



4º Curso de Genética Humana
Sociedad Española de Genética
Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona
Barcelona 2010

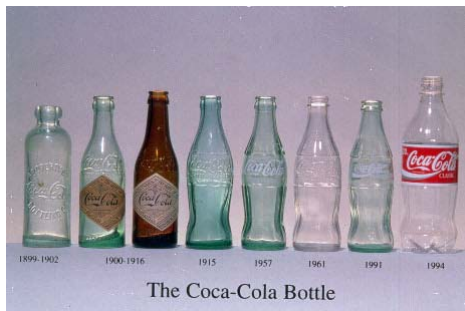
Medicina evolutiva: ¿qué es y para qué sirve?

Francesc Palau

Unitat de Genètica i Medicina Molecular
Instituto de Biomedicina de Valencia



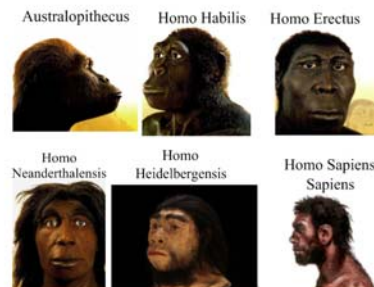
UGMM



The Coca-Cola Bottle

Formas artificiales,
se modifican pero
la unidad no evoluciona

En las especies, en el hombre,
el individuo se adapta y
la especie evoluciona



Corrientes de Pensamiento Biológico (Ernst Mayr)

Primera corriente – Biología funcional

Las preguntas van precedidas por un CÓMO:
El biólogo funcional se pregunta, ¿cómo funciona un órgano?
¿cómo se comunican las células? ¿cómo interactúan las moléculas?

Segunda corriente – Historia natural

Las preguntas van precedidas por un POR QUÉ:
El biólogo evolucionista se pregunta, ¿por qué una especie sigue un proceso determinado, especialmente en sus adaptaciones y en sus variaciones?

Definición de Enfermedad

En el discurso médico el nombre de una enfermedad se refiere a la suma de fenómenos anómalos desarrollados por un grupo de individuos en asociación con una característica o características comunes por las que difieren de la norma para su especie de tal modo que les confieren una desventaja biológica.

Mentalidades del siglo XIX



Anatomoclínica



Fisiopatológica



Etiopatológica



Patología celular
Patología social



Patología molecular

¿Qué es una enfermedad?

VERSIÓN ESENCIALISTA U ONTOLÓGICA

¿Qué entraña el nombre de una enfermedad?

VERSIÓN NOMINALISTA O FISIOLÓGICA

Dos Visiones de la Enfermedad

Visión ESENCIALISTA:

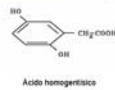
- la individualidad es la de la CLASE, el paciente es el "caso clásico"
- quintaesencia del pensamiento tipológico
- el cuerpo como una máquina, dónde y cómo se ha "averiado"
- Osler se pregunta: ¿Qué enfermedad padece esta persona y cómo puedo tratarla?



UN GEN UNA ENZIMA - LOS ESTUDIOS DE GARRROD



A. E. Garrod



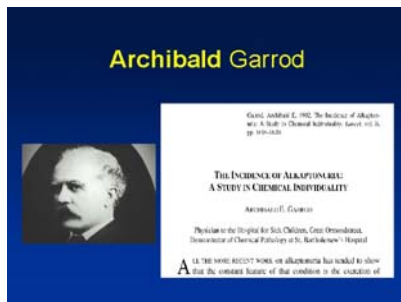
Fenilalanina > Tirocína > ácido paldróico/terfenilpírico > ácido homogentísico > Á > ácido maleilacetacético > ácido fumarilacetacético > ácido fumarico > ácido acetoacético > acetil Coa > Ciclo de Krebs

Visión NOMINALISTA:

- la enfermedad es de individuos no adaptados a sus experiencias, que se representan a sí mismos
- pensamiento poblacional, diversidad de individuos
- Garrod se pregunta: ¿por qué esta persona padece esta enfermedad?

