un solo óvulo, b) la gran cantidad de óvulos desarrollados y perdidos en las menstruaciones, c) el aparente exceso de producción de hormonas por parte de los ovarios y de la placenta durante el embarazo, d) por qué algunas proteínas fetales derivan siempre del genoma paterno, mientras que otras derivan del genoma materno, etc. La comprensión desde un punto de vista evolutivo de estos procesos (conflictos) ayudará a alcanzar los objetivos de la ciencia médica relacionados con ellos. (6) Los comportamientos sexual, reproductor, etc., de los humanos están afectados directamente por las fuerzas evolutivas. (7) Muchos de los síntomas de las enfermedades pueden ser adaptaciones defensivas (por ejemplo, la fiebre, náuseas, tos, dolor, etc.) y, por tanto, en muchos casos no deben tratarse como enfermedades en sí. (8) El problema de la madurez y de la senescencia es el resultado de procesos de selección natural actuando sobre el periodo de vida completo de los individuos.

En este capítulo voy a intentar dar una aproximación evolutiva muy general a algunos de los problemas actuales que se plantea la medicina, principalmente las enfermedades infecciosas, las enfermedades genéticas, las enfermedades degenerativas no infecciosas relacionadas con los procesos de envejecimiento y el cáncer.

Enfermedades infecciosas

Sin lugar a dudas, uno de los agentes evolutivos más importantes para un ser vivo es la lucha contra las enfermedades infecciosas (Haldane 1949). Esto se debe a que la probabilidad de tener contacto con agentes patógenos a lo largo de la vida de un organismo es prácticamente del

100%, por lo que mecanismos que disminuyan el riesgo de contraer infecciones (por ejemplo un sistema inmunitario muy eficaz) se seleccionarían muy rápidamente.

Enfermedades infecciosas, síntomas y la evolución de defensas frente a patógenos

En los textos de medicina clásica se enumeran una serie de síntomas que son los que permiten identificar una enfermedad. Estos síntomas incluyen tanto efectos directos de la enfermedad sobre el enfermo ("placas" de origen bacteriano o vírico, etc.) como reacciones defensivas del cuerpo humano frente a esa enfermedad (fiebres altas, dolores localizados, etc.). Esto hace que frecuentemente se confundan los mecanismos de defensa del cuerpo frente a una enfermedad con la enfermedad propiamente dicha. Por ejemplo, si tenemos dolores intestinales, fiebre, pérdida de apetito, etc., decimos que seguramente tenemos una infección intestinal y rápidamente visitamos a nuestro médico para que nos alivie el malestar y nos recete analgésicos, antipiréticos, etc. Sin embargo, si debido a la toma de antipiréticos y analgésicos logramos reducir la temperatura corporal a la normalidad, y recuperamos el apetito, ¿habremos eliminado la infección? Seguramente no, aunque nos sentiremos mucho mejor.

Los signos directos de enfermedades infecciosas normalmente son difíciles de conseguir, ya que cuando una infección es interna, sólo se puede detectar por cultivos *in vitro*, endoscopias, o extirpación y estudio del tejido infectado. En general la mayoría de los síntomas debidos a enfermedades infecciosas, y que nos hacen visitar al médico, causan malestar y preferimos eliminarlos. Sin embargo, desde el punto de vista evolutivo, estos síntomas deben tener una explicación adaptativa (ver Capítulo 7) y pueden formar parte de las defensas que hemos desarrollado durante los miles de años de evolución junto a nuestros patógenos (Ewald 1980, 1994). Si éste fuera el caso, la reducción de estos síntomas llevaría consigo una reducción de los mecanismos defensivos de que disponemos para luchar contra el agente patógeno. Otra posibilidad es que los síntomas sean el resultado de una manipulación del agente patógeno sobre el enfermo para aumentar la probabilidad de dispersión y contaminación de otro huésped. Una tercera posibilidad es que los síntomas sean beneficiosos tanto para el parásito como para el enfermo. Independientemente del "por qué" de los síntomas de las enfermedades, de lo que no cabe la menor duda es que habría que tener en cuenta su función antes de decidir si debemos o no reducirlos.

Los síntomas como adaptaciones defensivas frente a patógenos

Actualmente se tiende a pensar que la mayoría de los síntomas son adaptaciones de los hospedadores en la lucha contra los patógenos debido a que son iniciados por células de nuestro sistema inmune, y no directamente por los patógenos. Sin embargo, puede parecer que algunos de estos síntomas son perjudiciales para el enfermo. Este

es el caso del incremento de la temperatura corporal (fiebre), de la bajada de hierro en sangre (anemia) y de la pérdida del apetito. Una fiebre alta mantenida durante un largo periodo de tiempo puede producir daños en el tejido nervioso, hepático y cardiaco (Kluger 1991a); el hierro es un nutriente esencial, necesario para la producción de glóbulos rojos y de algunos enzimas; y por último, la pérdida de apetito y de actividad puede también tener unos efectos fatales para el enfermo.

Si aplicamos la teoría evolutiva para tratar de explicar por qué aparecen estos síntomas, la hipótesis clara de partida es que los beneficios de esta respuesta deben de ser, en general, superiores a sus costos (Ewald 1994), como veremos posteriormente para el caso de la fiebre, deficiencia de hierro en el plasma sanguíneo y pérdida del apetito.

Fiebre. Desde el punto de vista evolutivo la mayor evidencia de que la fiebre es beneficiosa radica en el hecho de que esta respuesta aparece en taxones muy distintos del reino animal, como algunos invertebrados, peces, reptiles y mamíferos. Además, la fiebre es un proceso metabólico muy costoso (el incrementar 1°C la temperatura corporal supone un incremento del 13% en la tasa metabólica) que, si no tuviera ventajas, muy probablemente hubiera sido eliminado por los procesos de selección natural. La demostración experimental de que la fiebre es una defensa frente a patógenos fue llevada a cabo por Kluger (1991a) en un estudio con lagartijas. Los reptiles regulan la temperatura corporal de forma comportamental, exponiéndose más o menos a las radiaciones solares. Primero, demostró que una inyección experimental con bacterias muertas provoca en las lagartijas un cambio en su comportamiento, moviéndose hacia la parte más caliente del terrario causando un aumento de 2°C en su temperatura corporal con respecto a los individuos que no fueron inyectados. Posteriormente, para demostrar que este comportamiento protege a los individuos infectados, inyectaron a cinco grupos de lagartijas con *Aeromonas* para causarles una infección seria. A continuación, a un grupo lo pusieron en un terrario con una temperatura aproximadamente igual a la temperatura corporal normal de las lagartijas (38°C), a otros dos grupos en terrarios de temperaturas superiores a la normal (40°C y 42°C, respectivamente), y a los dos restantes en terrarios de temperaturas menores (36°C y 34°C respectivamente). Los resultados mostraron que el 50% de los animales en temperaturas normales murieron por la infección en 24 horas, mientras que este porcentaje disminuyó a temperaturas superiores y aumentó a temperaturas inferiores (Fig. 1). Por tanto, concluyeron que los animales a temperaturas corporales mayores de la normal se defendían mejor frente a la infección que los animales controles, o que los experimentalmente expuestos a temperaturas inferiores.

Sin embargo, la fiebre no tiene por qué constituir una defensa frente a cualquier patógeno y, a veces, puede incluso ser beneficiosa para algunos (Lorin 1987). Si tenemos en cuenta la historia evolutiva entre especies huéspedes y patógenas (virus y/o bacterias) es fácil suponer

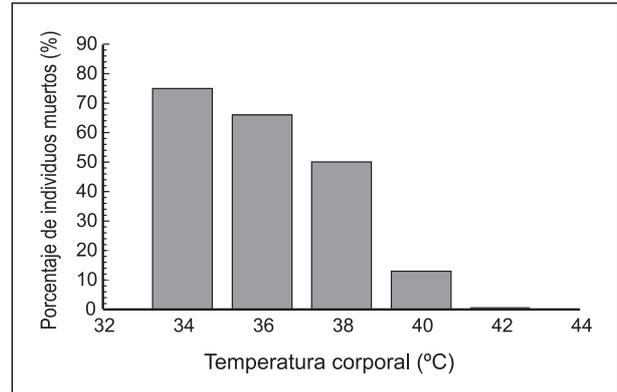


Figura 1. Relación entre temperatura corporal y porcentaje de lagartijas muertas por una infección experimental de *Aeromonas*. Datos de Kluger (1991a).

que algunos patógenos deben de haber podido superar esta barrera en la carrera evolutiva (ver Capítulo 12) que mantienen con las especies que explotan. Un ejemplo claro de este patrón evolutivo son los experimentos realizados en laboratorio con polio virus. Estos virus no se reproducen, o lo hacen de forma muy lenta cuando están expuestos a temperaturas febriles humanas (38-40°C) pero, cuando son cultivados en laboratorio a estas temperaturas, en pocos días empiezan a reproducirse a una tasa similar a la que lo hacían a temperaturas no febriles (Lwoff 1959). En la carrera de armamentos evolutiva que mantienen los patógenos y sus huéspedes cabría predecir que las especies hospedadoras deberían desarrollar mecanismos por los que reconocer específicamente a los patógenos resistentes a las temperaturas febriles y no actuar con este tipo de defensa frente a ellos. De esta forma se podría emplear esta energía en otros tipos de defensas más eficaces frente a estos patógenos. Sin embargo, si tenemos en cuenta que el contacto con patógenos es constante y que las infecciones múltiples son muy comunes, una inhibición de la fiebre haría más vulnerable al enfermo frente a otros patógenos a los que la fiebre inhibe su reproducción. Por esto, en general, y teniendo en cuenta los resultados de experimentos realizados hasta ahora, se podría concluir que la fiebre constituye una defensa frente a patógenos (Kluger 1991b), aunque en algunos casos no es así (Banet 1986, Blatteis 1986).

Deficiencia de hierro en el plasma sanguíneo. El hierro es un nutriente esencial para todos los organismos vivos. Por tanto, una disminución del hierro disponible en el plasma sanguíneo debe de ser considerada tanto desde la perspectiva del hospedador (infectado) como desde la del parásito. Esta disminución podría interpretarse como una estrategia del hospedador que conseguiría disminuir la disponibilidad de hierro para su parásito. Sin embargo, hasta muy recientemente, esta deficiencia en hierro era interpretada como una patología (anemia provocada por infección) y era corregida con un aporte extra de hierro en todos los pacientes. Actualmente, los médicos dudan en corregir o no esta deficiencia en hierro en pacientes con infección ya que, como se ha demostrado en muchos casos, no produce una mejoría en los pacientes.

Experimentalmente se ha demostrado que bajas concentraciones en hierro, junto a temperaturas febriles, disminuyen el crecimiento bacteriano (Kluger 1991a). Además, existen evidencias de que una disminución de hierro en plasma, por sí misma, es una defensa frente a patógenos (Weinberg 1984) debido a varios factores: (i) las proteínas que enmascaran el hierro circulante se encuentran en los fluidos corporales de las zonas del cuerpo más expuestas a infecciones (lágrimas, exudados nasales, moco bronquial, moco cervical y en fluidos seminales). (ii) Cuando se produce una infección se activan los mecanismos de reducción de hierro en sangre (disminución de la absorción de hierro intestinal, incremento de la síntesis de proteínas que enmascaran al hierro). (iii) La disminución experimental del hierro circulante en plasma protege contra las enfermedades infecciosas y disminuye la incidencia y severidad de las infecciones. (iv) Cuando experimentalmente se suprimen los mecanismos de reducción del hierro disponible aumenta la incidencia y la severidad de las infecciones. (v) Finalmente, algunos microorganismos patógenos han desarrollado mecanismos que les permiten utilizar el hierro enmascarado por el organismo hospedador.

