

Medicina Evolucionista

Aportaciones pluridisciplinares

**Alvaro Daschner
José-Luis Gómez Pérez
Maria-José Trujillo Tiebas
(Editores)**



MedEvo

Volumen II

Medicina Evolucionista

Aportaciones Pluridisciplinarias

Volumen II

Alvaro Daschner
José-Luis Gómez Pérez
Maria-José Trujillo Tiebas
(Editores)

Comité Editorial:
Ingrid Grueso



MedEvo

www.medicinayevolucion.com

1ª Edición: Febrero 2014,

Producción: Suministros Gráficos Sevimor, S.L.

D.L. M-17834-2014

ISBN: 978-84-617-0375-3

Índice

Autores y Comité Editorial 5

Prólogo..... 9

Conceptos básicos: Entendiendo la Evolución

Ingrid Grueso. Department of Anthropology, Evolutionary Anthropology Research Group, and Department of Archaeology, Durham University, UK 11

Metilación, impronta y el gen egoísta

Guiomar Pérez de Nanclares, Intza Garin & Elena Beristain Mendizabal. Laboratorio de (Epi) Genética Molecular. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. 23

Si inmunidad o tolerancia es la respuesta, ¿Cual era la pregunta? Reflexiones sobre reconocimiento inmunológico y evolución.

Silvia Sánchez-Ramón¹ & Daniela Butnaru². 1. Inmunóloga clínica en el Depto. de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Jefe de la Unidad de Inmunología Clínica, Hospital Ruber Internacional, Madrid. 2. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Gregorio Marañón . . . 35

¿Inmunovigilancia o inmuoedición del cáncer?

José R. Regueiro. Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid..... 51

Virus oncogénicos y Evolución

Catarina Reis Vieira. Stem Cells and Cancer Research Group. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) 59

La historia evolutiva de *Helicobacter pylori*

Marina Espínola Docio & Teresa Alarcón. Servicio de Microbiología, Instituto de Investigación Sanitaria- Hospital Universitario de La Princesa, Madrid..... 75

La parasitología en la antigüedad. Un paseo a través de los escritos

Carmen Cuéllar. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid 89

Los parásitos en los alimentos

Carmen Cuéllar. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid **105**

Alimentos fermentados: ¿Pueden igualmente conseguir los efectos postulados de los probióticos?

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia. Instituto de Investigación Sanitaria- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.. **119**

Pigmentación de la piel y evolución

Mónica Martínez García. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid. **133**

Caries y enfermedad periodontal: enfoque evolucionista

José Ignacio Zalba Elizari. Director del Centro Avanzado en Prevención, Pamplona **143**

Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista 153

Glosario 167

Índice Analítico. 185

Autores y Comité Editorial

Teresa Alarcón Cavero

Es Doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid, Especialista en Microbiología y Profesor Asociado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Ha trabajado durante más de 20 años en el tema de *Helicobacter pylori*, habiendo realizado la Tesis Doctoral en este tema y publicado numerosos artículos en revistas nacionales e internacionales.

Email: talarcon@helicobacterspain.com

Elena Beristain Mendizabal

Es Licenciada en Biología (Intensificación en Biología Celular y Molecular) por la Universidad de Málaga (2002) y Doctora en Ciencias por la Universidad del País Vasco (Premio extraordinario de doctorado, 2010). Su área de trabajo se desarrolla en el campo de la Genética Humana, concretamente en la genética y epigenética del cáncer hereditario y esporádico. Ha publicado 17 artículos en revistas indexadas y varios capítulos de libro.

Daniela Butnaru

Es Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid en 2009. Desde 2010 trabaja en el Hospital Universitario Gregorio Marañón como Médico Interno Residente en el programa de Inmunología Clínica. Durante su etapa de residente realiza investigación clínica sobre el papel de las células T reguladoras y la microbiota en el la patogénesis de la Diabetes tipo I. También investiga sobre Modelos Teóricos de la Respuesta Inmunológica como parte de su pasión por la Inmunología Conceptual. Complementa su formación investigadora en el Instituto de Diabetes, Universidad de Alberta, Edmonton, AB, Canada en 2013.

Carmen Cuéllar

Es Doctora en Farmacia y Catedrática de Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid. Imparte las materias de Inmunología y Parasitología del Grado en Farmacia y participa en los Másteres de Análisis Sanitarios, Ciencias Farmacéuticas, Investigación en Inmunología y Microbiología y Parasitología. Su actividad investigadora se centra principalmente en nematodos parásitos especialmente *Anisakis simplex*. E-mail: cuellarh@farm.ucm.es

Alvaro Daschner

Es Médico especialista en Alergología, alcanzando grado de Doctor en la Universidad de Freiburg (Alemania). Profesor en el Master de Investigación en Inmunología de la Universidad Complutense de Madrid. Coordinador de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista. Sus líneas de investigación y numerosas publicaciones en revistas científicas abarcan principalmente las enfermedades alérgicas relacionadas con el parásito *Anisakis simplex* y el estudio de diferentes fenotipos de urticaria crónica.

E-mail: medicinayevolucion@gmail.com

Marina Espínola Docio

Es Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Microbiología y Parasitología por el programa FIR en el Hospital Universitario de la Princesa. Ha participado en diversos congresos, cursos y seminarios a lo largo de su carrera. Actualmente se encuentra realizando su Tesis Doctoral en *Helicobacter pylori*.

Email: marina_ed@hotmail.com

Intza Garin

Es Licenciada en Biología y Bioquímica por la Universidad de Navarra en 2005 y 2006, respectivamente, y alcanzó el grado de Doctora en Ciencias por la Universidad del País Vasco en 2010. Actualmente trabaja en el Laboratorio de (Epi)Genética Molecular del Hospital Universitario de Araba desarrollando su actividad tanto en el ámbito diagnóstico como en investigación. Su área de investigación principal han sido las Enfermedades de Impronta y es autora y co-autora de 18 artículos internacionales y 2 capítulos de libro.

José-Luis Gómez Pérez

Es Biólogo y Antropólogo físico. Profesor en el Máster Interuniversitario de Antropología Física: Evolución y Biodiversidad Humanas, UCM-UAM-UAH. Coordinador de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista. Forma parte del equipo de investigación de la UAM, para el estudio de los yacimientos calcolíticos de la Comunidad de Madrid.

E-mail: jlgomez.antropo@gmail.com

Ingrid Grueso

Es Licenciada en Biología, con la especialidad de Zoología y Antropología Física. Obtuvo el Diploma de Estudios Avanzados en 2009, con un análisis en Antropología Dental. Ha colaborado en diversas investigaciones en el área de la Antropología Esquelética, participando de forma activa en algunos congresos y seminarios, así como en las actividades de Medicina Evolucionista. En la actualidad cursa sus estudios de doctorado en la Universidad de Durham, Reino Unido.

E-mail: ingridgrueso@gmail.com

Mónica Martínez García

Es Licenciada en Biología por la UCM (2006), Experto en Genética Clínica (2012) y Doctora en Ciencias por la UAM (2013). Su formación se ha centrado en el campo de la Genética Clínica en el estudio de malformaciones congénitas de distinta índole. Actualmente desarrolla su investigación en modelos animales de la visión y desarrollando la actualización del Albinochip para el diagnóstico sistemático y universal de personas con albinismo. Ha publicado en numerosas revistas científicas y ha realizado comunicaciones orales en diversos congresos científicos.

Guiomar Pérez de Nanclares Leal

Es Licenciada en Biología y en Bioquímica por la Universidad del País Vasco (1996) y Doctora en Ciencias por dicha Universidad (2002). Su área de trabajo se desarrolla en el campo de la Genética Humana tanto su aspecto diagnóstico como investigador. Sus líneas de investigación se centran en las

enfermedades raras, principalmente las causadas por pérdida de la impronta. Referente a nivel nacional e internacional para el estudio de pseudohipoparatiroidismo (PHP), pertenece al Consorcio Europeo para el estudio del PHP y al grupo Europeo de Enfermedades de Impronta. Ha publicado más de 10 capítulos de libro y 65 artículos en revistas indexadas.

José Ramón Regueiro González-Barros

Es Catedrático y Especialista en Inmunología. Desde 2012 es Presidente de la Sociedad Española de Inmunología y director del Dpto. de Microbiología I de la Universidad Complutense de Madrid, donde imparte asignaturas de grado y posgrado y escribe libros de Inmunología mientras investiga sobre la fisiopatología del linfocito T.

Catarina Reis Vieira

Es Doctora en Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid (2009) y licenciada en Microbiología y Genética por la Universidad de Lisboa (2003). Ha hecho la tesis doctoral en estrategias basadas en lipid rafts para inhibir la infección por el HIV-1 y un postdoc produciendo mutantes de alta fidelidad del HIV-1. Ahora se dedica a investigar la implicación de las stem cells en el cáncer de páncreas, diseñando y produciendo virus como herramientas de investigación.

E-mail: catarina_luisa@hotmail.com

Sivia Sánchez-Ramón

Es Inmunóloga clínica en el Depto. de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Jefe de la Unidad de Inmunología Clínica, Hospital Ruber Internacional, Madrid. Doctor en Inmunología por la Universidad Complutense de Madrid, Máster en Bioética y Derecho por la Universidad de Barcelona. Completó su formación en el Hospital Mount Sinai de NYC. Ha recibido varios premios nacionales por su investigación en neuroinmunología.

Maria-José Trujillo Tiebas

Es Licenciada en Biología por la UCM (1991), Máster en Antropología por la UCM (1993) y Doctora en Ciencias por la UAM (1998). Su área de trabajo se desarrolla en el campo de la Genética Humana aunando tanto el aspecto diagnóstico como el investigador de diversas patologías hereditarias y en particular de las enfermedades neuro-genéticas, displasias esqueléticas y malformaciones congénitas. Ha publicado en numerosas revistas científicas tanto nacionales como internacionales y ha participado como docente en numerosos cursos de formación. Actualmente es Coordinadora de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista.

E-mail: MJTrujillo@fjd.es

José Ignacio Zalba Elizari

Doctor en Odontología por la Universidad Eugenia M^a de Hostos. Especialista en odontología preventiva (UCM). Director del Centro Avanzado en Prevención. Desarrolla modelos de aplicación clínica en prevención y mínima intervención en el European Minimal Intervention Advisory Board. Ha publicado en numerosas revistas científicas nacionales e internacionales y participa como profesor invitado en diferentes universidades. www.capdental.net.

Prólogo

Con este segundo volumen de “Medicina Evolucionista: Aportaciones pluridisciplinarias” nos podemos ya sentir orgullosos de haber superado nuestros primeros cinco años organizando de forma regular un igual número de jornadas orientadas a una creciente audiencia, pero también un total de 17 seminarios en este ámbito. A nuestro saber se trata de la primera y aún única plataforma que trata temáticas de interés sanitario en el marco de la teoría de la evolución y con la siempre necesaria aportación de distintas disciplinas.

Seguimos observando que este campo suscita más interés en las especialidades procedentes de ámbitos de la biología que de la propia medicina, hecho éste atribuible a que las nociones de evolución están más interiorizadas en los primeros. Siendo, sin embargo, la divulgación de ideas uno de nuestros objetivos prioritarios.

Existen algunos centros, en países anglo-sajones y centro-europeos, donde la Medicina Evolucionista se aborda desde un ámbito universitario; implicando igualmente, y como no puede ser de otra forma, a profesionales de distintas disciplinas. Nosotros somos igualmente conscientes de la dificultad de abordar, investigar y difundir los conocimientos, precisamente por la necesidad de cada profesional de adentrarse en terrenos para los que no está preparado. En general, el biólogo cuando habla de medicina y salud o enfermedad está carente de la visión del médico a pie de cama, mientras que el médico que intenta interpretar aspectos de enfermedad y salud desde el punto de vista evolutivo se ve inhibido por no haber interiorizado la teoría de la evolución, sus distintas vertientes o los aspectos genéticos, de necesario conocimiento.

Pero nos hemos atrevido, y pensamos que hemos acertado, con una sistemática consistente en que además de ofrecer divulgación en las cinco jornadas, también conocimientos sobre investigación en los seminarios, en los cuales siempre hemos intentado implicar a las disciplinas y especialidades necesarias para abordar cada temática tratada.

Con satisfacción estamos observando como algunos de los temas tratados y en los que estamos profundizando, están teniendo una gran actualidad en campos rápidamente emergentes de la ciencia biomédica, como es el caso del conocimiento en la microbiota, o de la hipótesis de la higiene y su aplicación o la genética y epigenética. Estos campos están ayudando a comprender algunas de las enfermedades de la civilización o inflamatorias crónicas. También conocemos, sin embargo, una de las críticas que se hace al enfoque de la Medicina Evolucionista y es que a corto plazo parece no ofrecer respuestas definitivas para el médico a pie de cama. Pero estamos convencidos que un enfoque evolutivo de la medicina sí ayudará al menos a medio plazo a diseñar mejor nuevos estudios clínicos o a interpretar sus resultados.

Tenemos la suerte que el enfoque que intentamos introducir suscita tanto interés que hemos podido contar con excelentes ponentes y profesores, que nos han ayudado a

compartir esta aventura de forma altruista. Pero nos sentimos igualmente afortunados de tener una audiencia más que satisfactoria, que no solo nos ofrece el necesario feedback positivo para seguir, sino que al mismo tiempo nos va orientando, mediante los comentarios aportados en los debates, hacia las líneas futuras de nuestra actividad.

Uno de los requerimientos frecuentemente expresados es la escasa existencia de material escrito en el ámbito de la Medicina Evolucionista (en especial en lengua castellana). Para paliar esta carencia podemos ya ofrecer este segundo volumen, observando además la buena acogida de nuestro primer volumen, no solo en España sino también en países latinoamericanos.

De nuevo debemos también agradecer a cada uno de los autores de este volumen su aportación desinteresada que sin duda servirá mediante esta nueva publicación para seguir difundiendo la Medicina Evolucionista a un amplio público interesado.

Álvaro Daschner
José-Luis Gómez Pérez
Maria-José Trujillo Tiebas
Ingrid Grueso

Conceptos básicos: Entendiendo la Evolución

Ingrid Grueso

En el Volumen I de “Medicina Evolucionista: Aportes Pluridisciplinarios”, encontramos el término “Selección Natural” en 16 ocasiones, sin tener en cuenta el glosario. No es de extrañar que esto ocurra, tratándose de una monografía sobre Medicina EVOLUCIONISTA. No obstante, en cuantiosas ocasiones durante los Seminarios y las Jornadas de Medicina Evolucionista, se ha observado la utilización equívoca por parte de los asistentes de términos relacionados con la evolución biológica, como por ejemplo “Selección Natural”.