¿Cómo y por qué este ser humano en particular está enfermo, qué tratamiento es apropiado para su peculiar constitución y qué diferencia este paciente de otros de la población a la que pertenece?

Enfermedad e Individualidad



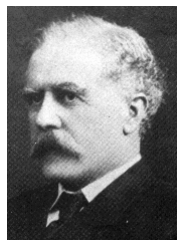
Garrod ve la enfermedad como una consecuencia de alguna INCONGRUENCIA entre la individualidad del paciente y sus condiciones o circunstancias vitales. La posición nominalista se basa en un pensamiento poblacional, enfatiza la variación individual en la constitución biológica del paciente y, sin menospreciar las causas próximas, busca el origen en causas remotas derivadas de la historia biológica y cultural.

La individualidad es la de los genes únicos de cada persona, su desarrollo y sus experiencias conductuales y sociales, y las causas inmediatas que precipitan la enfermedad se perciben como derivadas de la convergencia de procesos biológicos y culturales canalizados a través de la familia mediante la herencia tanto los genes como de los hábitos.

Osler vs Garrod

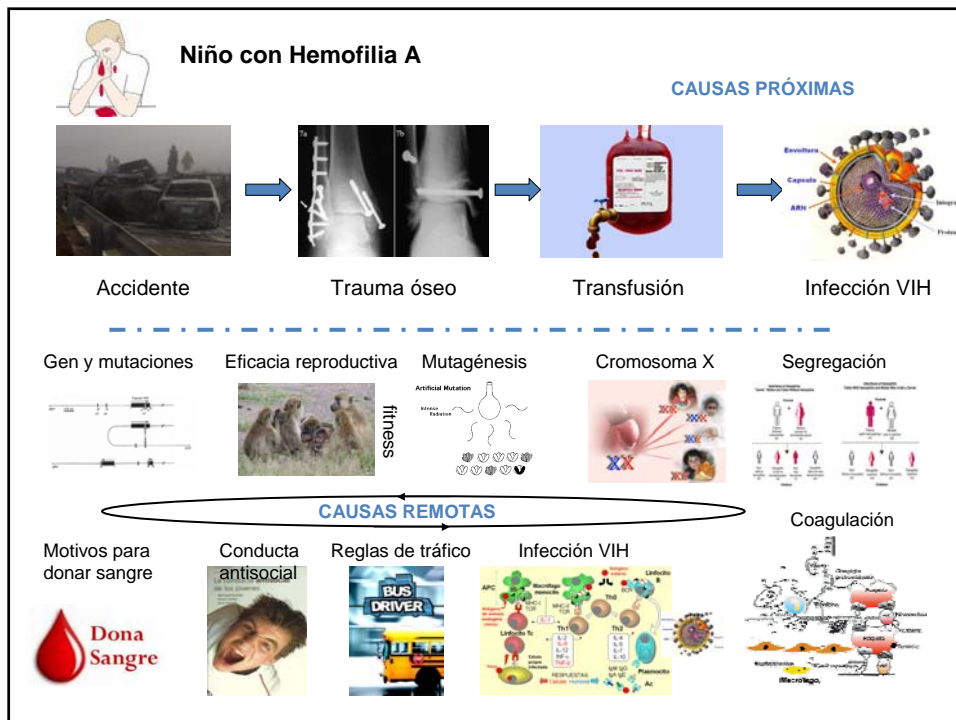


- Pensamiento esencialista
- Aproximación tipológica
- Semejanza entre los casos, media como oposición a dispersión
- Causas próximas



Sir Archibald Garrod, around 1910.