La importancia de una disminución de la concentración de hierro en sangre como defensa frente a patógenos ha sido demostrada en humanos (Murray et al. 1978). En un campamento de nómadas somalíes detectaron que aquellos que tenían unos niveles de hierro similares a los normales en Estados Unidos sufrían una mayor incidencia de enfermedades infecciosas (malaria, tuberculosis y neumonía) que otros con unos niveles de hierro menores. Estos nómadas basan su alimentación en la leche, un alimento de pobre contenido en hierro, y pensaron que podría estar relacionado con una disminución del riesgo de infección. A un grupo de adultos con déficit en hierro lo dividieron en dos: a uno de ellos le suministraron hierro extra mientras que al otro le suministraron una sustancia control. Después de 30 días los investigadores encontraron una mayor incidencia de infecciones en el grupo tratado con el hierro extra.

Sin embargo, a pesar de las evidencias existentes sobre la importancia de una disminución en hierro como barrera o defensa frente a patógenos, de la misma forma que argumentamos con la fiebre, también cabe esperar que algunos microorganismos hayan desarrollado estrategias para disminuir o anular el efecto negativo que sobre ellos tiene esta defensa. Este parece ser el caso de algunas bacterias que producen enfermedades humanas (*Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y que al percibir una disminución en el hierro que circula en el plasma sanguíneo (normalmente asociado a un aumento en la temperatura corporal) producen unas toxinas y aumentan su producción conforme disminuye la concentración de hierro (Miller et al. 1989, Schmitt y Holmes 1991). Esta producción de toxinas hace que no sea rentable para el organismo aumentar la temperatura corporal y disminuir la concentración en hierro.

Pérdida de apetito. La pérdida de apetito y la baja actividad que experimentamos ante una enfermedad infecciosa también podría ser interpretada como una defensa frente a patógenos ya que disminuirían la cantidad de recursos disponibles para los patógenos y su reproducción. Por ejemplo, si no se ingiere alimento durante periodos considerables de tiempo, la cantidad de nutrientes circulantes en sangre disminuye bruscamente. Si además el metabolismo corporal disminuye y, por tanto, necesita menos energía, la cantidad de glucosa en sangre también disminuye. Esta disminución de sustancias energéticas en nuestros fluidos corporales podría influir negativamente en las tasas reproductoras del patógeno y ayudaría en gran medida a la efectividad de nuestro sistema inmune (Long 1996). Sin embargo, en este caso es muy difícil distinguir entre causa y efecto, y entre los efectos que tienen sobre la evolución de la enfermedad los distintos aspectos fisiológicos e inmunitarios que tienen lugar al disminuir el apetito y la actividad metabólica.

Los síntomas como resultado de manipulaciones del patógeno sobre su hospedador

La antítesis de las respuestas adaptativas expuestas anteriormente son ejemplos en que el hospedador es manipulado por el patógeno en su beneficio, perjudicando al hospedador. Quizás el ejemplo más ilustrativo sea el efecto del virus de la rabia en los perros y en el hombre cuando se contagia (Ewald 1980). Una vez que el virus ha llegado al torrente sanguíneo del hospedador se mueve hacia el interior de neuronas del sistema límbico, de los nervios que inervan las glándulas salivares y empieza a replicarse. El virus también afecta a los músculos de la garganta causando parálisis. El resultado de estos patrones de infección es un sistema ideal para la dispersión de los virus. La infección del sistema límbico causa en el perro un aumento de la agresividad y de la probabilidad de que muerda a otro animal. El virus es segregado en la saliva y, por tanto, la parálisis de los músculos de la garganta impide que sea tragado. De esta forma el virus consigue que el perro acumule saliva contaminada con el virus en la boca y que, cuando muerda a otro animal, lo infecte maximizando su probabilidad de dispersión a otros individuos.

Los síntomas de la infección por *Vibrio cholerae* (la bacteria que causa el cólera) también podrían ser interpretados como beneficiosos para la bacteria y perjudiciales para el enfermo (Ewald 1994). La enfermedad se transmite por ingestión de agua o de alimentos contaminados por heces de individuos infectados. Los síntomas del cólera son la diarrea y la pérdida de líquidos y sales minerales en las heces, y los provocan unas toxinas segregadas por la bacteria, que inducen la secreción de una gran cantidad de líquido en el intestino delgado. Esta pérdida de líquidos corporales no se podría interpretar como una defensa frente a la enfermedad ya que la deshidratación, y no la infección en sí, es la que puede causar la muerte de estos enfermos. Además, la ingesta de líquidos y de alimentos, junto con productos antidiarreicos disminuyen o eliminan el riesgo de muerte por esta enfermedad aunque

aumenta el número de bacterias del cólera en el intestino (Hirschhorn y Greenough 1991). Por tanto, el síntoma de diarreas y, en general, de expulsión de líquidos del cuerpo se debe de interpretar como una manipulación de la bacteria al enfermo por medio de sus toxinas ya que esto aumenta la probabilidad de dispersión a otros hospedadores.

Síntomas que benefician tanto al hospedador como al parásito

Algunas de las respuestas defensivas del hospedador a enfermedades también se pueden considerar beneficiosas para el parásito en el sentido de que pueden facilitar su transmisión a otros hospedadores. Éste es el caso de algunas enfermedades que causan diarrea, como la producida por la bacteria *Shigella* (Ewald 1994). Por un lado se ha demostrado que los excrementos blandos transmiten mejor la enfermedad que los duros y, por otro, que la diarrea ayuda al hospedador a recuperarse de la enfermedad, seguramente debido a una disminución en el tiempo que la bacteria está en contacto con la pared intestinal. Además, se ha demostrado que el uso de fármacos anti-diarreicos (disminuyen la movilidad intestinal) aumentan el tiempo necesario para recuperarse de la enfermedad.

Sin embargo, esos beneficios mutuos para el parásito y para el enfermo plantean un problema a la hora de decidir si administrar o no al paciente fármacos que disminuyan este tipo de síntomas. La administración de fármacos tendría la gran ventaja para la población de disminuir en gran medida el riesgo de transmisión, pero una desventaja para el paciente que vería agravada su enfermedad.

Es muy probable que otros síntomas, como la rinorrea y la tos, tengan beneficios para el hospedador y para el parásito similares a los expuestos para la diarrea ya que el uso de barbitúricos en pacientes de hospitales está asociado con un aumento en la incidencia de neumonía, posiblemente debido a que esos fármacos suprimen el reflejo de la tos (Ewald 1994).

Conclusiones sobre los síntomas y su tratamiento

Los síntomas y los signos de infección son el resultado de una larga historia evolutiva entre los patógenos y sus hospedadores. Un sólido conocimiento de ellos es necesario para decidir la mejor estrategia para tratar las enfermedades infecciosas. Como regla general, los síntomas que benefician al hospedador no deben de ser tratados. Sin embargo, también es importante reconocer que algunos de estos síntomas a veces imponen unos costos enormes al hospedador dependiendo de su estado de salud, y deben ser los médicos los que decidan cuándo este delicado balance entre costos y beneficios pasa a ser perjudicial (Long 1996). Por otro lado, los síntomas que benefician al patógeno deben de ser tratados para disminuir la transmisión de la enfermedad. En los casos en que los síntomas benefician tanto al hospedador como al parásito, las decisiones deben ser tomadas teniendo en cuenta el beneficio de estos síntomas para el hospedador, así

como el perjuicio para el resto de la comunidad al aumentar el riesgo de transmisión (Ewald 1994).

Con el reconocimiento actual de que sólo con fármacos no se pueden combatir las enfermedades infecciosas (puesto que aparecen cepas resistentes, ver más abajo), está claro que una mejora en el conocimiento de los mecanismos de defensa frente a infecciones de nuestro cuerpo, y esfuerzos en reforzar las defensas que ayudan a evitar o eliminar infecciones pueden ser herramientas muy valiosas en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

Sistema patógeno-hospedador. Consecuencias evolutivas del uso indiscriminado de antibióticos

Las relaciones evolutivas entre parásitos y hospedadores es uno de los ejemplos más claros de coevolución (ver Capítulo 12) ya que la interdependencia existente entre las dos partes del sistema es muy estrecha. El parásito necesita del hospedador para llegar a reproducirse y le inflige unos costos muy elevados ya que parte de los recursos del hospedador son utilizados por el parásito. Estos costos en el hospedador provocados por el parásito hacen que en la población del hospedador proliferen los fenotipos que muestren características que disminuyan o eliminen los costos producidos por el parásito. Cuando el fenotipo de hospedador resistente llega a ser el más común de la población, y para el parásito es difícil encontrar hospedadores donde reproducirse, los fenotipos de parásito con características que contrarresten las defensas del hospedador se expandirán rápidamente en la población. Esto conlleva que, en un tiempo evolutivo relativamente corto, las defensas mostradas por la población de hospedador no sean eficaces frente al parásito y, de nuevo, fenotipos de hospedador más defensivos sean seleccionados en la población. Esto es lo que se conoce como carrera de armamentos coevolutiva entre los parásitos y sus hospedadores (ver Capítulos 12 y 31).

Este argumento evolutivo tiene implicaciones muy importantes en medicina. Los patógenos de humanos están continuamente desarrollando resistencias a los fármacos. Esto se debe a que con el uso de fármacos, normalmente, no se elimina toda la población de patógenos, sino que debido a la existencia o a la aparición rápida de mutantes resistentes a esos fármacos, éstos se extienden rápidamente en la población y en poco tiempo toda la población de parásitos es resistente a ese fármaco. Los virus y las bacterias tienen un tiempo de generación muy corto y en pocas horas se producen cientos de generaciones. Además, son organismos con una gran facilidad de mutación lo que hace muy probable la aparición de mutantes resistentes a los fármacos en un tiempo relativamente corto. Cuando estas mutaciones aparecen, se extienden rápidamente en las poblaciones de patógenos sometidos a tratamientos con antibióticos y, al cabo de pocos años, el fármaco utilizado resulta ineficaz ante el patógeno. Son muchas las pruebas existentes sobre la evolución de distintos patógenos a fármacos (Nesse y Williams, 2000). El desarrollo de la resistencia de bacte-

rias a los antibióticos es uno de los ejemplos mejor documentados de evolución biológica (Baquero y Blázquez 1997). Un ejemplo lo constituye la evolución de la resistencia de estafilococos a la penicilina (ver Nesse y Williams 2000). Los estafilococos son la causa más frecuente de infección de las heridas. En 1941 todos ellos eran vulnerables a la penicilina, pero en 1944 aparecieron algunas cepas que producían enzimas que descomponían la penicilina y, por tanto, la hacían ineficaz. Actualmente, el 95% de las cepas de estafilococos muestran algún tipo de resistencia a este antibiótico. En 1950 se desarrolló una penicilina artificial, la metilicina, capaz de matar a los estafilococos resistentes, pero pronto volvieron a aparecer cepas resistentes por lo que hubo que producir otros fármacos nuevos. La ciproflaxina se desarrolló en la década de los 80 para combatir los estafilococos resistentes a la penicilina, pero en la actualidad más del 80% de las cepas de estafilococos de la ciudad de Nueva York son resistentes a este fármaco. En un hospital de Oregón la tasa de resistencia pasó de menos del 5% a más del 80% en sólo un año.