Existe una cierta confusión generalizada sobre lo que es la Evolución, que afecta incluso a muchos académicos y personas con una amplia formación superior, a veces incluso científica. Por ejemplo, en el colectivo de los médicos, componente esencial e imprescindible en los encuentros de Medicina Evolucionista, muchos no han recibido la intensísima instrucción en cuestiones de evolución de la que hemos gozado los biólogos. Este factor, junto a la mala interpretación generalizada de muchos de los aspectos de la evolución, hace que, en algunas ocasiones, exista el riesgo de llegar a conclusiones poco acertadas o de justificar procesos de forma inexacta. No se puede culpar a nadie por ello, pues es el resultado de muchos años de colegio e instituto, de tertulias familiares, de radio y televisión... Hay ciertos errores tan infiltrados en nuestra sociedad, que resulta casi inevitable caer en ellos, por mucha formación que uno tenga. Sin embargo, es labor de todos tratar de corregir estos fallos, pues si no se entienden los conceptos básicos relacionados con la Evolución, difícilmente se podrá dilucidar el componente evolutivo que, idealmente, habría de tenerse en cuenta en la práctica de la medicina.

Es imposible explicar la Teoría de la Evolución, y mucho más resolver todas las dudas a su respecto, en un capítulo de una monografía. Pero podemos intentar mostrar unos conceptos básicos para evitar que cometamos ciertos errores en el futuro.

Al que posea limitados conocimientos sobre evolución, tal vez este capítulo le resulte ilustrativo y le ayude a entender ciertos conceptos que emergerán a lo largo de la monografía. Al que esté excelentemente preparado en materia de evolución, tal vez le interese continuar la lectura y, quién sabe, quizás corregir a la autora, o sencillamente revisar aquello que ya sabe con ese lápiz rojo mental que sólo aparece si uno aplica la crítica.

Evolución o evolución

Cuando hablamos sobre Evolución es necesario diferenciar los conceptos “evolución” y “evolución biológica”, pues a todos nos ha ocurrido que en alguna conversación sobre evolución (la biológica), alguien comenta, o da a entender, la tan extendida idea de que el cambio que se produce en los seres al evolucionar es para mejorar la especie. Es verdad que en cierto sentido, la palabra “evolución” es la acción de “evolucionar”, que puede utilizarse como sinónimo de “desarrollarse” en ciertas ocasiones, lo que puede significar “incrementar”. Pero hablar de evolución biológica y tener en mente un cambio que mejora las especies, es incorrecto, anticuado, y tremendamente antropocéntrico.

Por lo tanto, la evolución biológica es un proceso de transformación, y para nada importa si dicha transformación es *a mejor* o *a peor*. Es más, *a mejor* o *a peor* son términos que no existen en la naturaleza, todo depende del momento y de las circunstancias, es decir, sólo podemos calificar un rasgo como “bueno” o “malo” según lo ventajoso que resulte poseerlo en unas condiciones determinadas.

La ¿Teoría? de la Evolución

En el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la búsqueda de la palabra “teoría” produce el siguiente resultado:

(Del griego θεωρία).

1. Conocimiento especulativo considerado con independencia de toda aplicación.
2. Serie de las leyes que sirven para relacionar determinado orden de fenómenos.
3. Hipótesis cuyas consecuencias se aplican a toda una ciencia o a parte muy importante de ella.
4. Entre los antiguos griegos, procesión religiosa.

Eliminando la cuarta acepción, desconocida para el común de los mortales, nos quedan tres significados, de entre los cuales dos se refieren a un conocimiento hipotético o especulativo. A pesar de que la segunda acepción se refiere a un concepto no quimérico, en nuestro vocabulario el significado más aceptado de la palabra “teoría” siempre está relacionado con lo hipotético, lo que no está demostrado, lo que “no se sabe a ciencia cierta”.

Tal vez sea por esta razón por la que, cada vez que debatimos (apasionadamente, porque no se puede hacer de otro modo) de evolución, y alguien dice “es sólo una

teoría”, nos desinflamos. Y de repente todo se vuelve confuso en materia evolutiva, y llega un momento en el que *“vale todo, porque como es una teoría”*. Pero argumentos como ése no pueden hacer que nos demos por vencidos en estos debates. La Teoría Electromagnética es eso, una teoría. Muchos somos incapaces de comprenderla, pese a haberlo intentado, y a algunos nos parece incluso casi magia. Pero aquí estoy, escribiendo este capítulo en mi ordenador, que recibe alimentación eléctrica por un cable y está conectado a internet por una red inalámbrica emitida desde un edificio distinto al que me hallo. La Teoría Electromagnética es una teoría, pero funciona. La Teoría de la Evolución, también.

Es posible que estas reservas en la defensa de la evolución vengan incluso del propio Darwin, cuyas creencias y educación religiosas, junto con el evidente rechazo de sus ideas por parte de sus amigos, de la sociedad en la que vivía, e incluso de muchos académicos contemporáneos, le llevaron a señalar abiertamente ciertas dudas en su Teoría de la Evolución por medio de la Selección Natural. Unas dudas que, aunque sorprenden cuando el lector moderno se aproxima a su obra, resultan más que razonables, teniendo en cuenta que habría de pasar casi un siglo antes de que se avanzara en el conocimiento de los mecanismos de la herencia de los caracteres y en la molécula responsable de ello, el ADN.

No obstante hoy, más de 150 años después, con la combinación de conocimientos que poseemos en genética, filogenia, paleontología... tal vez podamos seguir discutiendo (incluso puede que durante mucho tiempo) los mecanismos evolutivos, o el peso de los mismos en la evolución. Pero la Evolución en sí misma, permítase mi dogmatismo, es un hecho.

La(s) Teoría(s) de la Evolución

Tendemos a pensar que “todo” empezó con Darwin. Es un cliché inevitable debido a la poca atención que prestaron nuestros profesores en el colegio, o tal vez fueran quienes diseñaron los planes de estudio, a la importancia de enseñar, entender y hacer entender la evolución biológica. A todos nos contaron aquello de las jirafas, y de cómo Lamarck era un pobre hombre que pensó que podían alargar su cuello a voluntad y después transmitírselo a su progenie. Y luego vino Darwin, que era un iluminado de la vida, y llegó de forma casi mágica a la idea de la Selección Natural, mediante la observación de un puñado de pinzones en las Galápagos. Y ya está, una veintena de años de burlas de sus conciudadanos, y después toda la comunidad científica convencida de que la evolución es un hecho.

El problema es que muy poco, o nada, de lo anterior corresponde con la realidad. Ni todo esto empezó con Darwin, ni Lamarck era un pobre hombre, ni la idea de la Selección Natural llegó de la nada. Como ya nos explicara José Luis Gómez Pérez en su capítulo de la anterior monografía “El pensamiento evolucionista pre-darwiniano a través de la Historia”, muchos autores antes de Darwin hablaron sobre la evolución

de los seres vivos, sobre su mutabilidad. Entre ellos, sin ir más lejos, estuvo Erasmus Darwin, abuelo paterno de Charles Darwin, médico y filósofo natural, que en su libro “Zoonomía o las Leyes de la Vida Orgánica” expuso sus ideas evolucionistas, similares a las de Lamarck. Si Darwin no hubiera leído, y admirado, la obra del geólogo Charles Lyell, es posible que no hubiera llegado a las conclusiones a las que llegó. O tal vez Wallace le hubiera tomado la delantera de tal forma que ahora todo el mundo conocería su nombre, como todos conocemos a Darwin. Quizás si Jean Baptiste Pierre Antoine de Monet, genuino nombre de Lamarck, no hubiera editado su obra “Herencia de los caracteres adquiridos”, la primera edición de “El Origen de las Especies...” no se habría agotado en su primer día a la venta.

Darwin fue un científico tremendamente inteligente y observador, que nació y creció en el sitio adecuado en el momento adecuado. Él no “descubrió”, ni formuló, la Teoría de la Evolución, pues muchos antes que él ya se habían dado cuenta de que las especies cambiaban. Lo que él hizo fue enunciar, aportando una extensa colección de pruebas, el mecanismo evolutivo conocido como Selección Natural, que revelaba, por primera vez, la veracidad de la evolución biológica. Eso sí, afinó mucho en el enunciado de su teoría, muchísimo, si tenemos en cuenta que cuando describió la Selección Natural faltaban diez años para que se aislara por primera vez la molécula de ADN, casi cincuenta años para que se redescubrieran las Leyes de Mendel y se hallara el primer fósil de *Proconsul*, y aproximadamente cien para que se propusiera el modelo de la doble hélice y para que la familia Leakey pusiera “patas arriba” el registro fósil de los hominoideos. Pero otros antes que él habían hablado sobre evolución, e influyeron en sus ideas y en su forma de observar la naturaleza.

Asimismo, Darwin cambió la forma en la que veíamos el mundo, y desde entonces se han aportado muchísimas novedades en el panorama de la evolución. Todas esas ideas nuevas han ido ampliando la Teoría de la Evolución, proporcionando nuevos y desconocidos mecanismos y completando lo que Darwin, y muchos antes que él, lograron desarrollar. El conocimiento de la genética, la paleontología, la filogenia, e incluso la biología molecular, han permitido ampliar nuestra comprensión de la evolución biológica. El problema viene cuando algunas de esas ideas son contradictorias, o cuando algunos académicos se niegan a aceptar las ideas de otros. Al final ese debate académico se traslada al público general, y se transmite una especie de incertidumbre con respecto a la Teoría de la Evolución, o Teorías, que nos confunde a todos.

Estando todos de acuerdo en que la evolución biológica es un hecho, existen (principalmente, y con ánimo de simplificar la lectura) dos vertientes de pensamiento. Una, la de los neodarwinistas (neodarwinismo o Teoría Sintética, donde también podemos meter el Gradualismo filogenético), que defienden la evolución como un continuo de pequeñas variaciones producidas a una tasa más o menos constante, que hacen que las especies vayan cambiando a lo largo del tiempo de forma permanente. Ellos sostienen que el mecanismo evolutivo con mayor valor para la evolución es la Selección Natural, y restan importancia al resto de mecanismos. *A priori* uno puede pensar que los neodarwinistas han acertado, especialmente porque la evolución que nos inculcaron en nuestra educación seguía una línea neodarwinista clara. No obstante, al mirar

nuestro registro fósil, tan bien estudiado y desarrollado gracias al trabajo y al esfuerzo de los paleontólogos, uno se percata de dos cosas: la primera es que hay demasiados huecos en blanco, y la segunda es que en ocasiones nos falta tiempo geológico para que una sucesión de cambios, a veces imperceptibles, hayan conseguido que unas especies generen otras, y otras, y otras...

La otra rama de pensamiento es la del Equilibrio Puntuado, y sus defensores, que se oponen al neodarwinismo puro, sostienen que en la evolución de las especies se intercalan largos periodos de pequeños cambios con periodos breves de cambios muy rápidos. Esto explicaría por qué el registro fósil es tan incompleto (es decir, hay tantos huecos en blanco), a pesar del minucioso trabajo de los paleontólogos. Aunque al principio esta forma de interpretar la evolución biológica contó con numerosos detractores, el descubrimiento de los genes *Hox* (genes que “modifican” otros genes), supuso el contrapeso que le dio la vuelta a la balanza. Con esta teoría se le quita importancia a la Selección Natural, para dársela a otros mecanismos evolutivos que, si bien son mucho menos conocidos, podrían tener más peso en el desarrollo de la evolución biológica.

¿Y con cuál nos quedamos? Pues probablemente con las dos. Con 1.360.000 especies vivas en el reino *animalia* (bicho arriba bicho abajo) y 300.000 en el *plantae*, sin contar *fungi* y *protista*, y mucho menos bacterias y demás “existencias”, misteriosas en mayor o menor medida, resulta difícil pensar que todas ellas han evolucionado siguiendo las mismas pautas. En mi opinión, es más razonable pensar que la Selección Natural es un mecanismo evolutivo más, y que aferrarse a él despreciando otras posibilidades, es hacerle un flaco homenaje a Darwin. Pero eso es tan sólo mi opinión, lo importante es que al menos sepamos que existen varias ideas que aportan diversas perspectivas, pues es imprescindible tenerlo en cuenta a la hora de abordar multitud de hipótesis evolutivas, ya estén relacionadas con el asma o con la *Danaus plexippus* (que para los amigos es la mariposa monarca).

Mecanismos Evolutivos

Mecanismos evolutivos (que aunque ya los hemos mencionado en varias ocasiones no hemos llegado a precisarlos) son aquellos “motores” que impulsan o hacen posible el curso de la evolución. Definir cuáles son, o cuáles aportan “más” al transcurso evolutivo, no es una tarea sencilla. Dependiendo de los autores, el año de edición, o el país en el que se haya editado el libro que estemos consultando, observaremos cómo aparecen unos u otros mecanismos diferentes, o los mismos con diferentes nombres. E incluso cuando los mecanismos descritos sean iguales, unos autores les otorgarán mayor o menor importancia que otros, pues, como ya hemos visto, dependerá de si el autor que estamos consultando es afín al Neodarwinismo o al Equilibrio Puntuado. Así, a veces, el mismo mecanismo evolutivo que para un autor es prácticamente insustancial, para otro será fundamental.

En general, simplificando una barbaridad y de forma tal vez poco correcta, pero clara, podemos decir que existen tres tipos de mecanismos evolutivos: los *de creación*, los *de destrucción*, y los *de movimiento*. Lo que se crea, se destruye o se mueve no son individuos, sino sus genes. Es decir, cuando digo que un mecanismo es *de destrucción* no me refiero a que los individuos sean destruidos o fulminados, sino más bien a que los genes que portan los mismos van desapareciendo del patrimonio genético.

Dentro de los mecanismos evolutivos *de creación* encontramos la mutación. Gracias a ella incorporamos nuevos alelos a nuestro genotipo, que originan, o no, nuevas características en nuestros fenotipos. Es decir, aparecen nuevos polimorfismos. Si nunca se hubiera dado una mutación, probablemente todos seríamos iguales, o muy parecidos, y en lugar de tener pies, manos, cabeza, sistema circulatorio, y *smartphones*; y la posibilidad de pasar la tarde en el cine y la mañana en el trabajo, seríamos celullillas realizando sus funciones vitales, sin mucha más emoción que añadir a su vida. En el ámbito de la Genética Clínica los términos mutación y polimorfismo tienen connotaciones diferentes, puesto que “mutación” tiene una implicación patológica, mientras que “polimorfismo” no supone una repercusión fenotípica patológica. No obstante, en el resto del contexto académico, mutación y polimorfismo son sinónimos (aunque también hay quien dice que si una mutación no está presente en al menos el 1% de la población, no se la puede llamar polimorfismo). Personalmente, prefiero utilizar mutación y polimorfismo como sinónimos, pues adjudicarles matices positivos o negativos me parece peligroso, por la relatividad que entraña (para un médico una mutación tiene un sentido negativo, pero para un lector de cómics tiene un sentido absolutamente positivo, luego si un médico hablara con un lector de cómics sobre mutaciones, podrían tener dificultades para entenderse). También es cierto que los periodistas, tal vez por su contacto más estrecho con la medicina que con la biología, nos tienen acostumbrados a temer a las mutaciones, a pensar lo peor de ellas. Y es cierto que algunas son realmente aberrantes. Pero la mayor parte son silenciosas, es decir, no aportan ventajas ni inconvenientes al organismo que las porta (o no las aportan de momento), y algunas son muy beneficiosas. Está muy bien pensar que la Selección Natural nos ha traído hasta lo que somos, pero... ¿acaso habría algo que seleccionar si no hubiera variación?