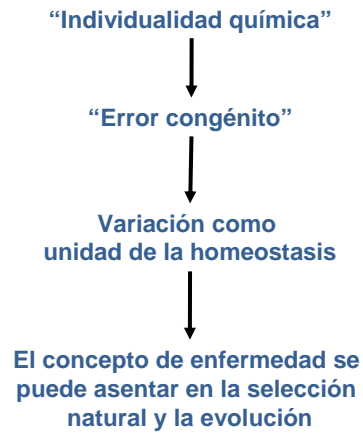
- Pensamiento nominalista
- Aproximación poblacional (individuos)
- Variación individual
- Causas remotas (historia biológica y cultural)



Individualidad y evolución

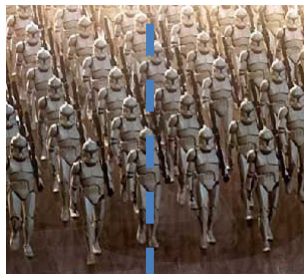
- “Si la individualidad se expresa en la especificidad de los alelos que constituyen el genotipo y en la trayectoria del desarrollo, determinados por la congruencia de los productos junto con la experiencia del ambiente, entonces el potencial para que la enfermedad aparezca subyace en las incongruencias entre una homeostasis portadora del sello de la filogenia, la ontogenia y la experiencia y las condiciones en las cuales se desenvuelve un sistema abierto como es el caso del ser humano.”

B. Childs
Genetic Medicine,
A Logic of Disease, 1999



Causas próximas

Patogénesis



Tratamiento

Filogenia (genes)



Ontogenia
(desarrollo)

Experiencia
vital

Causas remotas

Incongruencia
Evolución y selección natural

Pensamiento médico: CONCEPTOS

	Visión esencialista (W. Osler)	Visión nominalista (A. Garrod)	Visión ecológica (socio-poblacional)
Objeto de interés	El cuerpo como máquina	Individuo	El colectivo de individuos
Causas	Próximas o inmediatas	Remotas	Compartidas
Pensamiento	Tipológico-reduccionista	El individuo de una población	El individuo en la población
Individualidad	Miembro de una clase	Uno mismo (unicidad)	El individuo social
Foco	Genotipos/órganos	Fenotipos (modos de enfermar)	Modo de estar en la población
Tiempo	No histórico	Histórico	Histórico/evolutivo
Evolución	Irrelevante	Fundamento del individuo	Fundamento de la especie

Modificado de B. Childs
Genetic Medicine, A Logic of Disease, 1999

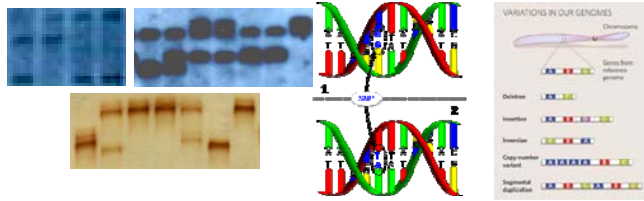
Pensamiento médico: CONSECUENCIAS

	Visión esencialista (W. Osler)	Visión nominalista (A. Garrod)	Visión ecológica (socio-poblacional)
Variación	Discreta	Continua	Compartida
Aprox. experimental	Analítica	Sintética	Holística
Relación con el ambiente	Genes vs experiencia vital	Genes junto con experiencia vital	Genes junto con experiencia social
Aplicación	Especialización	General, atención primaria	Multidisciplinar
Manejo	Terapéutico	Preventivo (concepto restringido)	Preventivo (concepto amplio)
Educación vs entrenamiento	Entrenamiento	Educación (antropológica)	Educación (sociológica)
Coherencia	Dispersante	Unificadora	Integradora

Modificado de B. Childs
Genetic Medicine, A Logic of Disease, 1999

La variación del genoma como sustrato de la medicina individualizada y la medicina evolutiva

La variación genética aparece por medio de la mutación y de la recombinación



La selección natural es el proceso responsable de la multiplicación de unas variantes y de la eliminación de otras, dependiendo de sus efectos adaptativos en los organismos