La resistencia bacteriana a antibióticos está ampliamente extendida y puede limitar gravemente el futuro desarrollo de la medicina. Actualmente el uso masivo de antibióticos por las sociedades humanas (en algunos países de la Comunidad Europea se consumen una tonelada de antibióticos diaria) impone unas presiones selectivas enormes sobre las bacterias y, simultáneamente, contribuye al incremento de la diversidad de fenotipos resistentes, a la selección del más resistente y a la dispersión de los genes resistentes. Por tanto, estas consecuencias del uso indiscriminado de antibióticos implican una aceleración en la tasa de evolución microbiana hacia la resistencia a antibióticos y constituye un problema de salud pública actual muy importante. Los mayores avances de la medicina en la última década están relacionados con la cirugía, trasplantes de órganos, quimioterapias en problemas de cáncer, etc. Sin embargo, todos estos avances han sido posible gracias al uso de antibióticos que eliminan la posibilidad de proliferación de patógenos durante y después de las operaciones, así como, durante un tratamiento (quimioterapia) al reducir las defensas naturales de nuestro organismo. Si tenemos en cuenta que no se ha desarrollado ninguna clase nueva de antibióticos desde hace más de 20 años (Cohen 1994, Hancock 1997) y que el incremento en la resistencia a antibióticos que muestran la mayoría de los patógenos es muy rápido, tenemos que concluir que nos enfrentamos a un grave problema.

¿Cómo se podría prevenir la evolución de la resistencia a antibióticos?

Desde un punto de vista evolutivo, lo único que tendríamos que hacer sería cambiar el balance ecológico (costos / beneficios) de cepas de bacterias resistentes y no resistentes. Algunos biólogos evolutivos han desarrollado modelos matemáticos que nos permiten predecir estrategias para prevenir la evolución de la resistencia a antibióticos. Baquero y Blázquez (1997) en un artículo de revisión

sobre este tema establecen un decálogo de predicciones prácticas basadas en la teoría evolutiva que expongo a continuación:

(1) “La probabilidad de que aparezca una mutación resistente durante un tratamiento es muy baja”. La aparición de resistencias a antibióticos es muy rara cuando el declive de la población bacteriana producido por los antibióticos es comparable a la división o reproducción bacteriana. Por tanto, si se consigue estabilizar el tamaño de la población bacteriana con la ayuda de una dosis adecuada de antibióticos reduciríamos en gran medida la probabilidad de que aparezcan mutantes resistentes al antibiótico. (2) “El mantenimiento prolongado de una población bacteriana expuesta a una concentración de antibióticos subinhibidora debería seleccionar resistencia a esos antibióticos”. En general, concentraciones intermedias de antibióticos tienden a ser las que más seleccionan resistencia. (3) “La aparición de resistencia en pacientes es proporcional al número de tratamientos / año”. (4) “Altas concentraciones de antibióticos pueden suprimir la aparición y evolución de mutantes resistentes a bajos niveles de concentración de antibióticos”. Por tanto, dosis elevadas al principio del tratamiento son aconsejables para prevenir la resistencia. (5) “La combinación de terapias (dos o más antibióticos) en un mismo paciente puede retardar la aparición de resistencia, dependiendo de la actividad de cada antibiótico en contra de los mutantes resistentes a los demás antibióticos”. Esto se debe a que la probabilidad de que aparezca un mutante a varios antibióticos es igual al producto de las probabilidades de que aparezcan mutantes a cada uno de ellos. (6) “Una administración irregular de fármacos en los pacientes puede favorecer la aparición de resistencia, particularmente entre pacientes con problemas inmunitarios”. (7) “La diversificación de fármacos en pacientes puede ser más eficaz en prevenir la expansión de la resistencia que la administración cíclica de distintos antibióticos”. (8) “La expansión de la resistencia debida al uso de fármacos será más rápida que su declive después de quitar el agente selectivo (fármaco)”. (9) “La frecuencia de resistencia está directamente relacionada con la frecuencia a la que los enfermos son tratados y a la frecuencia con que la bacteria se transmite desde los enfermos al ambiente”. (10) “La frecuencia de resistencia está inversamente relacionada con los costos de resistencia y con la frecuencia con que la flora del hospedador es sustituida por bacterias susceptibles procedentes de ambientes libres de antibióticos”.

La situación actual de resistencia frente a los antibióticos podría ser el anuncio del fin de la “era de los antibióticos”. La reciente incorporación de investigadores procedentes de los campos de la genética de poblaciones y de la biología evolutiva al estudio de la resistencia a antibióticos por microorganismos, está contribuyendo a la propuesta de estrategias para prevenir la aparición de resistencia a antibióticos. Sin embargo, hasta ahora la mayoría de los datos en los que se basan estas aportaciones son de tipo teórico y es necesario el estudio de casos reales en los que, por ejemplo, se realicen observaciones precisas de las relaciones entre frecuencia de genes de resis-

tencia y la intensidad de selección provocada por antibióticos. Para ello es necesaria la utilización urgente de herramientas epidemiológicas y ecológicas específicas del estudio de la resistencia a antibióticos. Un ejemplo es el artículo publicado por Austin et al. (1999) en el que utilizando métodos de genética de poblaciones y observaciones epidemiológicas analizan la influencia de las presiones selectivas ejercidas por el volumen de fármacos usados en los cambios temporales de la resistencia bacteriana a esos antibióticos. Los análisis indicaron que el tiempo necesario para que aparezcan resistencias bajo una presión selectiva constante es mucho más corto que cuando se disminuye el volumen de fármacos usados en la comunidad. Además encontraron que una disminución significativa en la resistencia requiere de una disminución en el consumo de fármacos. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de una intervención rápida para reducir el consumo de un fármaco una vez se hayan detectado las primeras cepas resistentes.

En general, aunque actualmente la investigación sobre la resistencia a antibióticos se ha convertido en un campo multidisciplinar, sin una continua inversión en investigación básica sobre microorganismos, desarrollo de fármacos y desarrollo de modelos matemáticos predictivos del proceso en su conjunto, existe una seria preocupación sobre la continuidad de la eficacia de los agentes antimicrobianos en medicina (Anderson 1994).

Enfermedades genéticas

En la actualidad se conocen bastantes enfermedades genéticas o hereditarias. *A priori*, se podría pensar que la selección natural debería haber eliminado esas enfermedades humanas durante la historia evolutiva de nuestra especie y que, por tanto, la existencia de enfermedades genéticas en una considerable proporción de la población humana estaría en contra de la existencia de procesos de selección natural en humanos. Sin embargo, la realidad se aleja mucho de este argumento.

Maladaptaciones, o genotipos que no están perfectamente adaptados al ambiente donde se desarrollan, son bastante frecuentes en la naturaleza y normalmente se explican como un retraso evolutivo. Es decir, que debido a un cambio reciente en el ambiente, la selección natural no ha tenido tiempo para eliminar esos genotipos de la población, pero en un futuro más o menos próximo lo hará. Otra explicación evolutiva de la existencia de genotipos subóptimos radica simplemente en el hecho de que el ambiente en que se desarrollan los individuos de una especie es variable, y los procesos microevolutivos pueden conseguir la optimización de los individuos de una población a las características ambientales en las que viven. Si tenemos en cuenta que por migraciones y dispersión los individuos de una población pueden pasar a otra y reproducirse, es perfectamente esperable encontrar fenotipos subóptimos en cualquier población animal (Nuismer et al. 1999). También se puede dar el caso de que el efecto deletéreo de algunos de estos genes “defectuosos”

se vea compensado por alguna ventaja en ciertos ambientes muy concretos, como en el caso del gen responsable de la anemia falciforme en humanos.

En humanos, el cambio drástico que ha sufrido el ambiente en el que nos desarrollamos constituye quizás la causa más importante de la existencia de muchas de las enfermedades genéticas actuales. Nuestra especie y sus antepasados han evolucionado en un ambiente, el de la edad de piedra, muy distinto al que nos rodea actualmente, y es a ese ambiente ancestral al que nuestro genotipo está adaptado como resultado de muchos miles de años de evolución. Teniendo en cuenta este cambio tan brutal en el ambiente que nos rodea, podría incluso darse el caso de que algunas de las enfermedades que sufrimos actualmente sean fruto de adaptaciones a los ambientes en los que ha transcurrido la mayor parte de nuestra historia evolutiva.

En este apartado voy a repasar dos de las enfermedades genéticas más conocidas actualmente, la anemia falciforme y la miopía, las cuales serían explicables desde el punto de vista evolutivo.

Anemia drepanocítica o falciforme y su relación con la malaria

La anemia de células falciformes se debe a una mutación en la molécula de hemoglobina. Una sustitución en su secuencia de aminoácidos (valina, en lugar de ácido glutámico) es responsable de la formación incorrecta de la molécula de cuatro cadenas de hemoglobina. Este pequeño cambio provoca que las hemoglobinas defectuosas se unan formando bastones alargados que extienden los hematíes en forma de semiluna, y estos agregados de células falciformes no pueden atravesar algunos capilares.

Teniendo en cuenta los efectos deletéreos de este gen (la mayoría de los individuos homocigóticos a esta mutación mueren antes de llegar a adultos) la selección natural debería haberlo eliminado de la población muy rápidamente. Sin embargo, este gen también tiene efectos beneficiosos en poblaciones sometidas a fuertes presiones selectivas producidas por parásitos que producen la enfermedad de la malaria, ya que los individuos que lo poseen son resistentes a esa enfermedad. De acuerdo con este argumento, el gen que causa esta anemia se da principalmente en personas de algunas zonas de África y de Asia donde la malaria ha estado o está muy extendida. Un individuo que sea heterocigótico para ese gen, aunque sus glóbulos rojos son deficientes en la captación de oxígeno, obtiene una importante protección frente a la malaria ya que el gen modifica la estructura de la hemoglobina de una forma que acelera la eliminación de las células infectadas. Sin embargo, los glóbulos rojos de los individuos homocigóticos adquieren para esta mutación una forma de hoz que les impiden circular correctamente, provocando hemorragias, dificultades respiratorias etc. (anemia drepanocítica o falciforme) y, hasta hace muy poco tiempo, la mayoría de estos individuos homocigóticos no llegaban a reproducirse. Por otro lado, los individuos homocigóticos para el alelo normal no padecen esta enferme-

dad pero carecen de una resistencia natural a la malaria y, por tanto, en zonas endémicas de malaria la probabilidad de reproducirse y el éxito reproductor de estos individuos "homocigóticos normales" será bastante menor que la de los individuos heterocigóticos. Según la teoría evolutiva, la presión relativa de estas dos fuerzas selectivas o enfermedades (la malaria y la anemia drepanocítica) es la que determinaría la frecuencia alélica en las poblaciones humanas. De acuerdo con esta predicción se ha visto que la frecuencia del alelo de la célula falciforme en la población afroamericana (no expuestos a la malaria), en sólo diez generaciones ha disminuido por debajo de lo que cabría esperar por su mezcla con genes caucasoides.

Por tanto, no es que la selección natural no esté actuando sobre el genotipo que regula esa enfermedad, sino que este genotipo, cuando aparece en heterocigosis, confiere ventaja frente a los individuos que no lo tienen, y es el balance entre costos y beneficios de tener este gen así como la diferencia relativa en eficacia biológica con individuos homocigóticos para el gen normal, lo que modula la frecuencia de aparición de este gen en las distintas poblaciones humanas.