Entre los mecanismos *de destrucción* hay unos cuantos términos que conocemos. El más conocido, y sobrevalorado por algunos, es la Selección Natural. Muchísima gente tiende a pensar que es el único mecanismo evolutivo, lo que resulta irónico, dado que su función es la de “eliminación”. Al ser el mecanismo del que más se habla, las confusiones se acumulan a su alrededor. Por ejemplo, en multitud de ocasiones oímos aquello de que la Selección Natural supone la “Supervivencia del más fuerte”. Pensar que lo que hace la Selección Natural es seleccionar a los individuos más potentes es como creernos que fuimos engendrados con el espermatozoide más fuerte y rápido. Lamentablemente, las paredes de los óvulos son muy gruesas y están muy bien protegidas, por lo que el espermatozoide que fecundó el óvulo de nuestra madre no fue el fuerte y rápido que llegó primero, pues ése murió tratando de abrir una brecha en la pared del óvulo...seguramente fuera el cuarto o quinto, que, aprovechándose del trabajo de los demás, fenecidos por la causa, llegó al óvulo y penetró en su interior

sin problemas. Así pues, no fuimos engendrados con el espermatozoide más rápido y fuerte, sino con el rezagado y vago que se aprovechó del esfuerzo ajeno. De la misma forma, la Selección Natural no “selecciona” al más fuerte. A quien sí selecciona es al individuo (o grupo de individuos) que en un ambiente determinado presenta unas características que facilitan no sólo su supervivencia sino también su reproducción. Estas características podrían ser absolutamente inútiles si el ambiente no fuera ése, luego no se trata de ser el más fuerte, sino el que posee características que le aportan ventajas frente a los demás en unas condiciones dadas. Y por supuesto, hay que tener claro que, lo que hoy nos permite sobrevivir, mañana nos puede causar trabas para ello.

Existe otro error común con respecto a la Selección Natural, uno que he escuchado en más de una ocasión en ambientes académicos, y que se manifiesta mediante la expresión “¿Y ese carácter por qué existe si no nos beneficia?”, con la variante “¿Y por qué no se ha eliminado tal carácter que es perjudicial?”. Bien, pues esos caracteres que no representan una ventaja o incluso que son perjudiciales, como por ejemplo desarrollar una enfermedad dada, no han sido eliminados por la Selección Natural principalmente porque no afectan a la reproducción. Lo explicaré con un ejemplo un poco lúgubre pero bastante ilustrativo. Resulta que existe un tipo de “galardón”, uno muy macabro pero que está muy de moda en el mundo anglosajón, llamado “Premio Darwin”. Este más que cuestionable “homenaje” se otorga a todas aquellas personas que han conseguido “mejorar” el acervo genético de la humanidad al eliminar “voluntariamente” su estupidez de él, bien mediante su fallecimiento bien mediante su esterilización. De esta forma, agraciados de este premio se encendieron un cigarrillo tras haberse empapado la ropa con gasolina, decidieron soldar un depósito de gas en uso, o saltaron de un avión para grabar el salto de unos paracaidistas, sin utilizar paracaídas. No son premios como tal, nadie se presenta en el domicilio del condecorado con un cheque, y su edición está más dirigida a llamar la atención sobre la ilimitada estulticia humana que a recompensar o alabar las acciones originadas por ésta (no tienen nada que ver con la eugenesia, es más cierto tipo de mofa de gusto discutible). Lo interesante del ejemplo es que para poder ser agraciado con un Premio Darwin es imprescindible que uno no se haya reproducido antes, pues en caso de haberlo hecho, su muerte no habría siquiera servido para sacar sus imprudentes genes del acervo. Por lo tanto, de la misma forma que uno no puede recibir un Premio Darwin si ya se ha reproducido, tampoco una enfermedad puede eliminarse del patrimonio genético si se desarrolla tras la reproducción, o si no afecta a la misma. Así, características que no aportan ninguna ventaja al individuo, o que pueden ser claramente perjudiciales para el mismo, como son la gran mayoría de las enfermedades hereditarias, no se verán afectadas por la Selección Natural si el individuo es capaz de reproducirse. ¿Y si el individuo se muere diez minutos después de reproducirse? Pues *a priori* tampoco pasaría nada, siempre y cuando la progenie pudiera salir adelante, bien porque la especie dada no requiera de cuidados parentales, bien porque el progenitor sobreviviente o el grupo al que pertenecen, en el caso de las especies sociales, se haga cargo de dichos cuidados.

Dentro de la Selección Natural se pueden diferenciar, además, la Selección Sexual y la Selección de Grupo. Aunque muchos autores las separan de la Selección Natural, mi

opinión es que es más sencillo entenderlas si las tomamos como parte de la misma. Como cláusulas, por así decirlo. La Selección Sexual se refiere a la selección preferente (recordemos que esto significa la eliminación gradual de los genes de los demás del acervo génico) de individuos que poseen ciertas características físicas que facilitan su reproducción, generalmente por resultarles más “atractivos” al sexo opuesto. El ejemplo más evidente y utilizado es el de las Aves del Paraíso, con esas colas tan sorprendentemente grandes y llamativas que presentan los machos, y que sin duda tienen como objeto llamar la atención de las hembras. El desarrollo de la cola de las Aves del Paraíso guarda equilibrio entre lo que la hembra de la especie busca y la posibilidad del macho de huir ante la amenaza de un depredador. Si no existiera la Selección Sexual, no cabría pensar que un individuo pudiera tener una parte del cuerpo que le expusiera a la amenaza directa de convertirse en la comida de otro, así pues, nuestra forma de explicar que esto ocurra es porque realmente ese individuo tiene más posibilidades de reproducirse si presenta una cola llamativa y grande. Tener la cola pequeña y discreta, permitiría al individuo sobrevivir con mayor facilidad, pero al no ser escogido por las hembras, no podría reproducirse, con lo que el carácter desaparecería.

La Selección de Grupo es más compleja, pero vendría a ser una Selección Natural que afectara al grupo completo, en el caso, claro, de animales sociales. Es decir, todo el grupo desarrollaría un carácter, frente a otros grupos que no lo harían, y que le conferirían, como grupo, una ventaja adaptativa. Es más complejo de entender porque a veces roza el determinismo biológico, es decir, atribuimos a la biología un carácter que en realidad es social, es aprendido o adquirido, con lo que no tendría mucho que ver con la evolución biológica. Por supuesto los caracteres aprendidos o adquiridos pueden resultar ventajosos para la supervivencia de los individuos y de los grupos, pero eso no los convierte en parte de la evolución biológica como tal.

Otro mecanismo evolutivo *de destrucción*, a menudo olvidado pero tan importante como puede serlo la Selección Natural, sería la Deriva Génica. Se trata de un proceso estocástico, es decir, se produce totalmente al azar, que reduce el número de alelos de las poblaciones, variando las frecuencias alélicas, y a veces causando la desaparición de ciertos alelos, y con ellos, ciertos caracteres (o no, recordemos que la genética no es tan sencilla como nos contaron...). Lo importante acerca de la Deriva Génica es que se produce, como ya he dicho antes, completamente al azar, lo que en cierto modo podría ser el contrapunto a la Selección Natural, de forma que se crea cierto balance. Si la Selección Natural tendía a la eliminación de caracteres que presentaran menor ventaja adaptativa mediante la selección de caracteres que facilitarían la supervivencia y reproducción de los individuos que los portaran, la Deriva Génica “elimina” sin tener en cuenta lo adaptados a su entorno que estén los individuos. Volvamos al ejemplo de los Premios Darwin, y pensemos en una persona que no pudiera ser jamás galardonada de esta forma porque fuera sensata y juiciosa, y jamás se pusiera a sí misma en peligro. Pensaríamos que esta persona bien podría reproducirse y transmitir sus sensatos genes a su prole...pero para eso, uno no sólo debe procurar no matarse, también tiene que ser capaz de reproducirse. Podemos estar muy capacitados para sobrevivir y reproducirnos, podemos incluso tener características que nos hagan especialmente atractivos para el sexo contrario, y aún así, no ser capaces de procrear

por cualquier capricho del azar. Podemos tener los “mejores” genes del mundo, pero sin pareja de baile no se baila.

Dos procesos muy relacionados con la Deriva Génica, pues cuando se dan son causantes de la misma, son el Cuello de Botella y el Efecto Fundador. El Cuello de Botella es un fenómeno que tiene lugar cuando la población se reduce de forma drástica. Imaginemos una pequeña isla con un volcán, en cuya ladera habita una población de mil personas, y en un momento dado el volcán entra en erupción, ocasionando que de las mil personas sobrevivan doscientas y perezcan ochocientas. Lógicamente, una gran cantidad de variación de caracteres de esa población habrán desaparecido, pues la población se ha reducido de manera dramática. No obstante, el volcán no ha seleccionado quién sobrevivía y quién expiraba en función de sus características, sino que las personas que han sobrevivido lo han hecho de forma totalmente azarosa. Así, el Cuello de Botella habría dado lugar a la Deriva Génica. El Efecto Fundador actuaría de forma muy parecida al Cuello de Botella, pero de manera más “optimista”. Pongamos que en una isla de las Galápagos existe una especie determinada de pinzones, y en un momento dado parte de esta población se traslada a una isla diferente. Al no trasladarse toda la población, sino una parte cualquiera de la misma, la nueva población no constituiría una muestra representativa de la de origen, luego el número de alelos se ve reducido, es decir, se han perdido ciertos caracteres en la nueva población por el simple hecho de que los individuos que los poseían no se trasladaron.

Intencionadamente he utilizado dos ejemplos relacionados con habitantes isleños, con lo que en este momento cualquier lector poco familiarizado con la Deriva Génica pensaría que éste es un mecanismo relegado a las islas y poblaciones mínimas. No ha sido inocente la utilización de estos ejemplos, pues la Deriva Génica ha sido arrinconada durante mucho tiempo a pequeñas poblaciones, quitándole importancia en el proceso evolutivo. Esto ha sido en gran parte a consecuencia del empeño férreo de los neodarwinistas por quitarle importancia a todo mecanismo evolutivo que no fuera la Selección Natural. No obstante, algunos Cuellos de Botella han tenido un gran impacto en nuestro patrimonio genético, como podría haber ocurrido con la erupción del volcán Toba hace 75.000 años, reduciendo la población humana a sólo unos miles, o como sin duda ocurrió durante la Edad Media, cuando la peste negra redujo un tercio la población mundial. Asimismo, el Efecto Fundador ha tenido impacto en poblaciones humanas típicamente endogámicas, como los Amish de Pensilvania o los Mlabri de Tailandia. Empero, aunque es cierto que el Cuello de Botella y el Efecto Fundador afectan principalmente a pequeñas poblaciones, la Deriva Génica actúa también por sí misma sobre todos los grupos, independientemente de su tamaño y condición.

Por último, pero no menos importante, quedarían los mecanismos (o más bien el mecanismo) *de movimiento*. Se llama Flujo Genético, y no es más que el movimiento de individuos, y con ellos sus genes, desde una población a otra, es decir, lo que viene a conocerse comúnmente como migración. Funciona a la vez como mecanismo *de creación* y como mecanismo *de destrucción*, así que en lugar de llamarlo mecanismo *de movimiento* bien podríamos llamarlo mecanismo *mixto*. La población que recibe a los individuos (y a sus genes), se favorece de la llegada de nuevos caracteres, con

sus alelos correspondientes, que podrían no existir previamente en esa población, con lo cual se produce un efecto similar al que causaría la creación de nuevos alelos mediante la mutación, es decir, se enriquece el acervo genético. La población que pierde a esos individuos se ve perjudicada por la pérdida de los alelos portados por los mismos, con lo cual se produciría un efecto parecido al que causa la Deriva Génica, o lo que es lo mismo, el patrimonio genético se empobrece.

Los extremos no son buenos

Ya me lo decía mi madre, que los extremos no son buenos y se tocan...bueno, creo que también lo decía Aristóteles, pero a mí la que me caló fue mi madre. Así pues, para finalizar este capítulo, no me resisto a dedicar unas pinceladas a la importancia de no caer en el Determinismo Biológico, que es tan malo, si no peor, como caer en el Determinismo Social.

El Determinismo Biológico se basa en un truco, muy sencillo pero terriblemente efectivo, que consiste en confundir lo que es una homología con lo que es una analogía. Los caracteres son homólogos cuando tienen un origen evolutivo común, pudiendo realizar o no la misma función según su evolución posterior. Por ejemplo, la aleta de un delfín y el ala de un murciélago son órganos homólogos, pese a que realicen funciones ligeramente diferentes (al fin y al cabo ambos contribuyen al desplazamiento). Los caracteres son análogos cuando no tienen un mismo origen y su evolución ha sido diferente, aunque puedan realizar la misma función. Así, el ala del murciélago anterior y el ala de una mosca tienen la misma misión, volar, pero son órganos análogos porque no tienen ni un mismo origen ni una misma evolución. Estos ejemplos son muy sencillos, pero no siempre ocurre así. A veces discernir entre caracteres homólogos y análogos es terriblemente difícil, y de esto se nutre el Determinismo Biológico.

Así, los “sociobiólogos” comparan a veces conductas parecidas en dos especies, y tienden a asumir que son comportamientos homólogos, es decir, que tienen un origen evolutivo común. Al comparar la conducta de un grupo animal con una conducta similar en los grupos humanos, es característico nombrar esa conducta animal con un nombre típicamente humano, aunque nada tenga que ver en realidad, como ocurre por ejemplo con la famosa “violación” de las ánades o la “esclavitud” de las hormigas. Parece algo poco importante, incluso, cabría pensar que es una forma de entender un comportamiento sin necesidad de darle una definición más desarrollada, pero lo cierto es que a veces el lenguaje es muy poco inocente. Al humanizar ciertos rasgos del comportamiento animal, pasamos automáticamente a interpretar el comportamiento humano como una extensión del animal. Y así de sencillo, encontramos una explicación “natural” para comportamientos como la violación, la esclavitud, la infidelidad, la guerra, el genocidio, la discriminación sexual... Pasamos así a explicar ciertos comportamientos humanos mediante el peligrosísimo “lo hacemos porque está en nuestra naturaleza hacerlo”.

Habr  quien ahora mismo est  pensando que, al fin y al cabo, somos animales, luego no se puede negar categoricamente que un comportamiento no sea consecuencia de un proceso evolutivo, si además lo vemos en otros animales. Pero hay dos cosas que no podemos perder de vista: que un comportamiento animal puede no ser parecido en nada a un comportamiento humano, pese a que lo llamemos igual, y que aun cuando dos comportamientos fueran iguales, es muy difícil diagnosticar si responden a una misma causa.

 Y entonces qué? Bueno, en mi opinión, hay que tener cautela. Somos animales sociales, y como otras especies sociales, nuestro comportamiento puede llegar a ser realmente complejo. Nuestros rasgos físicos est n determinados genéticamente, y también lo est  nuestra forma de ser. Hay personas pacientes, personas agresivas, personas con liderazgo, personas tímidas, personas charlatanas, personas atrevidas, personas cobardes... Ante un mismo estímulo, no todos actuamos igual, porque no todos tenemos las mismas características "sociales", de la misma forma que no a todos nos quedan igual los mismos vaqueros, porque no tenemos las mismas características físicas. Pero lógicamente, al vivir en grupos, a veces incluso demasiado numerosos, nuestras características "sociales" pueden modificarse, atenuarse o incrementarse, en función de nuestra educación y del entorno que nos rodea. Con lo cual cabría pensar que están determinadas genética y socialmente, y en raras ocasiones estarían establecidas por una sola causa.