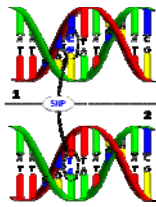


Proceso histórico

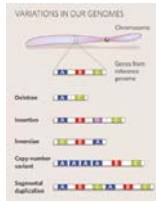


Fenotipos adaptativos

La evolución condiciona las causas remotas de la enfermedad derivadas de la historia biológica y cultural



SNPs,
Polimorfismos
de nucleótido
único



CNVs,
Variaciones
en número
de copias

SNP rate



CNV rate



Disease
trait (MIM#)

Human genome		CpG = 10 x
CMT1A(118220)	CAH(201910)	AIS(300068)
DGS(188400)	CTNS(219800)	CF(219700)
MDLS(247200)	DMD(310200)	MFS(154700)
SMS(182290)	HDR(146255)	NS1(163950)
WBS(194050)	PMD(312080)	NPS(161200)

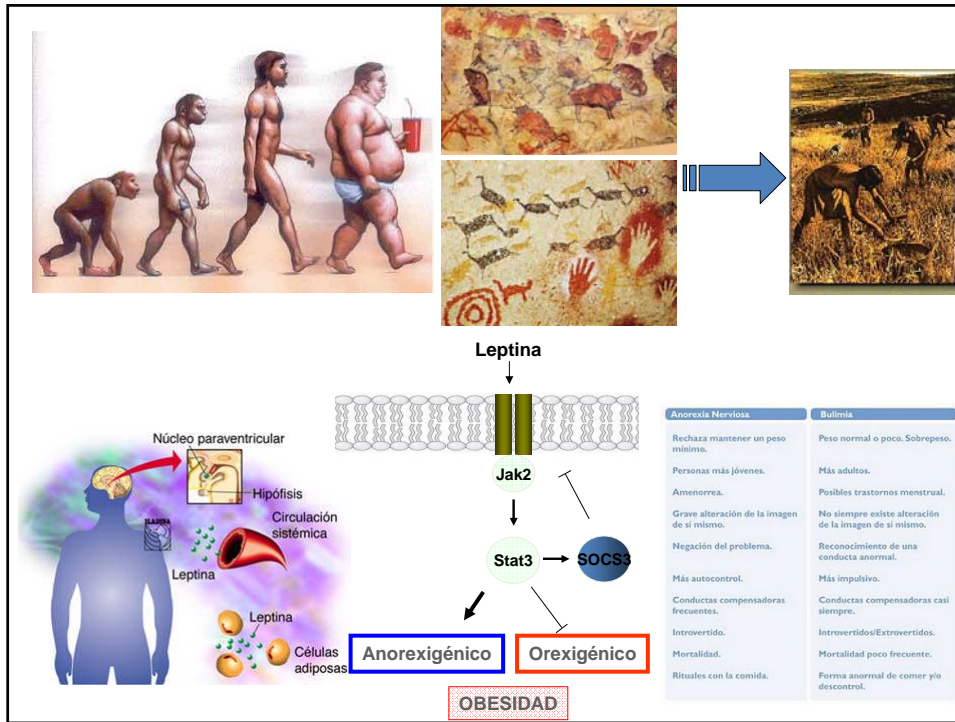
CMT1A, Charcot-Marie-Tooth disease type 1A
DGS, DiGeorge syndrome
MDLS, Miller-Dieker lissencephaly syndrome
SMS, Smith-Magenis syndrome
WBS, Williams-Beuren syndrome
CAH, congenital adrenal hyperplasia
CTNS, nephropathic cystinosis
DMD, Duchenne muscular dystrophy

HDR, hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal disease
PMD, Pelizaeus-Merzbacher disease
AIS, androgen insensitivity syndrome
CF, cystic fibrosis
MFS, Marfansyndrome
NS1, Noonan syndrome 1
NPS, Nail-Patella syndrome

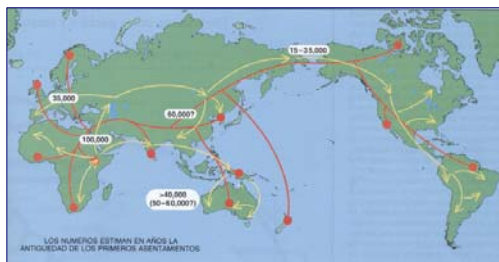


Zhang F, et al. 2009.