La miopía

La miopía está causada por una falta de simetría en la forma del globo ocular, o por defecto, por la incapacidad de los músculos oculares para cambiar la forma de las lentes y enfocar de manera adecuada la imagen en la retina. La miopía se origina por un excesivo desarrollo del ojo. Cuando éste resulta demasiado largo desde el cristalino hasta la retina, el punto focal queda por delante de la retina, con lo que la imagen se hace borrosa. Este defecto en el ojo parece ser que tiene un componente genético muy importante, ya que con los datos actuales (más de un 80% de heredabilidad) se considera a la miopía como una enfermedad genética.

En la actualidad, aproximadamente un tercio de la población humana necesita gafas para corregir su miopía (Wallman 1994). Si ésta fuera la proporción de miopes en las poblaciones de nuestros antepasados, cazadores-recolectores, sería muy difícil imaginar cómo pudieron sobrevivir en ambientes tan hostiles como aquellos. Si la proporción de miopes en aquellas poblaciones fuera mucho menor (como cabría imaginar en esas sociedades), podríamos concluir que la proporción de estos genes en las poblaciones actuales ha experimentado un incremento espectacular, sobretodo en los últimos años. ¿Por qué?, ¿es que acaso es ventajoso llevar gafas?

Quizás la respuesta a esta pregunta radica en el hecho de que la miopía, aunque tiene un componente genético bastante importante, el componente ambiental también tiene una enorme importancia (Milinski 1999). En humanos, como en otros animales, el desarrollo ocular tiene lugar desde un estado de hipermetropía en recién nacidos a un estado en el que se igualan la distancia focal a la distancia desde el cristalino a la retina (Norton 1994). Este estado óptimo entre retina y cristalino puede alcanzarse por mecanismos de retroalimentación negativa que regu-

lan el crecimiento del ojo y optimizan su funcionamiento general (Troilo y Judge 1993). El ojo de un recién nacido, durante la etapa de crecimiento, puede usar la información visual para determinar si crecer en la dirección de la miopía (alargando el ojo) o en dirección de la hipermetropía (acortando el ojo). Una prueba de ello es que si en pollos o en musarañas provocamos experimentalmente una mala visión poniéndoles unas gafas, el desajuste óptico que provocamos con las gafas rápidamente desaparece (Irving et al. 1992, Siegwart y Norton 1993, Wallman 1994). Si a estos animales le quitamos las lentes experimentales, después de que la vista se haya acomodado a la visión a través de las gafas, tenemos ojos miopes o con hipermetropía dependiendo de los tipos de lentes utilizados en los experimentos. Además, en un estudio con monos *Rhesus* jóvenes, también se demostró que el ojo se adaptaba creciendo más o menos, dependiendo del tipo de lentes utilizadas en el experimento, de tal forma que compensaban los errores en la refracción de la luz producidos por las lentes (Hung et al. 1995). Debido a la generalidad de estos resultados en distintos taxones y sobre todo a la similitud existente entre las características ópticas de monos y de humanos, los resultados experimentales anteriores se pueden considerar evidencias muy fuertes que apoyan la idea de que llevar gafas en niños pequeños puede influir en el nivel de miopía o de otros errores oculares que el niño tenga cuando adulto. La corrección total de errores refractarios en niños muy pequeños, por tanto, puede impedir la reducción de estos errores que normalmente tiene lugar durante el crecimiento (Hung et al. 1995). Por otro lado, se sabe que la falta de imágenes nítidas en la retina también provoca miopía (Troilo y Judge 1993, Wallman 1994). Teniendo en cuenta ambos factores, actualmente se tiende a corregir la miopía sólo parcialmente (Atkinson 1993). A favor del uso de esta técnica se ha demostrado que la progresión del grado de miopía en niños es mayor en aquellos a los que se les corrige totalmente este defecto de la visión (Goss 1994).

Otro factor ambiental que influye en el desarrollo de enfermedades relacionadas con una buena visión radica en el ambiente en que el niño o el joven se desarrolla. Si un niño a muy corta edad dedica mucho tiempo a la lectura, el ojo irá creciendo para favorecer el enfoque a corta distancia. Es decir, los mecanismos de retroalimentación negativa que regulan el crecimiento del ojo favorecerán un crecimiento del ojo que facilite principalmente el enfoque a cortas distancias, pasando la optimización del enfoque a largas distancias a un segundo plano. Como consecuencia, se desarrollará un ojo más largo de lo normal y aparecerá la miopía. Actualmente existen evidencias correlacionales que apoyan esta interpretación y, por tanto, la enorme incidencia de la miopía en nuestras sociedades modernas se puede deber a la pronta escolarización de los niños ya que la lectura o el enfoque a cortas distancias es la actividad que los niños realizan durante la mayor parte del día (Wallman 1994). En los últimos años esta situación se ha agravado debido al uso masivo de ordenadores personales. Es bastante normal que los niños, después de su jornada escolar, pasen algún tiempo

frente al ordenador y, por tanto, dediquen aun más tiempo del día al enfoque a cortas distancias. Esta nueva era de los ordenadores, siguiendo el argumento anterior, cabe esperar que desemboque en un nuevo aumento de la frecuencia de miopes en nuestras sociedades “avanzadas”.

El desarrollo del ojo por tanto se puede considerar como un carácter plástico, entendiendo la plasticidad fenotípica como un mecanismo por el que se pueden regular pequeños defectos genéticos, o pequeñas maladaptaciones, a ambientes que, por ejemplo, cambian muy rápidamente. Un carácter plástico permite que el fenotipo varíe dependiendo de las condiciones ambientales, pudiéndose adaptar a un óptimo, distinto para cada una de las situaciones posibles en que un genotipo se puede desarrollar. En general, esta plasticidad fenotípica es considerada beneficiosa ya que permite que el individuo se adapte a situaciones diversas. En el caso del crecimiento del ojo humano es posible que esta plasticidad fenotípica también sea adaptativa ya que modularía la variación genética existente con relación al crecimiento del ojo, que irremediablemente daría lugar a miopía o hipermetropía. Por tanto, esta plasticidad fenotípica modularía el crecimiento del ojo a un enfoque óptimo en las situaciones más cotidianas de cada individuo, por supuesto dentro de los límites marcados por su genotipo (Milinski 1999).

Una plasticidad fenotípica en el desarrollo del ojo en animales sería adaptativa si, por ejemplo, individuos de distinto sexo, idénticos para el carácter genético “desarrollo del ojo”, realizaran actividades distintas durante su vida ligadas a enfoques a corta distancia en un sexo y a enfoques a larga distancia en el otro sexo. Éste es el caso de sociedades humanas ancestrales en las que los hombres se dedicaban principalmente a la caza y las mujeres a tareas de recolección (Milinski 1999). Para los hombres, una miopía tendría unos efectos desastrosos ya que su eficacia dependía totalmente de un buen enfoque a larga distancia. Para las mujeres sería al contrario ya que su función requería una buena visión a corta distancia, pasando la visión a larga distancia a un segundo plano en importancia. En estas sociedades la plasticidad fenotípica en el crecimiento del ojo permitiría que hombres y mujeres con un genotipo miope o hipermetrope, respectivamente, pudieran modular y corregir en gran medida este defecto durante su crecimiento. Además, hombres con hipermetropía o mujeres miopes, dentro de unos límites, serían totalmente aptos para llevar a cabo sus funciones.

Por tanto, teniendo en cuenta todo lo anterior, podríamos explicar la elevada frecuencia de miopes en nuestras sociedades “modernas”. En sociedades humanas ancestrales cabría esperar una frecuencia de genotipos miopes relativamente alta. Estos defectos, al menos en parte, podrían ser corregidos durante el crecimiento y permitir que individuos con esos defectos se reprodujeran. Actualmente la miopía se puede corregir totalmente con el uso de lentes pero puede ser que el uso de lentes correctoras totales durante las etapas de crecimiento haya contribuido al incremento en la frecuencia de fenotipos miopes. Por último, el cambio en los modos de vida con respecto a nuestros antepasados, puede haber influido en el efecto que el

mecanismo de corrección de la visión durante el crecimiento antes descrito tenía sobre los individuos de la población. Si estos mecanismos ajustan el crecimiento del ojo al tipo de enfoque más utilizado durante la niñez y otros periodos juveniles, es totalmente esperable que en poblaciones actuales las frecuencias de miopes sean muy elevadas.

Enfermedades degenerativas no infecciosas relacionadas con procesos de envejecimiento

En el último siglo la esperanza de vida en países desarrollados ha aumentado enormemente. Como ejemplo, en los Estados Unidos se ha pasado de una esperanza de vida de 47 años en 1900 a 78 años en 1995 (Bloom 1999). Mejoras en hábitos de higiene y de nutrición han producido un descenso dramático en la mortalidad causada por enfermedades infecciosas y, por tanto, la mayoría de la gente llega a la llamada “tercera edad” y son potenciales sufridores de una gran cantidad de enfermedades asociadas a esta edad, como es el caso de enfermedades cardiovasculares, nerviosas, respiratorias, gastrointestinales, etc. Actualmente, en países desarrollados, la mayoría de las consultas médicas son de este tipo de enfermedades y, por tanto, la medicina debe de prestarles un especial interés. Sin lugar a dudas, el estudio de la senescencia desde el punto de vista evolutivo es básico si se pretende comprender este fenómeno, pero además, ayudará a la medicina a entender las consecuencias de los tratamientos de algunos signos de envejecimiento y de los intentos de prolongar la vida.

La senescencia se podría definir como el proceso de deterioro corporal que se da en las edades más avanzadas. No se trata de un proceso único, sino que se manifiesta en un incremento de la susceptibilidad a numerosas enfermedades y en una disminución en la capacidad de reparar daños. Desde el punto de vista evolutivo, la senescencia se puede definir como el deterioro de algunas propiedades precisas (adaptaciones) que la selección natural ha favorecido, o como el declive en la futura eficacia biológica de un individuo afectada por una reducción tanto en la probabilidad de supervivencia como en fertilidad (Partridge y Barton 1996). Es evidente que la senescencia es perjudicial para la eficacia biológica de los individuos en una población ya que individuos en los que no apareciera este fenómeno y permanecieran en condiciones óptimas durante toda su vida, dejarían más descendencia que otros. Sin embargo, la selección natural no ha sido capaz de eliminar los procesos de senescencia. Por tanto, la pregunta obvia es ¿por qué? Si para un organismo es perfectamente posible regenerar algunas partes de su cuerpo que han sido dañadas, ¿por qué no es posible que un individuo reemplace las partes de su cuerpo que envejecen y poder ser eterno? La búsqueda de pócimas milagrosas o remedios a la vejez ha sido una línea de trabajo muy fructífera, aunque sólo desde el punto de vista literario, no del científico.

Hipótesis evolutivas sobre el envejecimiento

Las primeras explicaciones evolutivas a la senescencia estaban basadas en hipótesis adaptativas que sugerían que ésta sería beneficiosa al nivel de población, constituiría una forma de controlar el número de individuos y de evitar superpoblación. Es decir, el fenómeno de senescencia sería beneficioso porque implicaría que los individuos de más edad dejarían paso a los individuos más jóvenes. Sin embargo, actualmente estas hipótesis son poco creíbles por varias razones. Primero, porque las evidencias existentes a favor de que el número de animales en la naturaleza es regulado por la senescencia son prácticamente nulas. Al contrario, la mayoría de las muertes se producen a edades juveniles debidas a causas extrínsecas como la depredación, enfermedades infecciosas, o competencia intraespecífica por el alimento (Lewis et al. 2001). Y segundo, porque estas hipótesis se basan en selección de grupo, una fuerza evolutiva muy débil para explicar la contribución genética a la próxima generación si la comparamos con la selección al nivel de individuo (Williams 1966, ver Capítulo 5).