Así pues, a modo de colofón, siempre que estemos practicando la medicina u observando comportamientos desde un punto de vista evolucionista, lo segundo que debe ser aplicado (inmediatamente después del Sentido Común), es la Cautela.

Bibliografía recomendada

- 1 Arsuaga, JL El enigma de la esfinge. Barcelona: Debolsillo, 2004.
- 2 Darwin, C. El origen de las especies por medio de la selección natural. Madrid: Calpe, 1921.
- 3 Darwin, C. Autobiografía. Madrid: Alianza, 1937.
- 4 Dawkins, R. El gen egoísta. Barcelona: Salvat, 1985.
- 5 Gould, SJ. Desde Darwin. Reflexiones sobre Historia Natural. Madrid: Hermann Blume. Colección de Ciencias de la Naturaleza. 1983.
- 6 Soutullo, D. Biología, cultura y  tica. Crítica de la sociobiología humana. Madrid: Talasa, 2005.

Si inmunidad o tolerancia es la respuesta, ¿Cual era la pregunta? Reflexiones sobre reconocimiento inmunológico y evolución.

Silvia Sánchez-Ramón & Daniela Butnaru

Resumen

La historia de la ciencia es la historia de las buenas preguntas. Ante un mismo estímulo, el sistema inmunológico es capaz de responder de muy diferentes maneras, que se pueden sintetizar como inmunidad o tolerancia. Esta respuesta va a estar mediada por una gran diversidad de estrategias de reconocimiento molecular y una exquisita regulación de su función, adquiridas a lo largo de la evolución; y a su vez, va a estar modulada por el estado interno de sus componentes, el estímulo antigénico y el microambiente local en un contexto dinámico. A lo largo de la historia de la Inmunología, los modelos teóricos sobre el reconocimiento inmunológico han evolucionado en paralelo con los descubrimientos científicos sobre el funcionamiento de nuestro sistema inmunológico. Presentamos aquí una reflexión sobre las teorías del sistema inmunológico desde la perspectiva de su propiedad básica de reconocimiento antigénico. Se plantean nuevos argumentos sobre la necesidad de desarrollar modelos que permitan explicar el funcionamiento del sistema inmunológico como un sistema integrado de los sistemas psiconeurológico y endocrino.

“Self” o “Non Self”: Esa es la cuestión

Una cuestión esencial de la Inmunología es comprender qué desencadena la respuesta inmunológica y cómo se desarrolla ésta, lo que continúa siendo en la actualidad sujeto de intenso debate [1, 2]. La función central del sistema inmunológico consiste en su capacidad de reconocimiento de lo propio y en el mantenimiento de la integridad biológica del organismo y su defensa frente a agresiones externas en forma de patógenos y toxinas. A su vez, la generación de una respuesta inmunológica eficiente frente a antígenos extraños debe acompañarse necesariamente de una regulación rigurosa de la activación inmunológica para prevenir daños colaterales de la misma. La actividad reguladora que evita, por ejemplo, una respuesta inmunológica frente a antígenos propios, lo que induciría daño tisular, es una propiedad esencial del sistema inmunológico que se denomina tolerancia. La característica primaria básica de la respuesta inmunológica se considera, por tanto, el reconocimiento del antígeno extraño y la tolerancia frente a lo propio, si bien veremos que la frontera que separa *lo propio* de *lo no-propio* no es siempre nítida, debido, entre otros factores, a la naturaleza dinámica de lo propio.

Lo propio se define actualmente desde una perspectiva de sistema abierto, como aquellas moléculas de nuestro organismo que se generan de forma fisiológica a lo largo del desarrollo o con los que entramos en contacto cada día (alimentos, flora bacteriana o microbiota residente en numerosos órganos del organismo, el aire en los pulmones, etc.), o antígenos propios modificados por infecciones o tumores [3]. En el contexto de esta visión dinámica de lo propio, han ido surgiendo numerosas excepciones o imprecisiones en la visión arquetípica “propio/no-propio” sobre el reconocimiento inmunológico [4, 5]. En particular, la microbiota se considera actualmente como un componente esencial de nuestro sistema inmunológico, un órgano en sí mismo, tanto por su función de barrera frente a la entrada y colonización por patógenos, como por su función en la homeostasis del organismo y otras funciones beneficiosas como la producción de determinadas vitaminas (K ó B12).

Una importante excepción al concepto de que el sistema inmunológico no reacciona frente a lo propio sería el mismo hecho de la existencia de células autorreactivas naturales. En efecto, las células inmunológicas que demuestran una reactividad débil frente a autoantígenos son seleccionadas positivamente en el timo (la autorreactividad es en este sentido un fenómeno fisiológico), la existencia de una autoinmunidad natural, que requiere además que los linfocitos autorreactivos sean regularmente estimulados para su supervivencia. En el plano patológico de esta autorreactividad se sitúan las enfermedades autoinmunes. A lo largo del aprendizaje tímico de los linfocitos de estirpe T, se produce la selección de una ínfima subpoblación del total de 10^9 a 10^{15} posibles clones de linfocitos, lo que implica que fueron seleccionados positivamente durante el desarrollo del sistema inmunológico mediante la presentación de autoantígenos, constituyendo la paradoja de que el reconocimiento posterior de lo “no propio” va a depender del reconocimiento previo de “lo propio” en el timo a lo largo del desarrollo. Por otra parte, existen diversas e importantes excepciones al concepto de que el sistema inmunológico reacciona frente a lo “no propio”, como son la tolerancia materna frente al embrión, la existencia de quimerismo y la tolerancia a injertos [4]. En un primer análisis se desprende que, a diferencia de lo que postula el modelo *propio-no propio*, las categorías de “inmunogénico” (capaz de generar una respuesta inmunológica) y “exógeno (externo)” no son equivalentes [2].

Más aún, la existencia de numerosas subpoblaciones linfocitarias reguladoras, que estructuran el desarrollo de la tolerancia periférica del sistema inmunológico, no ha sido incluida en ningún modelo teórico de la Inmunología [6]. Un defecto funcional en estas poblaciones reguladoras de la inmunidad parece desempeñar un importante papel fisiopatológico en la enfermedad autoinmune [7, 8].

El objetivo de este artículo es presentar una revisión actualizada sobre las teorías más recientes del SI desde la perspectiva de su propiedad básica de reconocimiento antigénico y se exponen argumentos que apoyan la necesidad de desarrollar nuevos modelos que permitan entender el funcionamiento del SI como un sistema integrado indisoluble o metasistema funcional con los sistemas psiconeurológico y endocrino.

Recorrido histórico sobre la evolución de las teorías del reconocimiento inmunológico

La historia de las ideas en Inmunología ha seguido un curso no siempre acorde con el orden de adquisición de funciones a lo largo de la evolución natural (Tabla 1), sino que, paradójicamente, los primeros modelos teóricos se postularon sobre el reconocimiento antígeno-específico del sistema inmunológico adaptativo, mientras que el descubrimiento sobre los mecanismos de reconocimiento del sistema inmunológico innato de patrones conservados en los patógenos a lo largo de la evolución, función más antigua en la escala filogenética, se ha producido en fechas relativamente recientes y se adivina un largo camino aún por recorrer.

Paul Ehrlich (1854-1915) es considerado uno de los padres de la Inmunología. Ehrlich postuló una teoría sobre el reconocimiento inmunológico antígeno-específico propio de la inmunidad adaptativa, denominada *Teoría de la cadena lateral de la relación toxina-antitoxina*. Cada uno de estos amboceptores era específico para una toxina particular. Ehrlich fue probablemente el primer científico que introdujo el concepto de discriminación entre lo propio/no propio, mecanismo que prevendría la producción por el organismo de amboceptores (anticuerpos) o cadenas laterales dirigidos frente a sus propios tejidos, acuñando el concepto de “horror autoxicus”, en un contexto amplio de regulación de la defensa [9]. Cada uno de los amboceptores se consideraba específico para una toxina particular.

Antes de los años 50, se desconocía cómo se generaba la diversidad de anticuerpos, asumiendo que éstos no podían estar preformados, sino generados a demanda según la exposición al antígeno. En 1956, Sir Macfarlane Burnet publicó un libro en el que mantenía que era el antígeno quien dirigía la formación del anticuerpo específico. Posteriormente, Burnet propuso el modelo de discriminación de lo propio/no propio como la base evolucionista del sistema inmunológico, en su libro “Propio y No propio: Inmunología Celular Libro Primero”, publicado en 1969, donde lo definió como un axioma de su teoría de la selección clonal.

Algunos años después, tres científicos - Niels Kaj Jerne, David Talmage y el mismo Burnet -, desarrollaron de forma independiente la teoría de selección clonal. En 1955, Jerne publicó un artículo que sería seminal en la historia de la inmunología, en el que defendía la hipótesis de que cada animal tenía un amplio conjunto de globulinas naturales que se habían diversificado por un mecanismo desconocido o teoría de la selección natural de la formación de anticuerpos [10]. La función de un antígeno, según su teoría, sería la de combinarse con dichas globulinas sirviendo como transporte de globulinas seleccionadas a células productoras de anticuerpos, lo que induciría una producción de copias idénticas de las globulinas presentadas a las mismas. Esta publicación sería seguida por las de Talmage [11] y Burnet [12]. Según la teoría de la selección clonal, los animales contienen numerosas células denominadas linfocitos, cada linfocito responde a un antígeno particular en virtud de moléculas receptoras de superficie específicas, tras contactar con el antígeno, unión que induce la estimulación

del linfocito a proliferar (expansión clonal) y a diferenciarse, el clon expandido es responsable de la respuesta secundaria, mientras que las células diferenciadas (efectoras) secretan anticuerpos. La visionaria teoría de la selección clonal de Jerne tuvo un papel fundacional en la Inmunología y resolvía el dilema de Ehrlich, prediciendo un proceso de aleatorización por el cual se generaban los repertorios de anticuerpos, si bien no explicaba cómo se producía el reconocimiento del antígeno.

Por otra parte, existía la observación clínica de que los injertos cutáneos tenían una elevada tasa de fracaso si provenían de otro individuo (aloinjertos). El Consejo Británico de Médicos asignó a un joven zoólogo formado en Oxford llamado Peter Medawar para investigar la causa de rechazo del injerto. En 1943, Medawar y Gibson publicaron un artículo sobre la evolución de los injertos de piel, basado en un solo paciente con quemaduras que había recibido numerosos injertos de piel [13]. Ambos concluían que los autoinjertos tenían éxito, mientras que los aloinjertos fracasaban y que la destrucción de la epidermis era producida por un mecanismo de inmunización activa. Medawar demostró posteriormente en modelos animales que el rechazo del injerto era un fenómeno inmunológico. [14]

Burnet y Medawar compartieron el premio Nobel en 1960 por sus estudios proponiendo que la tolerancia inmunológica es inducida por los antígenos tisulares que están presentes durante el desarrollo del sistema inmunológico en el periodo embrionario y neonatal.

Jerne, a su vez, recibe también el premio Nobel en 1984 por su *Teoría de la red*, en la cual relaciona la producción de anticuerpos con la especificidad en el desarrollo y control del SI, que sería la base para la generación posterior de *anticuerpos monoclonales*. Jerne fue además el primero en sugerir la existencia de una red funcional basada en el reconocimiento de patrones de los idiotipos presentados por los linfocitos, que es responsable de la regulación interna del SI. Sólo el 15-20% de los linfocitos estarían disponibles en el repertorio inmunológico para participar en esta red funcional, mientras que el resto estarían disponibles para responder frente al antígeno. Nuevos hallazgos sobre el reconocimiento del antígeno por el sistema inmunológico se produjeron a partir de dos fuentes distintas: (1) Estudios sobre genética tumoral en ratones, desarrollados por Snell en 1930, que observó que los injertos tumorales eran aceptados entre ratones *inbred* (ratones genéticamente estandarizados) pero no entre los ratones de diferentes cepas y acuñó el concepto de genes de histocompatibilidad. (2) Estudios de aglutinación de los leucocitos de la sangre por el suero de pacientes transfundidos, realizados por Dausset en los años 50. En colaboración con Peter Gorer, Snell estableció que el locus principal era idéntico al locus que codificaba el antígeno II, que denominó como locus de histocompatibilidad 2, o H-2. Análogamente, Dausset observó que los pacientes que recibían numerosas transfusiones producían anticuerpos que eran capaces de aglutinar leucocitos del donante, pero no los del propio paciente. Estudios posteriores en familias indicaban la existencia de un sistema determinado genéticamente, de los denominados antígenos de histocompatibilidad (HLA), que era ortólogo al H-2 del ratón (es decir, que tenían un origen común). La investigación en ratones y hombres era complementaria y Dausset, Snell y Benaceraff fueron galardonados con

el premio Nobel en 1980.

El primer modelo teórico sobre tolerancia al trasplante se debe a Ray Owen, un genetista de la Universidad de Wisconsin que estudiaba la herencia de los antígenos eritrocitarios en el ternero. En 1945 describió un modelo de quimerismo en gemelos dizigóticos bovinos, que compartían circulación placentaria, lo que conducía al intercambio de células madre hematopoyéticas durante la vida embrionaria y el establecimiento de un estado de quimerismo hematopoyético sin rechazo mutuo. Junto con Rupert Billingham, desarrolló una serie de experimentos con injertos que demostraba el concepto de la tolerancia del trasplante adquirida durante la etapa neonatal. Unos años más tarde, Burnet y Fenner reconocieron la importancia de los hallazgos de Owen en su libro "The Production of Antibodies", que condujo a Burnet al modelo de reconocimiento inmunológico de lo "no-propio" y la existencia de una tolerancia adquirida a constituyentes "no-propios" por exposición a los mismos en la etapa pre- o perinatal. Postularon además que el proceso de reconocimiento de lo propio tendría lugar durante el desarrollo embrionario. El descubrimiento de la restricción por el sistema mayor de histocompatibilidad como base genética del modelo de reconocimiento de lo propio/no propio llegaría en 1974, cuando Peter Doherty y Rolf Zinkernagel investigaban el papel de la respuesta inmunológica de los linfocitos T en la coriomeningitis viral [15]. Demostraron que la destrucción de las células del cerebro en esta enfermedad era causada por la intensidad de la respuesta inmunológica frente al virus. Para confirmar esta teoría, mezclaron células de ratón infectadas por el virus con linfocitos T de otros ratones infectados.

Los linfocitos T destruyeron las células infectadas, pero sólo si éstas provenían de una cepa de ratón idéntica y sorprendentemente los linfocitos T "ignoraban" las células infectadas por el virus que provenían de otra cepa de ratón distinta. Una década se necesitó para descubrir que el antígeno en cuestión era un péptido unido a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Por tanto, la identidad de la estructura molecular que constituía "lo propio" venía dada por la molécula del MHC. Adicionalmente, el hecho de que las moléculas del MHC posean el mayor grado de polimorfismo genético del organismo sugería que la intensidad de la respuesta inmunológica estaría determinada por el alelo del MHC específico seleccionado.