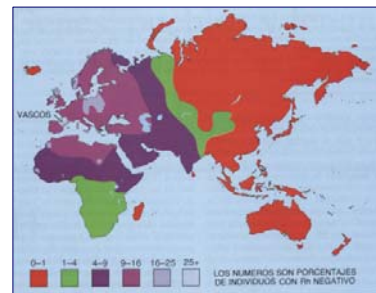
Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 10:451-81



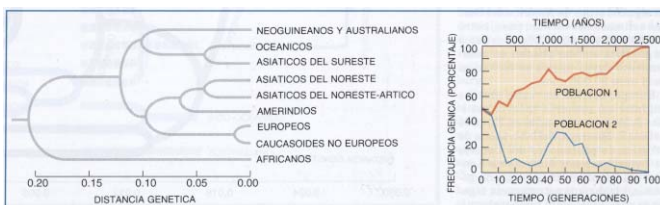
Genética y Paleontología



Mapa genético del factor Rh negativo



Diferencias genéticas entre grandes grupos poblacionales





ÇATAL HÜYÜK
Anatolia (actual Turquía)



Difusión de la agricultura

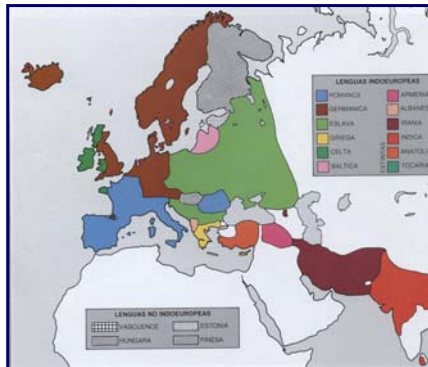


Secuencia de las transformaciones lingüísticas

Paralelismo?

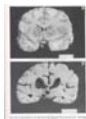
Kendrew C. En: El lenguaje humano, Temas 5, Investigación y Ciencia

Las lenguas INDOEUROPEAS



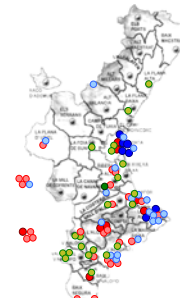
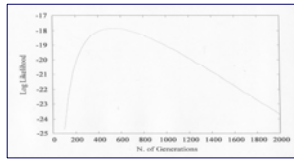
INGLES	GERMANICO ANTIGUO	LATIN	GRIEGO	SANSKRITO	JAPONES
ONE	AINS	UNUS	HEIS	EKAS	HITOTSU
TWO	TWAI	DUO	DUO	DVA	FUTATSU
THREE	THRLJA	TRES	TREIS	TRYAS	MITTSU
FOUR	FIDWOR	QUATTUOR	TETTARES	CATVARAS	YOTTSU
FIVE	FIMF	QUINQUE	PENTE	PANCA	ITSUTSU
SIX	SAHS	SEX	HEKS	SAT	MUTTSU
SEVEN	SIBUM	SEPTEM	HEPTA	SAPTA	NANATSU
EIGHT	AHTAU	OCTO	OKTO	ASTA	YATTSU
NINE	NIUM	NOVEM	ENNEA	NAVA	KOKONOTSU
TEN	TAHUM	DECEM	DEKA	DASA	TO

Kendrew C. En: El lenguaje humano, Temas 5, Investigación y Ciencia



No. de CAG

- 54
- 30
- 20
- 15



Enfermedad de Huntington

Expansión triplete CAG

500 generaciones
2.700 – 8.000 años a.C.