Las hipótesis evolutivas no adaptativas que explican la senescencia son las más fiables, debido tanto a la robustez de su base teórica como a la gran cantidad de evidencias que las apoyan. Se basan en que la selección natural opera sobre el ciclo de vida completo de un individuo, desde la fecundación hasta la muerte. Debido a que la evolución opera sobre el éxito reproductor, las presiones selectivas disminuyen con la edad y desaparecen en individuos de edad post-reproductiva. Incluso si no existiera el fenómeno de senescencia, la probabilidad de estar vivos disminuiría con la edad (simplemente debido a otras causas de muerte como accidentes, enfermedades infecciosas, etc.) y, por tanto, los procesos de selección natural favorecerían fenotipos que alcanzaran su máximo rendimiento (reproductivo) a una edad reproductora de mínima probabilidad de muerte. Además, no todos los hijos tienen el mismo valor para la eficacia biológica de un individuo. Si definimos la eficacia biológica de un organismo como su contribución al acervo genético de una población en generaciones posteriores (ver Capítulo 7), un individuo que se reprodujera sólo una vez en su vida a los 15 años de edad, su hijo se reprodujera a la misma edad, y así con los nietos, etc., supondría que a los 30 años de edad sería abuelo y a los 45 bisabuelo. Si ahora comparamos la eficacia biológica de este individuo con la de otro que se reproduce a los 50 años de edad tendríamos que, cuando estos individuos tuvieran 100 años, en la población existirían más genes del individuo que se reprodujo antes, máxime si tenemos en cuenta que la probabilidad de que cada uno de sus hijos llegue a la edad de reproducirse (15 y 50 años respectivamente) es mucho más alta para el primero debido a la inexorable acumulación de riesgos durante su vida. Por tanto, las presiones selectivas son mucho más importantes a edades reproductoras tempranas, mientras que son inoperantes a edades que, en la naturaleza, implican una bajísima probabilidad de estar vivos (Medawar 1952, Hamilton 1966). En este senti-

do, la senescencia podría incluso verse como consecuencia de adaptaciones que, a edades tempranas, implican un aumento en el éxito reproductor. A continuación voy a describir las cuatro hipótesis más importantes que intentan explicar el proceso del envejecimiento.

Hipótesis del envejecimiento por acumulación de mutaciones (Medawar 1952)

Como ya hemos expuesto anteriormente, incluso si los procesos de senescencia no tuvieran lugar, muchos de los individuos de la población morirían debido a causas externas como depredación, accidentes, enfermedades infecciosas, etc., y por tanto, la probabilidad de estar vivo iría disminuyendo con la edad. En este escenario, si aparece una mutación que provoca una reducción de la eficacia biológica a edades reproductivas tempranas, la inmensa mayoría de los individuos de la población sufrirían de los efectos de esta mutación y, por tanto, sería rápidamente eliminada por procesos de selección natural. Por el contrario, si imaginamos una mutación con los mismos efectos negativos que la anterior pero que se expresara a edades reproductoras tardías, esta mutación sólo llegaría a expresarse en la proporción de individuos que llegasen a alcanzar esa edad y, además, sólo tendría efecto en la descendencia futura, no en la pasada, de dichos organismos. Es decir, la diferencia en la eficacia biológica entre individuos con y sin esas mutaciones sería mucho mayor para los individuos en que la mutación se expresa a edades tempranas que para los que la mutación se expresa a edades tardías. Por tanto, la selección natural sería mucho menos efectiva al eliminar mutaciones deletéreas que se expresen a edades avanzadas, por lo que se espera que la frecuencia de esas mutaciones sea mucho mayor a edades avanzadas debido a que se irían acumulando al avanzar la edad.

Algunas evidencias que apoyan esta hipótesis proceden de estudios con la mosca del vinagre (*Drosophila* spp). En estas moscas existe suficiente variabilidad genética como para producir líneas de moscas que difieran en su esperanza de vida. Experimentalmente se recogen larvas de moscas que proceden de primeras puestas de individuos adultos, cuando estas larvas llegan a adultos y se reproducen la primera vez, se vuelven a recoger estos huevos, y así sucesivamente, con lo que obtenemos una línea de moscas que provienen siempre de la reproducción de moscas jóvenes. La segunda línea de moscas se obtiene con el mismo procedimiento anterior, pero recogiendo, o pasando a la siguiente generación, sólo las larvas o huevos procedentes de reproducciones tardías de individuos que se habían reproducido con anterioridad. De esta forma sólo los individuos que llegan a vivir y a reproducirse a edades tardías dejan descendencia para esta segunda línea experimental de moscas. El primer efecto que encontraron con estos experimentos fue que los individuos de la línea de edad avanzada vivían más tiempo que los procedentes de líneas de jóvenes (p.e. Luckinbill et al. 1984, Rose 1984), pero esto no constituye una demostración concluyente. Sin embargo, cuando en la línea

de edad avanzada se cesaba de seleccionar sólo a las moscas procedentes de reproducciones tardías y a la generación siguiente se pasaban moscas procedentes tanto de reproducciones tempranas como tardías, esta relajación en la selección artificial de moscas permitía que se fueran acumulando mutaciones deletéreas más fácilmente (Mueller 1987), lo que sí constituye una demostración de la hipótesis de acumulación de mutaciones explicando el envejecimiento.

Hipótesis del envejecimiento por efectos pleiotrópicos o de compromiso (Williams 1957)

Esta hipótesis se basa en que la selección natural favorecería a caracteres que confieren ventaja (reproductora) a edades tempranas, aunque tengan efectos pleiotrópicos devastadores a edades tardías, cuando el potencial reproductivo del individuo es muy bajo. Este razonamiento, como el anterior, tampoco depende de la existencia previa de la senescencia, pero además, tampoco depende de un cese o descenso de la capacidad reproductiva con la edad. Imaginemos que hay un gen que modifica el metabolismo del calcio, de modo que los huesos rotos suelden con mayor rapidez, pero que el mismo gen provoca un lento y constante depósito del calcio en las arterias. Este gen podría resultar seleccionado ya que muchos individuos se beneficiarían de él durante su juventud, pero sólo unos pocos sufrirían sus enormes efectos perjudiciales (aterosclerosis).

En principio, sería muy difícil diferenciar entre evidencias que apoyen esta hipótesis o la anterior, ya que, por ejemplo, los efectos de acumulación de mutaciones detectadas en individuos de edad avanzada en el experimento expuesto en el apartado anterior podrían ser el resultado de efectos pleiotrópicos de mutaciones que confieren ventaja en estadios más tempranos. Sin embargo, si estos efectos pleiotrópicos o de compromiso son importantes para explicar la evolución de la senescencia deberíamos de encontrar unos costos de aumentar el periodo de vida a edades reproductoras tempranas. De acuerdo con esta predicción, en varias ocasiones se ha demostrado que moscas del vinagre que artificialmente fueron seleccionadas para un periodo de vida largo sufren unos costos de reducción de fecundidad en las primeras etapas de adulto (Luckinbill et al. 1984, Rose 1984). Sin embargo, este resultado no tiene por qué estar explicado sólo por mutaciones que permiten maximizar el éxito reproductor a edades tempranas pero que implican efectos pleiotrópicos deletéreos a edades tardías, sino que también lo podría explicar “la hipótesis del soma desechable” (ver apartado siguiente) como demostraron Carla M. Sgrò y Linda Partridge en 1999. Estas autoras publicaron los resultados de un experimento con moscas del vinagre que indicaban que el envejecimiento aparece principalmente debido a los efectos dañinos de reproducirse en edades más tempranas.

Sin embargo, sobre la aterosclerosis, sí existen evidencias, al menos en ratones, de que es un efecto pleiotrópico de un gen que, durante la juventud, confiere ventajas. Una

hipótesis sobre la aterosclerosis, que es el estado patológico caracterizado por el endurecimiento de los vasos sanguíneos, indica que esta enfermedad aparece por una baja densidad en lipoproteínas que son retiradas por los macrófagos (Krieger et al. 1993). Se cree que los macrófagos son las principales fuentes de grasa para un tipo de células que acumulan lípidos y que son características de los primeros estadios de la aterosclerosis. En ratones salvajes esta enfermedad es muy rara, pero en ratones de laboratorio, homocigóticos para una mutación en un locus concreto, aparece una gran cantidad de esas células que acumulan lípidos y, además, desarrollan la aterosclerosis. Sin embargo, cuando esos ratones también son portadores de mutaciones en un gen que codifica receptores de macrófagos, son más resistentes a la aterosclerosis, pero son más susceptibles a infecciones por ciertos patógenos (Suzuki et al. 1997). Por tanto, de acuerdo con la hipótesis de efectos pleiotrópicos de Williams, la aterosclerosis podría aparecer como un subproducto, o efecto pleiotrópico, de la evolución de mecanismos inmunitarios eficaces.

Hipótesis del “soma desechable” (Kirkwood 1977)

Esta hipótesis plantea una forma particular de compromiso evolutivo y proporciona un enlace entre aspectos evolutivos y fisiológicos de la senescencia (Kirkwood et al. 1999). Se basa en que, si los recursos metabólicos de los que dispone un organismo en un momento dado son limitantes, la selección natural debe modular la distribución de recursos metabólicos entre actividades de crecimiento, mantenimiento somático y reproducción. Por tanto, cualquier individuo que invierta la mayor parte de esos recursos en la preservación de su cuerpo (mantenimiento somático) a lo largo del tiempo va a dejar menos descendientes que otros que inviertan más en conseguir pareja y reproducirse (Austad 1997). De acuerdo con este planteamiento, en la naturaleza se ha demostrado en numerosas ocasiones que la reproducción es costosa ya que disminuye la probabilidad de supervivencia (ver Capítulo 8). Por ejemplo, un aumento en el esfuerzo reproductor lleva consigo una disminución en la eficacia del sistema inmunitario (Moreno et al. 1999, Nordling et al. 1998) y por tanto en la resistencia a enfermedades infecciosas (Nordling et al. 1998) y en supervivencia (Sgrò y Partridge 1999).