Burnet propuso un modelo teórico sobre la activación de los linfocitos T antes de que se conocieran las señales de coestimulación en la sinapsis inmunológica. El modelo de la segunda señal en la activación linfocitaria fue postulado por Peter Bretscher y Melvin Cohn en 1968, en el que señalaron que la activación de un linfocito T colaborador requería una primera señal constituida por la interacción del receptor del linfocito B con el antígeno ("*receptor antibody of the antigen-sensitive cell*") y una segunda señal accesoria inducida por moléculas menos específicas (*carrier antibody*). Este modelo fue posteriormente modificado por los estudios de Kevin Lafferty y Alistair Cunningham, en 1975, en el que la primera señal era provista por el linfocito T tras reconocer al antígeno y la segunda señal dependía de la célula presentadora del antígeno (APC). Clásicamente se consideraba que los linfocitos T CD4+ "helper" y T CD8+ sólo podían reconocer el antígeno cuando éste era presentado por una molécula del MHC tras ser

procesado en el interior de la célula, antígenos exógenos vía MHC de clase II (MHCII) a los linfocitos T CD4+ y antígenos endógenos vía MHC de clase I (MHCI) a los linfocitos T CD8+, mecanismo denominado restricción MHC. Pero, en 1976, Michael J. Bevan demostró que la dicotomía funcional de la presentación antigénica endógena, característica de MHCI y la presentación antigénica exógena característica de los MHCII no es absoluta. Dado que la totalidad de las células nucleadas expresan MHCI, pueden actuar como presentadoras a los linfocitos T CD8+. Sin embargo, sólo las APC que expresan constitutivamente MHCII pueden activar los linfocitos T CD4+. Hoy sabemos que en ciertas circunstancias, determinadas subpoblaciones de células dendríticas (DCs) tienen la capacidad de presentar antígenos exógenos en el contexto de MHCI por un proceso denominado presentación cruzada, lo que supone una ventaja para inducir respuestas T CD8+ citotóxicas eficientes en virales o ante la presencia de células cancerígenas, aunque dependiendo del ambiente se pueden también inducir respuestas de tolerancia a través de la presentación cruzada de antígenos exógenos.

Hasta 1989 no se avanzó en el paradigma sobre los mecanismos de reconocimiento de la inmunidad innata. Charles Janeway propuso un modelo de reconocimiento en el que el SI reconoce lo “no-propio infeccioso” y lo concilió con el modelo de la segunda señal, en este caso constituida por una APC activada por estructuras altamente conservadas y repetitivas en los patógenos y ausentes en el hospedador, los denominados “patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMPs). Acuñó el término “receptores de reconocimiento de patrones” (PRRs) para un tipo de moléculas no clonales presentes en las APC, que reconocen los PAMPs [16]. Los componentes de la inmunidad innata actúan precozmente en la respuesta inmunológica, respondiendo cuando son estimulados de una forma estereotipada que inicia la respuesta inmunológica, carecen de memoria inmunológica y tienen un origen evolutivo mucho más antiguo que el SI adaptativo. En 1997, Janeway y Medzhitov identificaron el homólogo humano de una proteína transmembrana en la *Drosophila*, Toll, que confería respuesta inmunológica al lipopolisacárido, un componente de la pared de las bacterias Gram-negativas [9]. Más aún, la expresión ectópica de este receptor resultaba en la secreción de citoquinas proinflamatorias y en la regulación al alza de moléculas coestimuladoras capaces de desencadenar la activación de los linfocitos T. Su modelo explicaba muy bien el inicio de la respuesta inmunológica frente a patógenos, pero no frente a células tumorales y alogénicas.

Para resolver este vacío, Polly Matzinger plantea en 1994 un “modelo del peligro”, que proporciona un mecanismo conceptualmente distinto por el que el SI discrimina un antígeno por dañino/no dañino independientemente de su origen. Matzinger postula que las APC, más que ser estimuladas por los PAMPs, las APC son estimuladas por el reconocimiento de señales de “peligro” emitidas por las células lesionadas o necróticas, es decir, que el SI discriminaría entre lo dañado/no lesionado para inducir una respuesta inmunológica, visión igualmente dicotómica y que sitúa el inicio de la activación en la APC, y que depende de los receptores de alarma en el tejido diana [17]. En los últimos años se ha observado que existen diversas moléculas endógenas que pueden actuar como señales de peligro y ser reconocidas por los TLRs, induciendo la activación de la respuesta inmunológica. Según la revisión actual de la teoría

postulada por Matzinger, cada órgano educa al SI de forma particular [18].

Francisco Varela y Antonio Coutinho postularon una nueva hipótesis sobre el funcionamiento del SI como continuación a las teorías de Jerne sobre la red idiotípica, en la que el SI no representaría tanto la metáfora de un sistema de defensa, sino la misma identidad somática del individuo, un “sistema autopoietico multicelular de mantenimiento”, o sistema autorregulado de intercomunicaciones moleculares y celulares que actúa como un verdadero sistema cognitivo del organismo [19, 20]. Varela aporta a este modelo la visión de que la capacidad de estímulo de un antígeno no está determinada por el antígeno en sí, es decir, no viene impuesta desde el exterior, sino por la interacción del antígeno con el SI en unas condiciones del entorno físico-químicas determinadas entendidas como un todo, interpretación innovadora que aleja por primera vez el factor determinista externo de la respuesta inmunológica, equilibrándola con factores internos [21]. En este aspecto tiene puntos en común con el modelo propuesto por Matzinger.

Más recientemente, Thomas Pradeu y Edgardo Carosella han propuesto una hipótesis alternativa a la teoría del reconocimiento de lo “propio/no-propio” como criterio de inmunogenicidad, la denominada “teoría de la continuidad” [4]. Parten del concepto de que la identidad del individuo se desarrolla en un proceso de “interacción constructivista”, constituida no solamente por nuestro patrimonio genético en influencia recíproca con el entorno, sino que se construye dinámicamente por la integración o asimilación “del otro” en nosotros [32]. La aportación de la teoría de la continuidad consiste en proponer un nuevo criterio de inmunogenicidad, que no se basa en el origen exógeno del antígeno, sino en “la expresión de patrones moleculares inusuales fuertemente modificados, en condiciones que determinan la transición de las reacciones inmunitarias normales continuas a un nivel superior de reactividad que conduce a una respuesta inmunológica”, es decir, los mecanismos desencadenantes de la activación se entienden como una ruptura de la continuidad. [4].

Perspectiva dinámica de lo propio. Teoría integrada del metasistema psiconeuroendocrinoinmunológico.

La homeostasis se define como la capacidad del sistema inmunológico de alcanzar y mantener un estado de equilibrio de la función interna del organismo en un entorno en permanente cambio. La homeostasis se consigue en conjunción con los sistemas psiconeurológico y endocrino, de los cuales no puede separarse para entender su función. El sistema inmunológico se adapta en cada momento a los cambios internos del organismo a lo largo del desarrollo, pero también a los cambios externos, como por ejemplo todos aquellos que se inducen por los microorganismos patógenos, con el fin de defendernos frente a ellos. Los microorganismos, patógenos y no patógenos, son los factores externos que se considera que más han influido y condicionado la evolución de nuestro sistema inmunológico, seleccionando por presión aquellas mutaciones más adaptadas a la supervivencia celular.

La interacción entre patógeno y hospedador se reconoce como un fenómeno omnipresente en todas las formas de vida y se expresa en la diversidad de estrategias de defensa bilateral, en un proceso dinámico denominado coevolución. En este contexto coevolutivo, los virus y las bacterias son capaces de multiplicarse exponencialmente, mutar rápidamente frente a los mecanismos de defensa del hospedador; frente a ellos, los organismos más complejos como los vertebrados superiores adquirieron un sistema de defensa ultrasofisticado a través de un sistema inmunológico adaptativo, que le permitiera a través de sus células inmunes ser capaz de una proliferación y respuesta específica y plástica frente a casi un número ilimitado de patógenos, mediante un sistema con niveles de complejidad creciente perfectamente coordinados entre sí y con un elevado grado de redundancia en los mecanismos.

El neodarwinismo como teoría científica enfatiza la competición entre especies como el motor del cambio evolutivo a través de la selección natural por los recursos en un ambiente determinado. La simbiosis, fenómeno que describe la coevolución de dos especies diferentes desde una perspectiva de cooperación con beneficio mutuo, es sin duda mucho más frecuente que la competición en la relación entre dos especies, incluso el motor de la evolución. En palabras de Lynn Margulis, la simbiosis es la regla de la Naturaleza [18]. De la misma manera que si consideramos las innumerables interacciones que tiene un individuo cada instante de su vida con los millones de microorganismos potencialmente patógenos con los que convive, la infección, entendida como competición y victoria del patógeno, es la excepción. En la novela “Alicia en el país de las maravillas” (1865) del matemático Lewis Carroll, la reina roja le dice a Alicia que debe correr tanto como pueda para mantenerse en el mismo lugar. La denominada “teoría de la reina roja” se utiliza desde la perspectiva evolucionista para explicar la permanente variación al azar que necesitan los microorganismos en su interrelación necesaria para mantener su *status quo* en términos coevolutivos.

Resulta evidente que las especies, desde una perspectiva evolucionista, no se pueden separar del ambiente en el que están inmersas. Sin embargo, durante muchos años se ha obviado el efecto de flora bacteriana normal o microbiota sobre las interacciones con patógenos potenciales u obligados y la potencial selección ejercida en la evolución sobre nuestro sistema inmunológico.

Las mucosas en el organismo cubren un área aproximada de 200–400 m² que contiene 15.000–36.000 especies y 1.800 géneros de microbiota. El número total de células procariotas simbiotes en el organismo excede el número total de células eucariotas. Con toda esta carga biológica, nuestra microbiota tiene un papel importante en nuestra fisiología y homeostasis. Como ejemplo, en nuestro tracto gastrointestinal la densidad de bacterias aumenta progresivamente del intestino delgado (10⁴ UFC/g) hasta el colon (10¹² UFC/g) y hasta el 60% de la masa fecal está constituida por bacterias. Las especies mutualistas en la microbiota intestinal favorecen la ingestión de alimentos por el hospedador, así como compiten con cepas virulentas que pueden causar efectos nocivos para la supervivencia del hospedador [26]. Esta microbiota presente en el tracto gastrointestinal está sometida a una fuerte presión selectiva, ya sea por el mismo hospedador así como por los microorganismos competidores. Todo esto genera un

equilibrio (homeostasis) en el ecosistema intestinal. A lo largo del desarrollo y hasta la edad adulta, la microbiota intestinal modela los tejidos, las células y el perfil molecular de nuestra inmunidad gastrointestinal. Esta colaboración, forjada tras millones de años de coevolución, se basa en un intercambio molecular que implica señales bacterianas que son reconocidas por receptores del hospedador y que median beneficios mutuos para los microbios y para el hombre [27]. Se han establecido tres perfiles bacterianos definidos o enterotipos fundamentales. Además, existen microorganismos que se encuentran en pequeñas concentraciones pero cumplen funciones esenciales, como los metanógenos [28]. Una perturbación en este equilibrio entre las diferentes partes resulta en enfermedad.

Durante muchos años se consideró al sistema nervioso y al sistema inmunológico como dos sistemas compartimentalizados e independientes. Recientemente, se ha demostrado que ambos sistemas no sólo comparten moléculas sino también mecanismos de funcionamiento similar [22] y algunos autores han denominado al sistema inmunológico el sexto sentido o el segundo cerebro [23, 24]. El sistema inmunológico comparte con el sistema neurológico una propiedad fundamental, que es su gran plasticidad, un alto grado de diversificación y almacenamiento y activación de la memoria. Además, en ambos sistemas la apoptosis celular desempeña un papel fundamental en su desarrollo. Si el cerebro encierra la esencia de lo que somos, al sistema inmunológico le correspondería por una parte de mantener la integridad orgánica del sujeto y de sus interrelaciones con el medio. Numerosas evidencias han ido poniendo de manifiesto el diálogo entre los sistemas inmunológico y neurológico y a su vez con el endocrino, sistemas todos ellos de relación. Los trabajos pioneros de Besedowsky pusieron de manifiesto la importancia de las hormonas y citoquinas en este eje [32]. Las citoquinas, transmisores moleculares esenciales para el sistema inmunológico, se han demostrado también en el SNC, inducidas por señales provenientes tanto del sistema inmunológico como del propio SNC, relevantes tanto en el aprendizaje como en la memoria [25, 26]. Numerosos neurotransmisores y factores neutróficos y sus receptores, se han descrito en las células de sistema inmunológico, sugiriendo su papel relevante en la regulación inmunológica [27, 28]. Más aún, numerosas evidencias ponen de relieve la comunicación bidireccional entre nuestro cerebro y la microbiota intestinal a través de numerosas moléculas y células, desde neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) producido por la microbiota hasta las células enterocromafines que pueden modular la virulencia microbiana [27, 28].

En la terminología inmunológica se emplean conceptos que evocan a sus referentes al sistema nervioso central, metáforas que aluden al sistema inmunológico como un sistema de inteligencia del organismo, en tanto que permite al individuo predecir y enfrentarse a la incertidumbre del ambiente. Entre los numerosos términos que aluden a este paralelismo cognitivo se encuentran el “reconocimiento”, “aprendizaje”, “memoria”, y a nivel molecular “sinapsis inmunológica”; como en términos de comportamiento “tolerancia”, “defensa”, “ataque inmunológico”, que no aparecen entre la terminología de otros órganos o sistemas; siendo probablemente el más interesante el de “lo propio” en tanto que alude de manera directa a la propia identidad del individuo. En palabras de Pradeu, la inmunidad es la respuesta a la identidad biológica del

organismo [2].

El estudio del SI como sistema adaptativo complejo requiere la integración con otras disciplinas, como la biología evolutiva, la biología celular y molecular, la psicología, la neurología y la endocrinología, para entender su funcionamiento real. El SI forma junto con el sistema psiconeuroendocrino una unidad funcional de mayor complejidad actuando como modeladores inseparables del SI en respuesta a los requerimientos internos y externos del entorno. En cada momento y en cada compartimento, el equilibrio homeostático del SI, fundamentalmente supeditado a las influencias psiconeuroendocrinológicas son determinantes en la respuesta inmunológica. En los modelos teóricos de la inmunología previamente presentados no entran en consideración estas premisas. La disección del SI, aunque sin duda ha permitido conocer y avanzar sobre mecanismos inmunológicos, no deja de ser un artefacto experimental que puede conducir a resultados divergentes con la realidad.

Autoinmunidad: ¿Una contradicción personal?

Se ha demostrado la existencia de autoinmunidad en forma de células T y B autoreactivas y anticuerpos naturales en pequeñas cantidades en condiciones fisiológicas normales, en algunos casos se conoce su papel en la homeostasis del sistema inmunológico, siendo controladas por las células inmunoregulatoras y por la red de receptores de antígeno idiotipo-antiidiotipo en los linfocitos, así como anticuerpo antiidiotipo.