García-Planells et al. Hum Mutat 2005

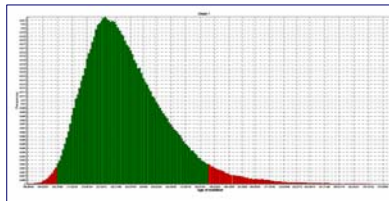
Neolítico

Síndrome de Usher 2A

c.2299delG

204 – 245 generaciones
(95% intervalo de confianza)

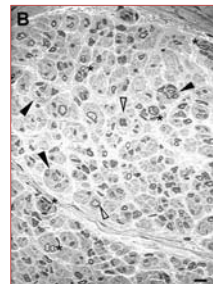
3.500 – 4.000 años a.C.



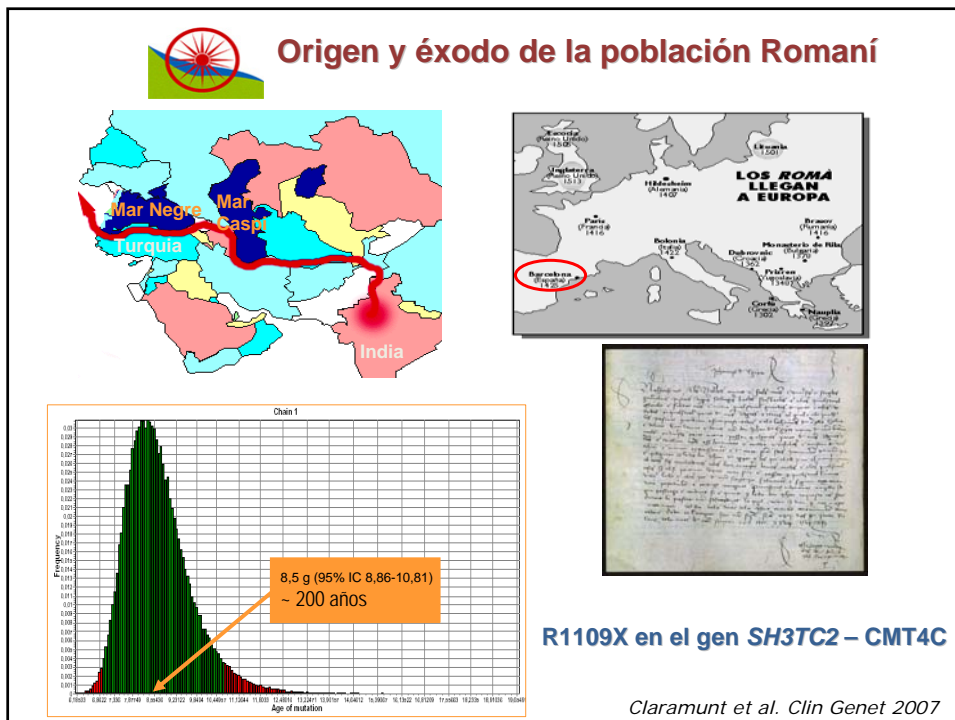
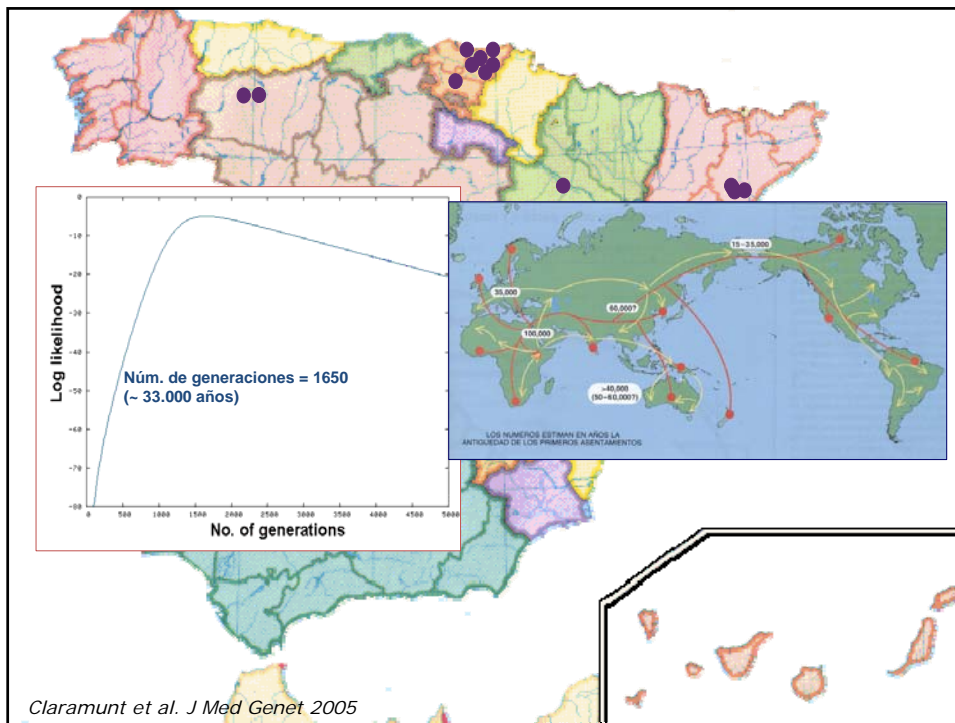
Aller et al. Eur J Hum Genet 2010