La hipótesis del “soma desechable” establece que la longevidad requiere de una inversión en el mantenimiento somático que reduce la disponibilidad de recursos disponibles para la reproducción. Varios experimentos en la mosca del vinagre indican que este compromiso existe (Luckinbill et al. 1984, Rose 1984, Sgrò y Partridge 1999). Además, también existen evidencias de que este compromiso ocurre en humanos. Westendorp y Kirkwood publicaron un artículo en 1998 en el que analizaban la posible interrelación existente entre longevidad y éxito reproductor en humanos usando datos históricos sobre la aristocracia británica. El número de descendientes era pequeño cuando la mujer o el hombre morían a edad temprana, incrementando con la edad de muerte, y alcanzando un

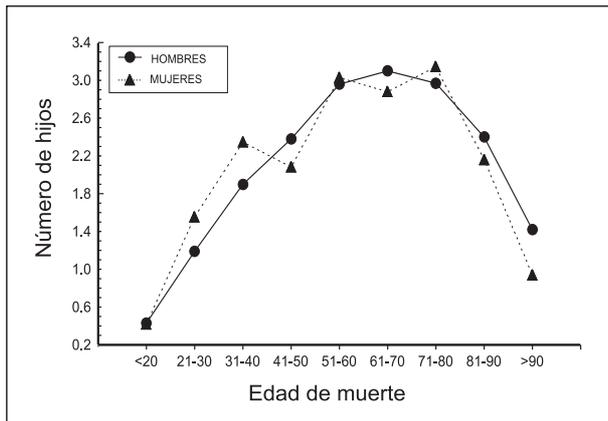


Figura 2. Relación entre número de hijos y edad a la que murieron los progenitores. Los datos son de familias aristocráticas británicas de antes de 1700. Tomados de (Westendorp & Kirkwood 1998).

máximo cuando morían a los 60, 70 u 80 años. Sin embargo, cuando morían con más de 80 el éxito reproductor volvía a descender (Fig. 2). Además, la edad a la que las mujeres parían su primer hijo era menor en mujeres que morían jóvenes y mayor en las mujeres que morían en su tercera edad. Cuando tenían en cuenta sólo las mujeres que habían alcanzado la menopausia (que murieron con más de 60 años) encontraron una relación negativa entre longevidad y número de hijos, y positiva entre longevidad y edad a la que tuvieron su primer hijo, incluso cuando controlaban por el número de hijos. Todos estos resultados, por tanto, implican un compromiso entre longevidad y reproducción en humanos, como predice la hipótesis del soma desechable.

Hipótesis del envejecimiento por amplificación diferencial de clones mutantes (Charlton et al. 1998)

Esta hipótesis se basa en la existencia de conflictos genéticos entre células diferenciadas de organismos multicelulares (ver apartado del cáncer) y, básicamente es muy similar a la hipótesis del soma desechable (ver apartado anterior).

Debido a que estos conflictos genéticos serán explicados detalladamente en el apartado reservado al cáncer, aquí sólo expondré esta hipótesis brevemente. Se basa en que, en un organismo pluricelular, el material genético de todas las células que lo componen no es idéntico. Al principio, en el cigoto, sólo hay una copia del material genético, sin embargo, debido a la gran cantidad de divisiones que ocurren a lo largo de la vida de un individuo, irremediablemente ocurren errores (mutaciones) en las copias del material genético. Muchos de estos errores implican inviabilidad, y por tanto muerte de estas células, otros son detectados por distintos mecanismos corporales que reconocen estas células mutantes y las eliminan (ver apartado del cáncer), pero otros pueden seguir dividiéndose en el organismo formando clones de este tipo de células. Esto hace que podamos ver a un organismo como un conjunto de clones celulares que, aunque básicamente

difieren muy poco en su material genético, cooperan para maximizar el éxito reproductor del organismo como un todo, ya que ésta es la única forma de que, al menos parte de su material genético (el que tengan en común con las células germinales), pase a la siguiente generación.

Sin embargo, dentro del organismo, y en cada uno de los órganos o tejidos donde existiera una de estas células mutantes, las células que mejor aprovecharan los recursos somáticos en su propia reproducción, aumentarían su población en detrimento de otras células del organismo (o tejido) que emplean esos recursos según lo establecido para la línea celular a la que pertenecen (Buss 1987). Es decir, si nos imaginamos una de estas células mutantes en un tejido en que es posible la regeneración celular (por ejemplo la piel), y que esa mutación le permite escapar a los mecanismos de control de división celular a los que está sometido ese tejido, esta célula mutante se expandiría rápidamente en el tejido en cuestión. Debido a la gran cantidad y a la efectividad de los mecanismos de control de división celular existente sería muy difícil que apareciera una célula mutante que los eliminara completamente. Sin embargo, sí sería posible que apareciera una mutación que eliminara, al menos parcialmente, este control y que permitiera un diferencial de división celular ligeramente mayor al de las células normales. A partir de estas células podrían aparecer de nuevo mutaciones que hicieran aún menos efectivos los mecanismos de control celular. Como resultado obtendríamos que, incluso teniendo en cuenta los mecanismos de detección y de eliminación de estas células mutantes en el organismo, al avanzar el número de divisiones celulares (edad) disminuiría el grado de cooperación entre las distintas células del cuerpo dando lugar a organismos subóptimos (Charlton 1996) y, por tanto, a fenómenos de senescencia. La importancia de conflictos genéticos explicando la senescencia se podría ampliar al nivel intracelular (mitocondrias) y, por tanto, podrían incluso explicar el mal funcionamiento de células sin capacidad de división como las musculares o las nerviosas. De acuerdo con esta hipótesis se ha visto que en tejidos musculares senescentes es probable encontrar la expansión de clones mutantes de mitocondrias y que la acumulación de estas mitocondrias conlleva una disminución del ATP producido (ver referencias en Charlton et al. 1998).

¿Qué puede aportar la biología evolutiva a la solución de enfermedades relacionadas con el envejecimiento?

Desgraciadamente no parece posible alargar la vida hasta el infinito, y prueba de ello es el hecho de que, aunque en los últimos años se ha conseguido un espectacular aumento de la esperanza de vida, no ha ocurrido lo mismo con la edad máxima de vida (Kirkwood 1996). Hace siglos algunas personas vivieron hasta los 115 años; hoy esta cifra máxima sigue siendo aproximadamente la misma (Nesse y Williams 1994). Sin embargo, sí que existen algunas posibilidades para alargar el periodo de vida saludable. Hasta ahora hay pocos estudios realizados en este sentido, pero sí se han encontrado evidencias de que esto

sería posible. Por ejemplo, en relación con la hipótesis del “soma desechable” un individuo podría aumentar su esperanza de vida invirtiendo más recursos en el mantenimiento somático, pero a expensas de una disminución en el gasto reproductivo o en el crecimiento. Aunque la selección natural favorecería a aquellos individuos que invirtieran lo mínimo en el mantenimiento somático y lo máximo en reproducción (Abrams y Ludwig 1995), si nuestros intereses fueran aumentar la esperanza de vida, una posible solución sería disminuir el esfuerzo reproductor, no sólo en número de hijos o de cópulas, sino en todo lo que acarrea (estrés, producción de hormonas, disminución de la respuesta inmune, etc). En sociedades occidentales actuales, principalmente por motivos sociales y económicos, se ha producido un retraso en la edad a la que se tiene el primer hijo y una disminución en el número de hijos. Actualmente no es raro que la edad a la que se tiene el primer hijo sobrepase los treinta años. ¿Podría este retraso en la edad reproductora simular el experimento que explicábamos anteriormente con la mosca del vinagre? En realidad, con este retraso en la edad reproductora, las posibles presiones selectivas a las que estemos sometidos en las sociedades humanas serían ahora más fuertes en edades comprendidas entre 25 y 35 años, ya que la mayoría de los nacimientos actuales se producen cuando los padres tienen esa edad. En sociedades más “primitivas” se comienza a tener hijos a partir de los 15 años y a edades de 30-35 ya es muy probable ser abuelo. Por tanto, en sociedades occidentales, como en el caso del experimento de las moscas, sólo los individuos que llegan a vivir 30 o más años son los que llegan a reproducirse y a dejar descendencia en generaciones futuras. Este hecho hace posible pensar que la selección natural esté actuando sobre nosotros seleccionando mecanismos o adaptaciones para poder llegar a estas edades en las mejores condiciones para la reproducción en nuestra especie. Sin embargo, esto no se podrá saber hasta que pasen muchísimas generaciones (Kirkwood et al. 1999).

Para conseguir una mejor calidad de vida es importante llevar a cabo investigaciones sobre las causas fundamentales de la senescencia, tanto en humanos como en animales. De esta forma, no sólo se podría intervenir directamente sobre las causas, sino que también permitiría detectar con bastante antelación, y por tanto prevenir en lo posible el desarrollo de enfermedades en individuos que, por su genotipo, condiciones de vida durante su desarrollo, etc., muy probablemente sufrirán graves enfermedades durante su madurez. De esta forma aumentaría la calidad de vida hasta la edad máxima de nuestra especie. Por ejemplo, se sabe que tomando una pequeña dosis de aspirina diariamente se reduce el riesgo de morir de un ataque cardíaco debido al efecto de disminuir el grosor de los vasos sanguíneos y por tanto de disminuir el riesgo de aterosclerosis. Sin embargo, esta medicación también tiene sus costos (Nesse y Williams 1999). El riesgo de morir por hemorragias aumenta enormemente, ya que los vasos son mucho más frágiles. Sin embargo el riesgo de morir por hemorragias es poco probable en nuestros días debido a que existen tratamientos médicos específicos. Por

tanto, para nosotros y actualmente, tener los vasos un poco más delgados que los diseñados por la selección natural es beneficioso.

Por otro lado, conociendo las causas de la vejez se podría incluso abordar el estudio de si la edad máxima de vida de una especie está o no relacionada con los procesos de envejecimiento en sí o, por el contrario, es el fruto inevitable de la acumulación de enfermedades relacionadas con la vejez. El conocimiento exhaustivo de estas causas permitiría plantearse actuaciones para aumentar el periodo de vida máximo. Por ejemplo, si hay muchos procesos degenerativos independientes y sincronizados por selección natural, como parece que ocurre será muy difícil una substancial prolongación de la esperanza de vida de humanos. Sin embargo, si hubiera una sola causa de todos los síntomas de la senescencia, sería razonable pensar que la esperanza de vida humana podría incrementarse considerablemente (Maynard-Smith et al. 1999).

El cáncer

El cáncer se podría definir como un elevado crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales que invaden y destruyen otros tejidos. El cáncer se puede originar a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, y se clasifican en función del tejido y de la célula que lo originó. El crecimiento canceroso se basa en la producción de copias idénticas de la primera célula madre. Esta primera célula aparece como consecuencia de errores o mutaciones genéticas que le confieren la capacidad de escapar al control de los mecanismos de crecimiento y multiplicación celular que existen en cada uno de nuestros tejidos. Como ocurre con las células embrionarias, las células cancerosas son incapaces de madurar o diferenciarse en un estadio adulto y funcional por lo que son muy diferentes a las características del tejido donde se producen. Las células cancerosas pueden desprenderse de los tumores y viajar por el interior de los vasos linfáticos o sanguíneos hasta detenerse en el punto en el que los vasos son demasiado estrechos para su diámetro, lugares en los que forman nuevos núcleos cancerosos, produciendo lo que se conoce como metástasis.

Aunque el cáncer podría ser considerado como una enfermedad genética (debido a su componente genético) o ligada a procesos degenerativos seniles (debido a que es mucho más probable en personas que superan los 50 años), he preferido tratarlo aparte debido a que la explicación evolutiva más probable está relacionada con los llamados conflictos genéticos a un nivel celular.

Para entender el funcionamiento del cáncer desde el punto de vista evolutivo tendríamos que tener en cuenta que cualquiera de nosotros está compuesto por billones de células, que la inmensa mayoría de nuestras células tiene su material genético intacto y, por tanto, con capacidad de reproducirse, y que todas ellas cooperan para maximizar el éxito reproductor del individuo en conjunto ya que es la única forma de que sus genes pasen a generaciones futuras a través de las células germinales donde se

encuentra el material genético necesario para formar otro individuo completo. Esta cooperación celular es fácilmente explicable ya que en todas las células de nuestro cuerpo se mantiene la misma dotación genética.