Las enfermedades autoinmunes pueden definirse como una respuesta anómala desproporcionada frente a antígenos propios o bien como la pérdida o ruptura de la tolerancia frente a antígenos propios, definiciones ambas que son complementarias pero que no se refieren a los mismos mecanismos. La tolerancia no sería una no-respuesta, sino una respuesta inmunológica activa de supresión de la respuesta inmunológica efectora mediante numerosos mecanismos.

Aunque la etiología y fisiopatología de las enfermedades autoinmunes no se conoce completamente, existe evidencia que indica que las diferentes enfermedades autoinmunes son consecuencia de la combinación de factores desencadenantes intrínsecos multifactoriales (genéticos, inmunológicos y endocrinos) y extrínsecos (ambientales) y de eventos estocásticos, lo que las hace únicas en humanos. Los factores intrínsecos son complejos, habiéndose descritos numerosos polimorfismos genéticos en componentes fundamentalmente, pero no exclusivamente, del sistema inmunológico.

El desencadenamiento de las enfermedades autoinmunes se explica desde características y mecanismos comunes, tales como el predominio sexual femenino, el inicio clínico en edad reproductiva y la modulación de la actividad de la enfermedad por la gestación y el puerperio, sugiriendo una influencia de las hormonas sexuales o una base genética asociada al sexo en su fisiopatología; un defecto intrínseco en la inmunorregulación; el desencadenamiento por infecciones previas o latentes; presencia de

una respuesta autoreactiva específica a antígenos en los órganos diana; y nuevos mecanismos que sugieren defectos intrínsecos en los tejidos diana. Estos mecanismos comunes permiten una visión de las enfermedades autoinmunes desde una perspectiva unificada. La célula, el tejido, el órgano diana y las vías inmunológicas implicadas son responsables de (la) su diferente expresividad clínica. Asimismo, el concepto actual de autoinmunidad implica este nuevo desafío de contemplar no sólo los mecanismos inmunológicos implicados en la enfermedad autoinmune, sino los posibles defectos desencadenantes en el tejido diana, que han sido ignorados durante mucho tiempo: ambos no son excluyentes.

En la frontera. Reflexión sobre el reconocimiento inmunológico

Desde la perspectiva del modelo evolucionista, los procesos de regulación adaptativa del sistema inmunológico parecen ser los más complejos y es a nivel genético, donde se han producido más cambios y adquisiciones a lo largo de la evolución. Estos implican reacciones dinámicas complejas de los componentes del sistema inmunológico, que interaccionan y producen mecanismos en cascada y diferenciación a un número ilimitado de subpoblaciones celulares diferentes. La inmunidad favorecería el mantenimiento de la integridad durante todo el proceso del desarrollo, desde la organogénesis y para vigilar la retrodiferenciación de las células somáticas [29].

Algunos autores proponen un modelo de regulación cruzada por el que la dinámica de las células T reguladoras estaría dirigida por sus interacciones recíprocas con las CD y las células efectoras sobre las que actúan, citoquinas y disponibilidad del “espacio”.

Proponemos un paso más a la teoría de la continuidad, extendiendo la función del sistema inmunológico a un grado superior de complejidad, en interrelación con estos sistemas del organismo. En cada momento y en cada compartimento, el equilibrio homeostático del sistema inmunológico, fundamentalmente supeditado a las influencias psiconeuroendocrinológicas, son determinantes en la respuesta inmunológica. En las teorías previamente presentadas sobre los principios de la inmunología no entran en consideración estas premisas de integración del sistema inmunológico. La disección del sistema inmunológico y de los otros sistemas, aunque ha permitido conocer y avanzar sobre mecanismos individuales, no deja de ser un artefacto experimental que puede conducir a resultados incoherentes con las respuestas in vivo. Un claro ejemplo de ello lo constituye la demostración reciente del papel que desempeñan los anticuerpos naturales (que son en su mayoría de isotipo IgM, de baja afinidad y autoanticuerpos) en el proceso de remielinización [30, 31], amplía el concepto del sistema inmunológico como un sistema integrado con los sistemas neurológico y endocrino e implicado no sólo en los procesos inflamatorios sino también en los procesos reparadores, con las importantes potenciales aplicaciones terapéuticas que ello implica [32]. Otro ejemplo es la observación clínica de que los procesos depresivos se asocian con alteraciones inmunológicas, recientemente demostrado en relación a citoquinas proinflamatorias [33, 34] y que influyen sin duda en la respuesta del sujeto a un estímulo.

lo determinado. Los pacientes que padecen depresión mayor presentan marcadores inflamatorios elevados en sangre periférica, en especial citoquinas de tipo Th1, que acceden al cerebro e interactúan con el metabolismo de los neurotransmisores como el glutamato, función neuroendocrina y plasticidad neuronal [35]. Un ejemplo claro de la interrelación de los sistemas inmunológico y endocrino-metabólico es la clara asociación aludida previamente a la respuesta inmunológica en relación con las hormonas sexuales [36-38], entre otras, o los numerosos trabajos recientes sobre el papel de la vitamina D sobre la respuesta inmunológica.

Conclusiones y proyección futura

Las interacciones psiconeuroinmuno-endocrinológicas constituyen el marco real de funcionamiento integrado en un metasistema que no puede ser diseccionado artificialmente si queremos entender cómo funciona nuestro sistema inmunológico. Una aproximación integrada mejorará el conocimiento de cómo nuestro sistema inmunológico se ha coadaptado a lo largo de la evolución y qué mecanismos determinan el resultado de la respuesta inmunológica. La inmunidad representa, como hemos mencionado, una forma de inteligencia en cuanto que permite predecir la incertidumbre del entorno, favorecer las interacciones simbióticas con otros microorganismos y mejorar nuestra adaptación dinámica al entorno. Además, el estudio de las interacciones con la microbiota que cohabita nuestro organismo va a ser fundamental para entender la evolución del sistema inmunológico y la enfermedad, infecciosa e inflamatoria, debido a su papel clave en la homeostasis inmunológica. Podemos decir que la inmunidad es la identidad del individuo, de su historia y de su potencialidad futura.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias a ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria (proyecto FIS#12/2759), de la Fundación Alicia Koplowitz y de la Fundación Salud 2000.

Tabla 1. Principales etapas históricas clave en las teorías sobre el reconocimiento inmunológico (adaptado de Greenberg) [9]

1891	Teoría de la llave-cerradura sobre la especificidad de los anticuerpos	P. Ehrlich
1944	Modelo inmunológico sobre el rechazo frente a injertos	P. Medawar
1948	Quimerismo eritrocitario en gemelos dicigóticos	R. Owen
1949	Discriminación de lo propio versus no-propio en el mantenimiento de la tolerancia frente a lo propio	M. Burnet & F. Fenner
1953	Hipótesis sobre la tolerancia inmunológica adquirida prenatalmente.	R. Billingham, L. Brent, P. Medawar & M. Hasek
1955-1959	Teoría de la selección clonal	N. Jerne, D. Talmage, & M. Burnet
1958	Linfocitos como unidad celular de la selección clonal; recirculación linfocitaria.	J. Gowans
1969	Modelo de la doble señal en la activación linfocitaria, en el reconocimiento asociado entre linfocitos T y B.	P. Bretscher & M.
1972	Complejo Mayor de Histocompatibilidad	B. Benacerraf, J. Dausset, & G. Snell
1974	Descubrimiento de la restricción por el MHC.	R. Zinkernagel & P. Doherty
1989	Inmunidad innata. Modelo de reconocimiento de lo no-propio infeccioso como segunda señal.	C. Janeway
1989	Modelo del SI como sistema autopoietico	F. Varela & Coutinho
1994	Teoría del peligro	P. Matzinger
2004	Hipótesis de la continuidad	T. Pradeu & E. Carosella
2012	Teoría del peligro revisitada	P. Matzinger

Referencias

- 1 Pradeu T, Carosella ED, [Questioning the Self/Non-Self immunology dogma]. *Medicina* 2005;65: 558.
- 2 Pradeu T, Carosella ED, On the definition of a criterion of immunogenicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103: 17858-61.
- 3 Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa PA, García Carrasco M, Cervera R, Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. Barcelona: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2005.
- 4 Pradeu T, Carosella ED, [Critical analysis of the immunological self/non-self model and of its implicit metaphysical foundations]. *Comptes Rendus Biologies* 2004;327: 481-92.
- 5 Pradeu T, [Uncertainties about the self and the issue of the proper theoretical model in immunology]. *Med Sci (Paris)* 2005;21: 872-5.
- 6 Carneiro J, Leon K, Caramalho I, van den Dool C, Gardner R, Oliveira V, Bergman ML, Sepulveda N, Paixao T, Faro J, Demengeot J, When three is not a crowd: a Crossregulation model of the dynamics and repertoire selection of regulatory CD4+ T cells. *Immunological Reviews* 2007;216: 48-68.
- 7 De Andrés C, Sánchez-Ramón S, Immunopathogenesis and immunopathophysiology of MS. Emerging concepts for old theories. In: Jiménez-Hernández MD ed. *Continua Neurologica*. Madrid: Ars XXI Comunicación, 2007:49-61.
- 8 De Andrés C, Sánchez-Ramón S, Células inmunorreguladoras: Implicación en la patogenia y en la respuesta terapéutica de la esclerosis múltiple. *Rev Esp Escl Múlt* 2008;1: 5-16.
- 9 Greenberg S, A concise history of Immunology. New York, 2002.
- 10 Jerne NK, The Natural-Selection Theory of Antibody Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1955;41: 849-57.
- 11 Talmage DW, Allergy and immunology. *Annual Review of Medicine* 1957;8: 239-56.
- 12 Burnet M, A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci* 1957;20: 67-69.
- 13 Gibson T, Medawar PB, The fate of skin homografts in man. *Journal of Anatomy* 1943;77: 299-310 4.
- 14 Medawar PB, Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *British Journal of Experimental Pathology* 1948;29: 58-69.
- 15 Zinkernagel RM, Doherty PC, Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248: 701-2.
- 16 Janeway CA, Jr., The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology Today* 1992;13: 11-6.
- 17 Matzinger P, The danger model: a renewed sense of self. *Science (New York), NY* 2002;296: 301-5.
- 18 Colaco CA, Towards a unified theory of immunity: dendritic cells, stress proteins and antigen capture. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)* 1998;44: 883-90.

- 19 Varela FJ, Coutinho A, Immune networks: getting on to the real thing. *Research in Immunology* 1989;140: 837-45.
- 20 Varela FJ, Stewart J, Dynamics of a class of immune networks. I. Global stability of idiotypic interactions. *Journal of Theoretical Biology* 1990;144: 93-101.
- 21 Coutinho A, Bandeira A, Tolerize one, tolerize them all: tolerance is self-assertion. *Immunology Today* 1989;10: 264-6.
- 22 Habibi L, Ebtekar M, Jameie SB, Immune and nervous systems share molecular and functional similarities: memory storage mechanism. *Scandinavian Journal of Immunology* 2009;69: 291-301.
- 23 Blalock JE, The immune system as the sixth sense. *Journal of Internal Medicine* 2005;257: 126-38.
- 24 Blalock JE, Smith EM, Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007;21: 23-33.
- 25 Balschun D, Wetzel W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zuschratter W, Besedovsky HO, Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J* 2004;18: 1788-90.
- 26 Del Rey A, Besedovsky HO, Metabolic and neuroendocrine effects of pro-inflammatory cytokines. *European Journal of Clinical Investigation* 1992;22 Suppl 1: 10-5.
- 27 De Rosa MJ, Dionisio L, Agriello E, Bouzat C, Esandi Mdel C, Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor modulates lymphocyte activation. *Life Sciences* 2009;85: 444-9.
- 28 Borner C, Warnick B, Smida M, Hartig R, Lindquist JA, Schraven B, Holtt V, Kraus J, Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J Immunol* 2009;183: 882-9.
- 29 Chigira M, Self and nonself: duality of immune system. *Medical Hypotheses* 1994;43: 6-10.
- 30 Asakura K, Pogulis RJ, Pease LR, Rodriguez M, A monoclonal autoantibody which promotes central nervous system remyelination is highly polyreactive to multiple known and novel antigens. *Journal of Neuroimmunology* 1996;65: 11-9.
- 31 Warrington AE, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Pease LR, Mitsunaga Y, Paz Soldan MM, Rodriguez M, Immunoglobulin-mediated CNS repair. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108: S121-5.
- 32 Warrington AE, Rodriguez M, Remyelination-promoting human IgMs: developing a therapeutic reagent for demyelinating disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2008;318: 213-39.
- 33 Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, Hansson O, Bjorkqvist M, Traskman-Bendz L, Brundin L, Interleukin-6 Is Elevated in the Cerebrospinal Fluid of Suicide Attempters and Related to Symptom Severity. *Biological Psychiatry* 2009.
- 34 Brietzke E, Stertz L, Fernandes B, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, Chies JA, Kapczinski F, Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2009.
- 35 Miller AH, Maletic V, Raison CL, Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009.
- 36 Hughes GC, Clark EA, Regulation of dendritic cells by female sex steroids: relevance to immunity and autoimmunity. *Autoimmunity* 2007;40: 470-81.

- 37 Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH, Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13: 635-8.
- 38 Whitacre CC, Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology* 2001;2: 777-80.

Alimentos fermentados: ¿Pueden igualmente conseguir los efectos postulados de los probióticos?

Alvaro Daschner

Resumen

La aplicación de la hipótesis de la higiene a los nuevos conocimientos sobre la microbiota humana puede llevarse a cabo también a través del estudio de los alimentos. En especial a partir de sus formas fermentadas que también nos aportan una serie de microorganismos beneficiosos y sus productos. Estos microorganismos están en relación con la multitud de probióticos para los que se postulan efectos saludables.

Partiendo de la hipótesis de la microbiota, que describe la relación existente entre las enfermedades de la civilización y la modificación de la microbiota intestinal, se analiza el origen de la fermentación de los alimentos y la posible adaptación de los humanos a ellos. Durante el neolítico no solo hemos tenido acceso a nuevas fuentes de alimentación, sino también a nuevas formas de preparación, siendo la fermentación una de ellas, que por otro lado están en riesgo de caer en desuso. También se analizan los posibles efectos pre- y probióticos de los alimentos fermentados.

Mientras que las nuevas tecnologías de la alimentación abren las puertas al diseño de probióticos con efectos específicos sobre la salud, no debemos dejar de lado los estudios sobre la posible salubridad de los alimentos fermentados tradicionalmente.

Objetivo

Teniendo en cuenta el conocimiento emergente sobre el origen y la diversidad de la microbiota humana, su relación con enfermedad y salud y los innumerables postulados beneficiosos de los microorganismos probióticos, desde el punto de vista evolucionista surge la pregunta si una adecuada alimentación con alimentos fermentados podría sustituir a los efectos beneficiosos postulados de los pre- y probióticos.

O formulado desde un punto de vista evolucionista, ¿realmente los probióticos o alimentos funcionales que contienen probióticos y que demuestran un efecto beneficioso para la salud proporcionan un valor añadido comparado con los alimentos fermentados tradicionales, a los que sí podríamos habernos adaptado?