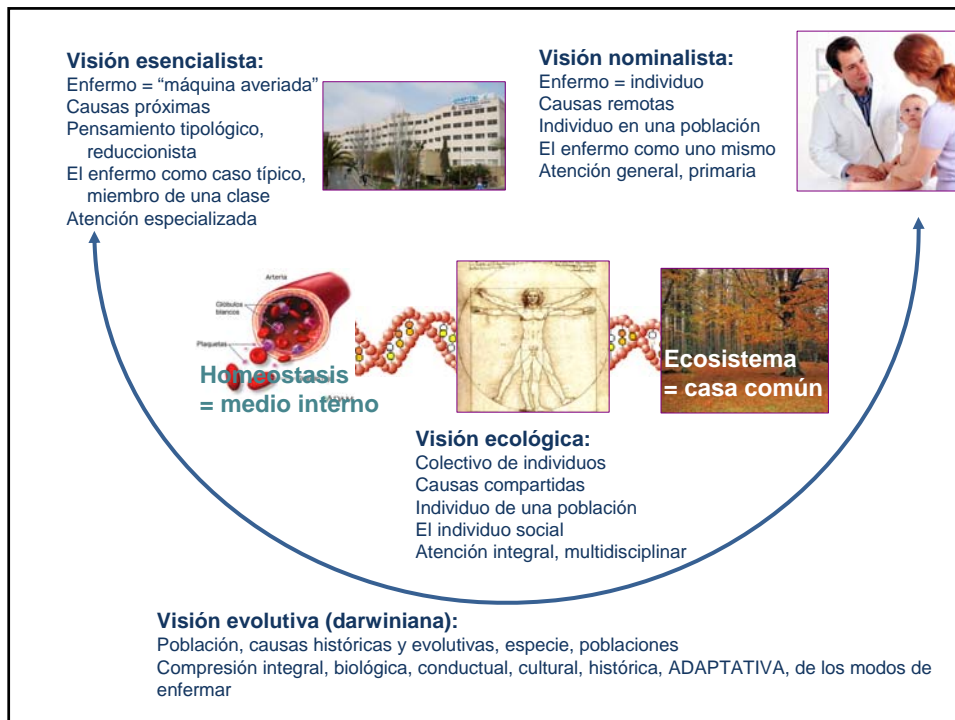
CMT4A

- Neuropatía periférica grave,
- Autosómica recesiva (casos más leves dominantes)
- Disfonía con parálisis de cuerdas vocales
- Mutaciones en el gen *GDAP1* en el cromosoma 8q21



Cuesta et al. Nature Genet 2002
Sevilla et al. Brain 2003





*MUCHAS GRACIAS
 POR VUESTRA ATENCIÓN*