A lo largo de nuestra vida se producen billones de divisiones celulares y, aunque los mecanismos de copia y reparación de ADN son muy sofisticados, es muy probable que en alguna de esas mitosis se produzcan mutaciones y, por tanto, aparezcan células que difieran parcialmente de las que las originaron. Si esto ocurriera, y esta célula mutante tuviera la capacidad de dividirse por encima de la tasa de división de las células normales del tejido donde se formó, podría invadir dicho tejido e incluso el espacio ocupado por otros tejidos. El proceso sería idéntico a la selección natural que tiene lugar al nivel de individuo. Las células que mejor aprovechan o explotan el ambiente en beneficio propio y dejan más descendencia, son las que terminan invadiendo y dominando el hábitat que explotan. Imaginemos que una de estas mutaciones ocurre en un tejido determinado. Todas las células de este tejido realizan las mismas funciones y la inmensa mayoría de los recursos que obtienen del medio (nuestro cuerpo) los emplean en beneficio del individuo, como ente capaz de pasar sus genes a la siguiente generación (o en beneficio de las células germinales), y no para reproducirse. Si ahora aparece en el medio una célula capaz de utilizar los recursos disponibles en reproducirse, y no para realizar funciones para la "comunidad", no es difícil de imaginar que este tipo de células invadiría muy rápidamente el espacio ocupado por nuestro tejido produciendo lo que conocemos como tumores o cáncer.

Todo el argumento anterior implica que, al menos teóricamente, existe un potencial intrínscico de conflictos entre el organismo y las células que lo componen (Tauber 1994, Maynard-Smith y Szathmary 1995). Sin embargo, si una de estas células "gana" la batalla y logra dividirse millones de veces sin cooperar con el resto de células del organismo y aprovechándose del trabajo de las demás, lo que ocurre es que el organismo muere y, con él todas las copias de la célula egoísta. Además, individuos con este tipo de células, dejarían menos descendientes que individuos con mecanismos de detección y eliminación de estas células, por lo que la selección natural favorecerá a lo largo de la historia evolutiva de los organismos pluricelulares complejos la aparición de mecanismos de detección y de eliminación de estas células egoístas manteniendo una armonía entre los distintos componentes de un individuo (Buss 1987, Maynard-Smith y Szathmary 1995, Tauber 1994). De hecho, si tenemos en cuenta que la tasa de mutación media en humanos y otros organismos multicelulares es de 1 de cada 100 mil divisiones (Ayala 1999), lo extraño es que el cáncer no sea aún más común y que aparezca a edades mucho más tempranas (con menos divisiones celulares).

La poca frecuencia de tumores, comparada con lo que cabría esperar por el número de divisiones y la tasa de mutaciones, se debe a que el organismo tiene mecanismos defensivos frente a este tipo de mutaciones. Son varios los mecanismos descritos por los que se lleva a cabo

este control. Por ejemplo, existen mecanismos muy complejos que controlan la integridad de los procesos de mitosis o de división celular corrigiendo los errores producidos, pero hasta un límite, superado el cual, los mismos mecanismos permiten que la célula pierda viabilidad y muera en un proceso activo de apoptosis o suicidio celular. La activación o desactivación de estos mecanismos que inducen al suicidio celular parece que tienen un papel muy importante en la evolución y en el tratamiento de procesos cancerosos (Lowe y Lin 2000). Por otra parte, el sistema inmune también constituye una barrera a la proliferación de células cancerígenas ya que reconoce este tipo de células y puede actuar sobre ellas. Sin embargo, estos sistemas no son infalibles y, además, debido a que están basados en proteínas codificadas por genes, son susceptibles de mutación.

Las células cancerígenas podrían ser consideradas como parásitos endógenos (Charlton 1996) debido a que están utilizando recursos conseguidos por el resto de las células del organismo en su propio beneficio para reproducirse. Por tanto, cabe esperar que si en una célula aparece una mutación que de alguna manera evitara las barreras del organismo a la proliferación de estos parásitos endógenos, esta variante sería rápidamente favorecida por procesos tipo selección natural dentro del organismo (Alberts et al. 1994, Varmus y Weinberg 1993). El organismo por su parte no tendría la posibilidad de adquirir nuevas defensas durante su vida pero, debido a que la eficacia biológica de individuos con barreras o defensas más efectivas frente a estos parásitos sería diferencialmente mayor que las de otros en las que estas células proliferen con facilidad, en generaciones futuras los procesos de selección natural exógenos al individuo favorecerían la evolución de defensas más eficaces. Es una "suerte" que estas células "parásitas" endógenas no puedan pasar de un individuo a otros ya que en ese caso la carrera de armamentos entre parásito y hospedador estaría perdida debido a que el tiempo de generación celular es muy corto en comparación con el del individuo pluricelular. Existen algunos casos en los que el material genético de estas células podría pasar a generaciones futuras. Esto, por ejemplo, ocurriría cuando las mutaciones, que convierten a una célula normal en susceptible de reproducirse a sí misma más de lo que lo hacen las células próximas (del mismo tejido), tienen lugar en las células germinales (que dan lugar a los espermatozoides o a los óvulos), provocando las llamadas predisposiciones genéticas al cáncer. Pero, afortunadamente, también existen mecanismos que, en la inmensa mayoría de los casos, impiden que estos gametos sean viables.

Por tanto, el fenómeno del cáncer, desde un punto de vista evolutivo habría que verlo como el resultado inevitable de la organización pluricelular (procesos de diferenciación celular) y de los conflictos genéticos a nivel celular. Buena prueba de ello es que este tipo de células sólo aparece en organismos pluricelulares complejos en los que, sólo el material genético de unas pocas células, las de la línea germinal, pasan a la siguiente generación de organismos. Otra prueba muy importante es la gran

cantidad de mecanismos defensivos o barreras que existen en los organismos para detectar y evitar la proliferación de este tipo de células cancerígenas, y que estas barreras son muy similares en taxones tan distintos como Nematodos y Vertebrados (Lowe y Lin 2000). La existencia y similitud de estos mecanismos defensivos nos indica que la presión selectiva ejercida por estas células parásitas endógenas no es nueva sino el resultado de muchos millones de años de coevolución con este tipo de células “erróneas”. En este sentido, se podría considerar al cáncer como un legado evolutivo de nuestros antepasados que por diversas razones se asociaron en organismos multicelulares con diferenciación celular (Greaves 2000). En el caso del hombre actual parece que la incidencia del cáncer es mayor de la que ocurre en otros animales. Si tenemos en cuenta que la mayoría de los cánceres aparecen en edades superiores a los 55 años, y los argumentos utilizados en este apartado, podríamos decir que la efectividad de las defensas frente a la proliferación de estas células ha sido total hasta esta edad.

Otra interpretación, desde el punto de vista de la célula, sería que al menos algunas células de nuestro organismo necesitan 50 años de divisiones para conseguir mutantes que eludan las barreras defensivas para su proliferación en masa. Debido a que una célula mutante (egoísta) frente a un tipo de defensa podría ser controlada por otros mecanismos que impidan su replicación, ésta podría seguir siendo funcional para el organismo y seguir dividiéndose a una velocidad similar a las del resto de células del tejido que la originó. Sin embargo, el efecto de acumulación de mutaciones podría originar células capaces de evitar todos los mecanismos defensivos, apareciendo la célula cancerígena. Por tanto, en este sentido, la probabilidad de que aparezca una célula cancerígena depende de la tasa de mutación y del número de divisiones celulares que tenga lugar en cada una de las líneas celulares de nuestro organismo. La edad afecta al número de divisiones celulares en tejidos que, como la piel o el hígado, tienen esa capacidad de división y regeneración durante toda la vida. Por otro lado, estaría el contacto con agentes mutágenos que incrementan la probabilidad de errores en la copia del material genético durante la división celular. Actualmente parece que el contacto con estos agentes mutágenos se ha incrementado debido a la exposición a contaminantes industriales, plaguicidas, rayos ultravioleta, etc. Seguramente, son estos dos factores

los que explican la alta incidencia del cáncer en la sociedad actual (Greaves 2000).

Aunque el futuro próximo no es muy halagüeño, esta perspectiva evolutiva del problema del cáncer parece albergar algunas esperanzas. Por ejemplo, nos permite explicar por qué los tratamientos con químico- o radioterapia no son efectivos en la mayoría de los casos (la frecuencia de mutación y la tasa de reproducción de las células cancerígenas producen mutantes a los que no les afecta este tratamiento y, por tanto, los tumores proliferan de nuevo). Si el problema consiste en un conflicto genético entre distintos clones de células, es ahí donde las investigaciones al nivel genético se deben centrar. Si los mecanismos defensivos más eficaces conocidos frente a estas células “egoístas” se encuentran en nuestro cuerpo, quizás se puedan potenciar en individuos de riesgo.

Consideraciones finales

La aplicación de la teoría evolutiva al estudio y tratamiento de las enfermedades infecciosas y no infecciosas es una nueva línea de investigación que ha dado lugar a la llamada medicina evolutiva. Esta línea de investigación es reciente y confiere un nuevo punto de vista desde el que estudiar las enfermedades y poder luchar contra ellas. Sólo en 1999 se han publicado dos libros por la Oxford University Press (Stearns 1999a, Trevathan et al. 1999) resumiendo el impacto que el pensamiento evolutivo está teniendo en medicina y, en el año 2000 se publicó otro aplicando estas ideas al problema del cáncer (Greaves 2000). Actualmente parece indudable que la teoría evolutiva puede aportar mucho al avance médico, no sólo en la comprensión de las enfermedades y las reacciones defensivas de nuestro cuerpo desde el punto de vista evolutivo, sino también en la prevención y tratamiento de enfermedades, en las políticas de salud pública, etc.

Agradecimientos

A Manuel Soler, hermano y editor de este libro por invitarme a escribir sobre un tema al que no me dedico profesionalmente pero sobre el que tengo un especial interés. Juan Moreno, Manuel Soler y Carmen Zamora comentaron y sugirieron cambios a una versión previa del capítulo que indudablemente lo mejoraron.

Bibliografía

- ABRAMS, P.A., LUDWIG, D. (1995). Optimally theory, Gompertz law and the disposable soma theory of senescence. *Evolution* 49:1055-1066.
- ALBERTS B., BRAY, D., LEWIS, D., RAFF J., ROBERTS, M., WATSON J.D. (1994). *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, New York.
- ANDERSON, R.M. (1994). Populations, infectious diseases and immunity: a very non-linear world. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 346:457-505.