Hipótesis de la microbiota

Los alimentos no son solo fuente de nutrientes, sino también de micro-organismos, así que podemos preguntar por el papel para la salud que tienen los micro-organismos o sus derivados, que hemos ingerido o ingerimos a través de la alimentación.

Según Charles Darwin, la selección natural es el principal motor que actúa sobre la evolución. En ella existen diferentes factores de presión que intervienen sobre la variabilidad de rasgos, y la capacidad reproductora será mayor cuanto mejor adaptados estén los rasgos para enfrentarse a los cambios del entorno. Entre estos factores de presión selectiva, algunos de los más importantes son aquellos relacionados con otros seres vivos, como los depredadores o los patógenos (virus, bacterias, hongos, parásitos) por un lado, y por otro la lucha por los recursos necesarios para un adecuado desarrollo hacia la madurez sexual y la posibilidad de reproducción, como el alimento, sustrato u otros factores ambientales.

John B.S. Haldane fue uno de los primeros en reconocer que la lucha contra las enfermedades infecciosas ha sido un agente evolutivo muy importante actuando sobre una multitud de rasgos que han conferido la capacidad suficiente para sobrevivir al ataque de los patógenos [2]. Sin embargo, la comunidad científica está teniendo recientemente en cuenta la posibilidad que distintos rasgos, sobre todo pertenecientes al sistema inmunológico, han podido ser seleccionados no tanto para combatir microorganismos patógenos, si no para mantener y tolerar una multitud de microorganismos que conviven con nosotros y que lejos de ocasionarnos daño nos benefician en una relación de convivencia de mutualismo o simbiosis relacionado con nuestra microbiota [3]. Esto se traduce en una situación en la que necesitamos a ciertos micro-organismos y hemos creado una dependencia de ellos, éste es uno de los postulados de la hipótesis de la higiene [4].

La hipótesis de la higiene y su relación con la Medicina Evolucionista se han revisado recientemente en nuestro primer volumen [5] y solo se resumen aquí los conocimientos necesarios para una mejor comprensión de la siguiente argumentación. Inicialmente, hace unos 20 años, se ha postulado que la falta de exposición a agentes infecciosos aumentaría la susceptibilidad a las enfermedades alérgicas [6], sin embargo autores posteriores ampliaron el concepto de la hipótesis de la higiene a otras enfermedades inflamatorias, relacionando el aumento de su prevalencia a la exposición disminuida a algún tipo de micro-organismos [7]. Una interpretación evolucionista postula que la falta de exposición a cualquiera de estos agentes infecciosos va unida a una pérdida de interacciones reguladoras, y que por consiguiente para su correcta maduración el sistema inmunológico podría haber evolucionado a una cierta dependencia de contacto con parásitos, algunos microorganismos o sus derivados a edades tempranas. La falta o errores de esta maduración explicarían parte del drástico aumento de la prevalencia en las últimas décadas de algunas enfermedades como el asma bronquial, otras enfermedades alérgicas, la diabetes, la esclerosis múltiple o la enfermedad de Crohn.

Caja 1: Definiciones de probiótico y prebiótico, World Gastroenterology Organisation 2011 [1]

Probióticos: Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas.

Estos microbios vivos pueden agregarse a la fórmula de muchos diferentes tipos de productos, incluyendo alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las usadas más frecuentemente como probióticos, pero la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *Escherichia coli* y *Bacillus* también son utilizadas como probióticos. Las bacterias ácido lácticas se han utilizado para la conservación de alimentos por fermentación durante miles de años, pueden tener una doble función, actuando como agentes para la fermentación de alimentos y además potencialmente confiriendo beneficios a la salud.

Prebióticos: Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.

Se añaden a la dieta (fundamentalmente consistentes en polisacáridos no almidón y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) y nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino. Favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas por sobre las nocivas.

La hipótesis de la microbiota es una de las actualizaciones de la hipótesis de la higiene, en la que se postula, que los cambios del estilo de vida sufridos por las sociedades modernas, y en especial vinculadas con la higiene, como la vacunación o el uso de antibióticos estarían relacionados con enfermedad, pero en este caso a través de una modificación de la microbiota, que denominaríamos disbiosis. En este panorama tendría más importancia la posible diferente colonización cutánea e intestinal durante los primeros meses de vida, en especial durante el nacimiento. Durante el proceso de colonización del intestino neonato desde su partida estéril, se ha podido demostrar, por ejemplo, la distinta composición microbiana si se comparan niños que han nacido naturalmente a través del parto vaginal o mediante cesárea [8]. Lo que hace especialmente interesante esta versión de la hipótesis de la higiene es que otros factores de la vida moderna, como el estrés o la dieta, influirían también sobre la composición de la microbiota y explicaría además el simultáneo aumento de muchas otras enfermedades de la civilización como la diabetes mellitus tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares [9].

Entre los logros de la humanidad se tiene en cuenta la importante reducción de morbi-mortalidad por agentes patógenos a través de medidas “higiénicas” de prevención y tratamiento, entre las que se encuentran la descontaminación del agua, la esterilización de la leche y otros alimentos, la vacunación masiva o el amplio uso de antibióticos. Sin embargo, no hay que olvidar que estas medidas podrían tener su influencia sobre la microbiota, ya que también han ocasionado una disminución de contacto y de transmisión horizontal y vertical de microorganismos no patógenos [10].

Dieta paleolítica y microbiota

En la era paleolítica los homínidos, al parecer, se alimentaban de alimentos vegetales y animales nada o poco procesados. Con el comienzo de la agricultura y la ganadería y la continua invención de tecnologías de la alimentación, los humanos han podido acceder en poco tiempo a la posibilidad de ingesta de nuevos alimentos como la leche no humana, los cereales en grandes cantidades, sobre todo tras la invención de distintos métodos de hacerlos más digeribles, los azúcares y aceites refinados, el alcohol o la sal, en cantidades previamente no conocidas. Además, mediante la selección voluntaria de fuentes de alimentación, en especial en relación a los animales domesticados, se ha cambiado también la composición y consecuentemente la calidad de los alimentos ingeridos.

Para algunos autores, muchas enfermedades actuales podrían ser consecuencia del alejamiento de nuestra dieta de aquella que seguían nuestros antepasados durante mucho tiempo y para la que no habría habido tiempo suficiente de adaptación mediante selección natural en muchos casos [11]. En relación al posible efecto sobre la microbiota, se ha visto por ejemplo, que la dieta elevada en grasas en países desarrollados está asociada a un descenso de la diversidad de la microbiota intestinal con una abundancia relativa de Actinobacterias y Firmicutes comparado con Bacteroidetes [12, 13]. Ésta reducción de diversidad se ha asociado además a un descenso en la diversidad funcional en sujetos obesos, con una reducción de secuencias metabólicas [14]

Entre las muchas consideraciones sobre la microbiota, convendría destacar aquí algunos aspectos. En el tubo digestivo se mantienen en grandísimas cantidades centenares de especies beneficiosas en convivencia mutua y con el hospedador, estableciendo relaciones de mutualismo o simbiosis, en las que las necesidades de cada asociado son suministradas solamente por el otro, lo que puede tener como consecuencia una pérdida total de independencia. Se puede considerar el intestino como un sistema de cultivo continuo [15]. El equilibrio ecológico va unido a la relación mutua con el sustrato, en la que el organismo humano compite por y extrae las sustancias nutritivas de la alimentación, mientras que también proporciona entre otras cosas como nutriente a la microbiota [16].

El tracto gastrointestinal, sobre todo el intestino grueso, alberga una comunidad microbiana capaz de una fermentación continua, que es fruto de la llegada al colon de carbohidratos complejos como la celulosa, pectina, hemicelulosa o almidón que escapan a la digestión del hospedador humano y sirven como sustrato para la fermentación.

Existen varios ejemplos en la naturaleza, que demuestran la necesidad del hospedador de albergar micro-organismos para una correcta utilización de los alimentos. Un ejemplo clásico es el de las termitas, insectos que se alimentan de la celulosa contenida en la madera y sus derivados. Lo importante en este contexto es que la termita obrera ingiere y tritura la madera, pasándola al estómago e intestino medio, donde sufre la acción de enzimas proteolíticas y amilolíticas. Posteriormente la comida pasa a la denominada cámara de fermentación, donde unos protozoos especializados son los responsables de la degradación final que proporciona energía al hospedador.

Fermentación

La fermentación es un proceso catabólico que no requiere oxígeno. Según su producto final se divide en fermentación alcohólica, acética, láctica etc. Éstos son los productos finales de más interés en los procesos de fermentación de los alimentos. Mientras que los lácteos fermentados son el grupo de alimentos fermentados más en auge en los últimos tiempos y se utilizan en sus distintas formas como alimentos funcionales con probióticos seleccionados y estudiados, no debemos de olvidar los muchos grupos alimenticios que se usan en procesos de fermentación. Ellos incluyen bebidas alcohólicas como la cerveza y el vino, los cereales, la carne, el pescado, las frutas y otros vegetales. Se estima que un tercio de la alimentación humana es de origen fermentado [15], cayendo en desuso algunas formas de preparación y prevaleciendo frecuentemente los alimentos con los procedimientos industrializados [17].

Los microorganismos implicados más importantes en la fermentación de los alimentos pueden agruparse en tres grupos mayores: las bacterias lácticas, las levaduras y los hongos.

Si queremos analizar desde el punto de vista evolucionista la relación existente entre microbiota, probióticos y fermentación sobre la enfermedad o los posibles tratamientos, cabría preguntar sobre todo por el efecto que pueda tener la ingesta de alimentos fermentados sobre la microbiota y sobre todo si la microbiota de nuestros antepasados ha podido sufrir cambios en su composición cuando se han ido progresivamente inventando técnicas de fermentación (Figura A).

Existen ya varios estudios epidemiológicos que relacionan enfermedad con la microbiota e innumerables estudios clínicos del efecto de diferentes cepas de probióticos sobre varias alteraciones o enfermedades.

Los probióticos usados en los estudios clínicos provienen generalmente de los alimentos, pero cabe mencionar que las estirpes de probióticos existentes de las cavidades oral, vaginal y del tracto digestivo han demostrado un potencial aún mayor para el beneficio de la salud que las estirpes que se encuentran o son usados en la fermentación de alimentos [18]. *Lactobacillus reuteri*, por ejemplo es una bacteria beneficiosa que se encuentra en el tracto digestivo de varias especies de mamíferos, incluido el ser humano, habiéndose considerado probióticos varias cepas diferentes [19].

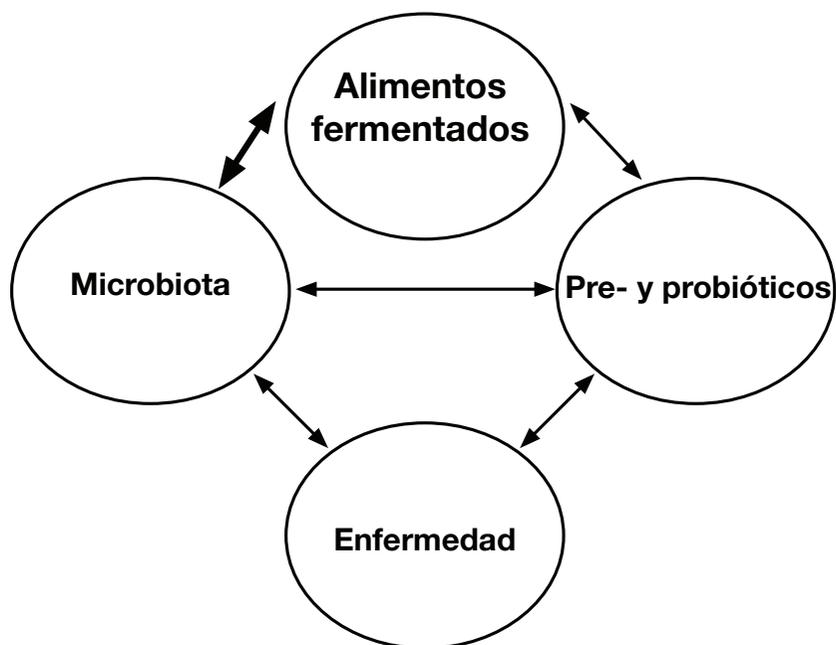


Figura A: Relación entre enfermedad, microbiota, alimentos fermentados, así como pre- y probióticos. Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación existente entre las alteraciones en la microbiota y la enfermedad, mientras que los estudios clínicos investigan la posible utilidad terapéutica de los pre- y probióticos. Los probióticos tienen una estrecha relación con los alimentos fermentados. Sin embargo, cabe analizar la relación entre los alimentos fermentados, su efecto sobre la microbiota en el pasado y en la actualidad, así como sus posibles cualidades beneficiosas o terapéuticas.

Un modo de ubicar el papel de los probióticos como posibilidad terapéutica (Figura B) es reconocer que los alimentos fermentados tienen su origen paralelo al origen de la agricultura y ganadería [12]. Las prácticas artesanales y empíricas han conducido a la fermentación de alimentos de origen animal o vegetal y datan de varios miles de años. Los alimentos funcionales contienen bacterias seleccionadas según sus propiedades, pero también es posible seleccionar microorganismos para su administración en forma de liofilizados, por ejemplo en cápsulas o sobres, lo que les confiere un estatus de fármaco (Figura B).

Mientras que se encuentran múltiples estudios de administración de probióticos en alimentos funcionales o como fármacos, probablemente debido a consideraciones metodológicas, son menos los estudios que demuestren el efecto beneficioso para la salud de los alimentos fermentados con métodos tradicionales.

Orientación evolucionista

Con estos datos introductorios se podrían plantear las siguientes preguntas:

¿Es la fermentación un proceso natural? y ¿En qué situaciones podríamos encontrarla?

¿Podemos añadir también la fermentación a las funciones del intestino? y ¿en qué se diferenciaría de la fermentación en otros ecosistemas?

¿Cuál es el origen de los microorganismos participantes en la fermentación?

¿Existen datos que nos digan donde aparecieron por primera vez las bacterias o los eucariotas, si en el intestino de los animales o fuera?

¿Existe contaminación o transferencia de especies de los alimentos al intestino o al revés?

¿La adaptación (donde exista) a los alimentos nuevos desde el neolítico está asociada a la adaptación a los micro-organismos de los alimentos?