- ATKINSON, J. (1993). Infant vision screening: prediction and prevention of strabismus and amblyopia from refractive screening in the Cambridge photo refraction program. In: Simons K (ed) *Early visual development, normal and abnormal* Oxford University Press, New York, pp 335-348.
- AUSTAD, S.N. (1997). *Why we age: what science is discovering about the body's journey throughout life?* J. Wiley & Sons, New York.
- AUSTIN, D.J., KRISTINSSON, K.G., ANDERSON R.M. (1999). The relationship between the volume of antimicrobial consumption in

- human communities and the frequency of resistance. *PNAS* 96:1152-1156.
- AYALA, F.J. (1999). La teoría de la evolución. Ediciones Temas de Hoy S.A. (T.H.), Madrid.
- BANET, M. (1986). Fever in mammals: Is it beneficial? *Yale J. Biol. Med.* 59:117-124.
- BAQUERO, F., BLÁZQUEZ, J. (1997). Evolution of antibiotic resistance. *Trends Ecol. Evol.* 12:482-487.
- BLATTEIS, C.M. (1986). Fever: Is it beneficial? *Yale J. Biol. Med.* 107.
- BLOOM, P.B. (1999). The future of public health. *Nature* 402:c63-c64.
- BUSS, L.W. (1987). The evolution of individuality. Princeton University Press, Princeton.
- CHARLTON, B.G. (1996). Endogenous parasitism: a biological process with implications for senescence. *Evolutionary Theory* 11:119-124.
- CHARLTON, B.G., BRIERLY, E.J., TURNBULL, D.M. (1998). Preferential amplification of mutant clones as a mechanism of ageing. *Q. J. M.* 91:865-866.
- COHEN, M.L. (1994). Emerging problems in antimicrobial resistance. *Ann. Int. Med.* 24:454-456.
- EWALD, P.W. (1980). Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious diseases. *J. Theor. Biol.* 86:169-176.
- EWALD, P.W. (1994). Evolution of infectious disease. Oxford University Press, Oxford.
- GOSS, D.A. (1994). Effect of spectacle correction on the progression of myopia in children: a literature review. *J. Am. Optom. Assoc.* 65:117-128.
- GREAVES, M. (2000). Cancer: the evolutionary legacy. Oxford University Press, Oxford.
- HALDANE, J.B.S. (1949). Disease and evolution. *La Ricerca Scientifica* 19 (Suppl.):68-76.
- HAMILTON, W.D. (1966). The moulding of senescence by natural selection. *J. Theor. Biol.* 12:12-45.
- HANCOCK, R.E.W. (1997). The role of fundamental research and biotechnology in finding solutions to the global problem of antibiotic resistance. *Clin. Infect. Dis.* 24:S148-S150.
- HIRSCHHORN, N., GREENOUGH, W.B., III (1991). Progress in oral rehydration therapy. *Sci. Am.* 264:50-6.
- HUNG, L.F., CRAWFORD, M.L.J., SMITH, E.L. (1995). Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nature Med.* 1:761-765.
- IRVING, E.L., SIVAK, J.G., CALLENDER, M.G. (1992). Refractive plasticity of the developing chick eye. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 12:448-456.
- KIRKWOOD, T.B.L. (1977). Evolution of ageing. *Nature* 270:301-304.
- KIRKWOOD, T.B.L. (1996). Human senescence. *BioEssays* 18:1009-1016.
- KIRKWOOD, T.B.L., MARTÍN, G.M., PARTRIDGE, L. (1999). Evolution, senescence, and health in old age. In: Stearns SC (ed) *Evolution in health and disease* Oxford University Press, Oxford, pp 219-230.
- KLUGER, M.J. (1991a). Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol. Rev.* 71:93-127.
- KLUGER, M.J. (1991b). The adaptive value of fever. In: Mackowiak P (ed) *Fever: basic mechanisms and management* Raven Press, New York, pp 105-124.
- KRIEGER, M., ACTON, S., ASHKENAS, J., PEARSON, A., PENMAN M., RESNICK, D. (1993). Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and function of macrophage scavenger receptors. *J. Biol. Chem.* 268:4569-4572.
- LEWIS, S., SHERRATT, T.N., HAMER, K.C., WANLESS, S. (2001). Evidence of intra-specific competition for food in a pelagic seabird. *Nature* 412:816-819
- LONG, N.C. (1996). Evolution of infectious disease: How evolutionary forces shape physiological responses to pathogens. *News Physiol. Sci.* 11:83-90.
- LORIN, M.I. (1987). Fever: pathogenesis and treatment. In: Feiging RD, Cherry JD (eds) *Textbook of pediatric infectious diseases* W. B. Saunders, Philadelphia, pp 148-154.
- LOWE, S.W., LIN, A.W. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis* 21:485-495.
- LUCKINBILL, L.S., ARKING, R., CLARE, M.J., CIROCCO, W.C., BUCK S.A. (1984). Selection for delayed senescence in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 38:996-1003.
- LWOLFF, A. (1959). Factors influencing the evolution of viral diseases at the cellular level and in the organism. *Bacteriol. Rev.* 23:109-124.
- MAYNARD-SMITH, J., BARKER, D.J.P., FINCH, C.E., KARDIA, S.L.R., EATON, S.B., KIRKWOOD, T.B.L., LEGRAND, E., NESSE, R.M., PARTRIDGE, L. (1999). The evolution of non-infectious and degenerative disease. In: Stearns SC (ed) *Evolution in health and disease* Oxford University Press, Oxford, pp 267-272.
- MAYNARD-SMITH, J., SZATHMARY, E. (1995). The major transitions in evolution. W.H. Freeman Spektrum, Oxford.
- MEDAWAR, P.B. (1952). An unsolved problem of biology. H.K. Lewis, London.
- MILINSKI, M. (1999). Glasses for children - are they curing the wrong symptoms for the wrong reason? In: Stearns SC (ed) *Evolution in health and disease* Oxford University Press, Oxford, pp 121.
- MILLER, L.F., MELAKANOS, J.J., FALKOW, S. (1989). Coordinate regulation and sensory transduction in the control of bacterial virulence. *Science* 243:916-922.
- MORENO, J., SANZ, J.J., ARRIERO, E. (1999). Reproductive effort and T-lymphocyte cell-mediated immunocompetence in female pied flycatchers *Ficedula hypoleuca*. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 266:1105-1109.
- MUELLER, L.D. (1987). Evolution of accelerated senescence in laboratory populations of *Drosophila*. *PNAS* 84:1974-1977.
- MURRAY, M.J., MURRAY, A.B., MURRAY, M.B., MURRAY, C.J. (1978) The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br. Med. J.* 2:1113-1115.
- NESSE, R.M., WILLIAMS, G.C. (1994). Why we get sick: the new science of Darwinian medicine. Times Books, New York.
- NESSE, R.M., WILLIAMS, G.C. (1999). On darwinian medicine. *Life Science Research* 3:1-17.
- NESSE, R.M., WILLIAMS, G.C. (2000). ¿Por qué enfermamos? GRIJALBO, Barcelona.
- NORDLING, D., ANDERSSON, M., ZOHARI, S., GUSTAFSSON, L. (1998). Reproductive effort reduces specific immune response and parasite resistance. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 265:1291-1298
- NORTON, T.T. (1994). A new focus on myopia. *J. A. M. A.* 271:1363-1364.
- NUISMER, S.L., THOMPSON, J.N., GOMULKIEWICZ, R. (1999). Gene flow and the geographically structured coevolution. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 266:605-609.
- PARTRIDGE, L., BARTON, N.H. (1996). On measuring the rate of ageing. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 263:1365-1371.
- ROSE, M.R. (1984). Laboratory evolution of postponed senescence in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 38:1004-1010.
- SCHMITT, M.P., HOLMES, R.K. (1991). Characterization of a defective diphtheria toxin repressor (dtxR) allele and analysis of dtxR transcription in wild type and mutant strains of *Corynebacterium diphtheriae*. *Infect. Immun.* 59:3903-3908.
- SGRÒ, C.M., PARTRIDGE, L. (1999). A Delayed Wave of Death from Reproduction in *Drosophila*. *Science* 286:2521-2524.
- SIEGWART, J.T., NORTON, T.T. (1993). Refractive and ocular changes in tree shrews raised with plus or minus lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:1028.
- STEARNS, S.C. (1999a). Evolution in health and disease. Oxford University Press, Oxford.
- STEARNS, S.C. (1999b) Introducing to evolutionary thinking. In: Stearns SC (ed) *Evolution in health and disease* Oxford University Press, Oxford, pp 3-15.
- SUZUKI, H., KURIHARA, Y., TAKEYA, M., KAMADA, N., JISHAGE, K., UEDA, O., SAKAGUCHI, H., HIGASHI, T., SUZUKI, T., TAKASHIMA, Y., KAWABE, Y., CYNISHI, O., WADA, Y., HONDA, M., KURIHARA, H., ABURATANI, H., DOI, T., MATSUMOTO, A., AZUMA, S., NODA, T., TOYODA, Y., ITAKURA, H., YAZAKI, Y., HORIUCHI, S., TAKAHASHI, K., KRUIJT, J.K., VAN BERKEL, T.H.J.C., STEINBRECHER, U.P., ISHIBASHI, S., MAEDA, N., GORDON, S., KODAMA, T. (1997). A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 386:296.

- TAUBER, A.I. (1994). Darwinian aftershocks: repercussions in late twentieth century medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine* 87:27-31.
- TREVATHAN, W.R., MCKENNA, J.J., SMITH, E.O. (1999). *Evolutionary medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- TROILO, D., JUDGE, S.J. (1993). Ocular development and visual deprivation myopia the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Vision Res.* 33:1311-1324.
- VARMUS, H., WEINBERG, R.A. (1993). *Genes and the biology of cancer*. Scientific American Library, New York
- WALLMAN, J. (1994). Nature and nurture of myopia. *Nature* 371:201-202.
- WEINBERG, E.D. (1984). Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol. Rev.* 64:65-102
- WESTENDORP, R.G.J., KIRKWOOD, T.B.L. (1998). Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 396:743-746.
- WILLIAMS, G.C. (1957). Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11:398-411.
- WILLIAMS, G.C. (1966). *Adaptation and natural selection*. Princeton University Press, Princeton.

.....

Lecturas recomendadas

- (1) EWALD P.W. (1994). *Evolution of infectious disease*. Oxford University Press, Oxford. Es quizás el mejor y más completo libro publicado hasta el momento sobre la importancia de la aplicación de la teoría evolutiva para entender las enfermedades infecciosas. Para el autor, muchas de las enfermedades que actualmente son calificadas como no infecciosas pueden tener su origen en infecciones.
- (2) GREAVES M. (2000). *Cancer: the evolutionary legacy*. Oxford University Press, Oxford. Este es el primer libro dedicado exclusivamente a explicar el cáncer desde un punto de vista evolutivo. No solamente relaciona entre sí los mecanismos de biología celular, molecular e inmunológicos involucrados en el cáncer, sino que a su vez relaciona todos ellos con procesos evolutivos por selección natural. Debido a la escasez de datos científicos en este campo, parte del libro se podría considerar especulativo, pero con una base teórica muy fuerte.
- (3) NESSE R.M., WILLIAMS G.C. (2000). *¿Por qué enfermamos?* Grijalbo, Barcelona. Este libro es la traducción al castellano del famoso "Why we get sick: the new science of Darwinian medicine" publicado en 1994. Es un libro muy ameno, dirigido a un público no especializado, en el que los autores intentan dar una respuesta evolutiva al por qué de muchas enfermedades. Combinando muchas historias anecdóticas, muchas veces ficticias, y resultados empíricos y experimentales de investigaciones logran convencer de la importancia de la teoría evolutiva para entender las enfermedades.
- (4) STEARNS S.C. (1999). *Evolution in health and disease*. Oxford University Press, Oxford. Este libro se compone de varios capítulos escritos por prestigiosos investigadores en el amplio campo de la biología evolutiva, en los que, partiendo de un capítulo introductorio a la importancia de la teoría evolutiva en la medicina, escrito por el mismo editor, le siguen capítulos en los que se revisan el impacto del pensamiento evolutivo en medicina.
- (5) TREVATHAN W.R., MCKENNA J.J., SMITH E.O. (1999). *Evolutionary medicine*. Oxford University Press, Oxford. Este libro, aunque podría parecer que es una repetición del anterior, más bien se trata de un complemento, ya que, aunque también revisa el impacto del pensamiento evolutivo en medicina y comparte cuatro autores con el libro anterior, la mayoría de los autores son antropólogos o médicos. Esto hace que trate más sobre aplicaciones clínicas de estas ideas que sobre trabajos de investigación básica, como ocurre en el libro anterior.