Esta pregunta iría directamente asociada al título de este capítulo y la posible inquietud del consumidor sobre el valor añadido de los pro-y prebióticos comparado con los alimentos tradicionalmente fermentados [20]. Comenzando con la última pregunta debemos aclarar que la adquisición de nuevos alimentos en especial desde el comienzo del neolítico ha ido obligadamente en paralelo a nuevas formas de procesamiento. Muchos de los alimentos vegetales debían ser previamente tratados para mejorar la digestión, evitar efectos tóxicos o ayudando a conservar los alimentos reduciendo la multiplicación de bacterias patógenas. El acceso a la leche de vaca u otros animales ha ofrecido varias ventajas nutritivas e incluso se ha postulado que la ingesta de leche fresca como líquido como aportación de líquido ha disminuido la probabilidad de infecciones transmitidas sino por agua contaminada. Sin embargo, el humano no estaba preparado para tolerar la leche más allá de la edad infantil. De hecho algunas poblaciones aún no se han adaptado genéticamente a su tolerancia digestiva, siendo la prevalencia de tolerancia generalmente más alta en aquellas poblaciones con historia más larga de domesticación de bovinos [21]. Sin embargo, un alto porcentaje de utilización de la leche es y ha sido en forma de sus distintas formas de procesamiento fermentador, lo que en algunos casos reduce la cantidad presente de lactosa, proteína responsable de la intolerancia [22]. Al desarrollar, en la mayoría de los casos de forma no intencionada, estos procesos se consiguieron varios efectos, de los cuales algunos sí han tenido que ser seleccionados por el hombre de forma intencionada: la mayor conservación del alimento, así como, la mayor tolerancia de los mismos que son efectos visibles y sentidos de forma consciente. Al ser introducidos en la dieta, no podemos descartar que ello haya producido un cambio de la composición de nuestra microbiota.

Otro ejemplo sería la “domesticación” de los cereales, fruto de una continuada selección no intencionada de los rasgos de los cereales o sus semillas: se coleccionaban preferentemente los de un mayor tamaño, una menor dispersión y la presencia de semillas en forma agrupada. Para una mayor tolerancia se inventaron procedimientos como la germinación, el tostado, la cocción, pero también la fermentación, en la elaboración de pan

La primera evidencia de fermentación del pan data de unos 4000 a.C. cuando se creó la masa ácida [23] (Ver caja 2). De hecho la cerveza y el pan, ambos productos de la fermentación de cereales parece haber sido la dieta básica de las clases bajas y hay escritos indicando el sueldo de entre 3 y 5 piezas de pan y dos jarras de cerveza diarios para la construcción de las pirámides [23]. Galeno describió la masa ácida como más saludable y esta forma de fermentación ha sido la más común hasta la Edad Media. Debemos entender la necesidad de fermentación ácida si se utiliza centeno que contiene poco gluten, que es necesario para atrapar los gases que ocasionan que suba el pan. También hay que entender que mientras que el trigo y la cebada han sido los cereales más comúnmente cultivados en la región mediterránea, en los países nórdicos, el cultivo de centeno era más fácil o rentable. Y no hay que dejar de mencionar que factores socioculturales y modas han influenciado en gran medida las preferencias de sabor o textura. Tampoco se puede descartar que el ergotismo, una grave enfermedad que surgía de la contaminación del centeno con el cornezuelo (*Claviceps purpurea*) haya contribuido a buscar la preferencia por otros cereales [24].

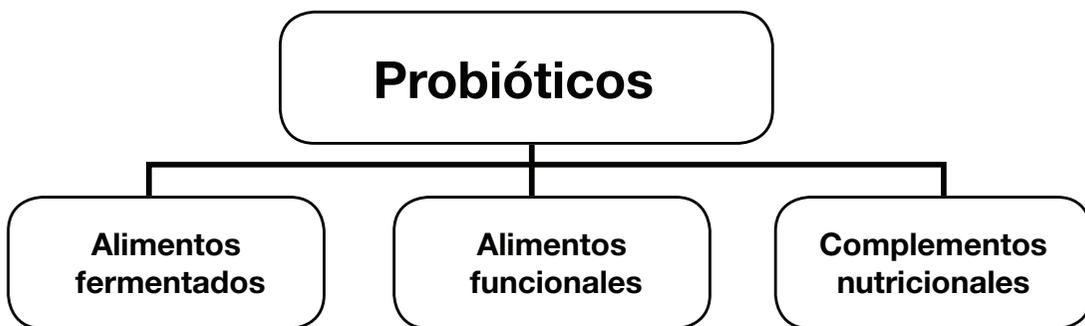


Figura B: Los probióticos se administran sobre todo en el contexto de alimentos funcionales, en los que se busca mejorar la salud, bien de forma preventiva o intentando tratar alguna enfermedad. En este contexto son alimentos que contienen microorganismos vivos, como en los múltiples productos lácteos disponibles. Pero también pueden ser administrados en forma de liofilizados (p.e. en sobres), adquiriendo carácter de complemento nutricional. Sin embargo no debemos olvidar que los alimentos fermentados tradicionalmente son una fuente no solo de elementos de alto valor nutritivo, sino también de microorganismos con potenciales beneficiosos.

Si se interpreta la fermentación de los alimentos como una tecnología desarrollada por el hombre moderno, de no más de entre 5.000 y 10.000 años, nos hallamos ante una de las preguntas mencionadas anteriormente, y por tanto se debería de profundizar en el estudio sobre la existencia de fermentación natural.

En relación a las levaduras, la respuesta parece más fácil. *Saccharomyces cerevisiae* es la levadura utilizada para la elaboración del vino, la cerveza y el pan, mientras que su hábitat natural parece ser sobre todo las frutas en un entorno no influenciado por el hombre.

En la elaboración de la masa ácida, se pueden utilizar cultivos iniciadores, que pueden ser bien de origen industrial o de elaboración propia, guardando siempre algo de la masa en su fase de fermentación avanzada. Sin embargo, si realizamos una fermentación espontánea, mezclando solamente harina y agua a una temperatura adecuada y refrescando diariamente la masa añadiendo más agua y harina, nos preguntamos por el origen de los microorganismos capaces de producir la acidificación de la masa y la producción de CO₂, que constituye el gas atrapado en las burbujas que aparecen.

Tenemos suficiente evidencia de que el propio alimento, en este caso la harina, va acompañada desde el principio de los microorganismos responsables, no solo las levaduras, sino también los lactobacilos, constituyendo estos agentes parte del ecosistema local en las panaderías o harineras. También puede haber contaminación del entorno, el aire o los utensilios. Pero también se ha confirmado la posible “contaminación” de origen intestinal [25]. Así se ha constatado en los estudios realizados en nuestra época. ¿Pero la primera masa ácida, que probablemente haya surgido por casualidad, hace 6000 años o más, de qué microorganismos se habrían nutrido y de donde procederían?

En este sentido hay un artículo que analiza la “domesticación” de los microorganismos implicados en los procesos de fermentación [18]. Probablemente desde el comienzo de la agricultura los humanos comenzaron a controlar de forma empírica los procesos de fermentación de los alimentos para conseguir cualidades de sabor, textura o evitar el deterioro de los alimentos. Douglas y Klaenhammer dan por hecho que los microorganismos de la fermentación en los alimentos tienen su origen en la microbiota humana. Analizan

La adaptación de algunos de los micro-organismos como los lactobacilos, que forman parte de la microbiota humana y de muchos alimentos fermentados, pero también de hongos o levaduras eucariotas como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* o el hongo *Aspergillus oryzae*. Los cambios adaptativos se pueden resumir en tres grandes categorías:

1. La pérdida de capacidad biosintética, que ya no sería tan necesaria en un entorno muy rico en nutrientes. Incluso la pérdida de factores de virulencia en cepas de estreptococos o *Aspergillus oryzae*.

2. La adquisición de nuevos rasgos competitivos, mediante transferencia génica horizontal y elementos extracromosomales.

3. La especialización a entornos alimentarios específicos

Es de esperar que si el origen de algunos microorganismos de la fermentación es el intestino humano o de otros mamíferos, debería de existir un mayor beneficio para la salud con esas cepas. De hecho existen publicaciones que defienden que el potencial para la salud es mayor en esas especies y cepas [18].

Beneficios postulados de la fermentación de alimentos

Como ya se dijo, una vez inventada de forma intencionada o no intencionada la técnica de fermentación de cada uno de los alimentos, el humano ha ido mejorándola, seleccionando aquellos métodos que confirieron según criterios voluntarios mayor o mejor conservación, digestibilidad, sabor o textura. Pero además se han podido constatar varios efectos beneficiosos para la salud que no han podido ser fruto de la selección voluntaria. Cabe en este lugar preguntarse si aquellos grupos poblacionales que han desarrollado y aplicado antes la fermentación han aumentado su eficacia biológica, en especial si tenemos en cuenta que muchos de los atributos saludables que se detallan abajo, no pueden haber sido fruto de una selección evolutiva voluntaria o cultural. Aunque es de esperar que las ventajas obvias de la fermentación hayan sido transmitidas a otras poblaciones, aquellos grupos poblacionales de regiones geográficas distantes, a cuyos alimentos se han transferido de casualidad microorganismos más beneficiosos, podrían haber tenido ventajas biológicas selectivas, habiendo ampliado al mismo tiempo con más facilidad no sólo su espectro geográfico de transmisión cultural de su método, sino también de las bacterias o los eucariotas beneficiosos a través de transmisión horizontal. Esto explicaría porqué para la mayoría de los alimentos fermentados estudiados se han podido encontrar tantos efectos positivos para la salud. Al mismo tiempo daría un punto de salida a la pregunta de si nos hemos adaptado a los alimentos fermentados.

Cuando hablamos aquí de adaptación, podemos referimos a una mejor tolerancia del alimento, mayor provecho nutritivo o cualquier otro factor relacionado que aumente la eficacia biológica. Aunque 10.000 años (unas 400 generaciones) parece poco tiempo para la adaptación génica, sí se ha postulado ésta para la intolerancia a la lactosa, en la que varios alelos autosómico dominantes confieren la persistencia de la lactasa hasta la edad adulta [26]. Sin embargo, existen otros mecanismos de adaptación con un efecto más rápido: se ha postulado que la cultura ha tenido un importante papel para la adaptación, como por ejemplo mediante el uso de procesamientos de los alimentos tales como su fermentación. Una adecuada fermentación de la leche puede disminuir considerablemente el contenido de lactosa. Pero una hipótesis que tendría igualmente cabida en un enfoque evolucionista sería que la microbiota intestinal de algunas poblaciones podría haber co-evolucionado con los humanos que ingieren ali-

mentos lácteos y sustituir la función enzimática cuando se pierda en la edad adulta. Varios microorganismos poseen esta función de lactasa. Esta microbiota adquirida se transmitiría por “contagio” vertical y horizontal sin necesidad de modificación genética del humano.

Los procesos de fermentación también enriquecen la calidad del alimento. Se ha confirmado que aumenta la biodisponibilidad de proteínas, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, vitaminas B, K y folatos, así como de minerales como hierro, zinc, calcio [27, 28]. En parte consiguen este efecto mediante detoxificación, en especial, degradando factores anti-nutritivos como los taninos, polifenoles o fitatos. Los fitatos son responsables de la baja solubilidad de los minerales antes expuestos, ya que tienen una acción secuestrante de los mismos. Las fitasas que degradan estos factores anti-nutritivos son enzimas presentes en una variedad de alimentos vegetales, pero en insuficiente cantidad, mientras que algunos métodos de fermentación, como la elaboración de la masa ácida, consiguen, entre otras mediante disminución del pH, una reducción el contenido de fitatos [29, 30].

En el caso del yogur por ejemplo, la actividad lactasa del cultivo microbiano con *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* deriva en una baja cantidad de lactosa y reduce de esta forma la malabsorción resultante en individuos susceptibles. Otros lactobacilos tienen actividad alfa-galactosidasa y pueden eliminar la fracción de carbohidratos responsables de la producción de gases ocasionados por legumbres o leches de soja [31].

En ocasiones si se ingieren microorganismos viables en suficientes cantidades, se ha comprobado su paso al intestino y la posible influencia al menos temporal sobre la composición de la microbiota [31].

Finalmente, debemos mencionar algunos efectos específicos estudiados de algunos alimentos fermentados, como su efecto positivo sobre el colesterol y la enfermedad cardiovascular, efectos anti-cancerígenos, cierta protección frente a la diabetes mellitus tipo 2 o sobre alteraciones digestivas funcionales [28].

En relación a los metabolitos producidos por los microorganismos encontramos entre otros, oligosacáridos y exopolisacáridos. Los últimos constituyen polisacáridos producidos por las propias bacterias y no son fruto de la degradación directa de polisacáridos del alimento. Ejemplos como los fructanos o glucanos son resistentes a altas temperaturas y al pH bajo del alimento en fermentación, pero también del estómago y no se digieren en el intestino delgado. Pueden así llegar intactos al colon, donde estimulan la fermentación adicional a los ácidos grasos de cadena corta con potencial beneficioso para la salud. Además se ha comprobado que estimulan selectivamente el crecimiento de Bifidobacterias y Lactobacilos, por lo que se les puede considerar prebióticos. Así la alimentación con pan fermentado mediante masa ácida, aunque dado su proceso de cocción no se espera que aporte microorganismos vivos, sí añade un valor nutritivo con potencial prebiótico [13, 29].

Conclusiones

El precio que pagamos para obtener una mayor seguridad alimentaria y evitar infecciones importantes y potencialmente letales es el posible efecto negativo sobre la microbiota que podría a su vez estar relacionado con la aparición de otras enfermedades crónicas. El uso temprano de antibióticos p.e. se ha asociado a una mayor probabilidad de padecer enfermedades alérgicas [32].

Podemos concluir que la fermentación de alimentos en la historia ha hecho posible no solo su mejor conservación, sino también un máximo aprovechamiento de digestibilidad y valor nutritivo. La posible modificación de la microbiota se ha relacionado en los países desarrollados con la hipótesis de la higiene, pero otros factores, sobre todo relacionados con la alimentación, también son capaces de modificar nuestra microbiota. Si postulamos que hemos sido capaces de adaptarnos, junto con la microbiota con la que convivimos, a estas nuevas formas de alimentación, cabría esperar que algunas enfermedades analizadas en el contexto de la hipótesis de la higiene, estuvieran también relacionadas con una posible reducción o modificación del aporte de los alimentos fermentados.

Mientras que el emergente conocimiento sobre la microbiota y los probióticos abre las puertas al diseño de nuevas tecnologías de la alimentación enfocadas para actuar sobre la composición microbiana de todo del intestino, no debemos dejar de lado el estudio de los efectos potencialmente beneficiosos de los alimentos fermentados tradicionalmente y tal vez volver a su uso como está ocurriendo en la elaboración del pan con masa ácida.

Caja 2: Microorganismos en la fermentación del pan

Para adquirir una adecuada consistencia del pan y conseguir una textura más fina, siempre se necesita algún proceso de fermentación de la harina. Mientras que también existen panes sin fermentar, algún proceso de fermentación es necesario para que suba la masa y de esta forma conseguir una textura más ligera, además de otros atributos culinarios. Muchos panes fermentados actuales usan para su fermentación directamente la levadura industrial, pero los primeros procesos de fermentación en la historia y que se mantienen en algunas regiones usan el proceso de fermentación con . En este proceso mucho más lento, los gases necesarios para la esponjosidad de la masa son producidos inicialmente por lactobacilos diversos y solamente al final del proceso empiezan a crecer las levaduras o bien espontáneamente o introducido por el panadero. Estos lactobacilos pueden ser introducidos por cultivos iniciadores, que también existen de forma industrial, pero el método más tradicional y que ha llegado hasta nuestros días es el de mantener siempre vivo una parte del cultivo y usarlo como cultivo iniciador “casero”.

Referencias

- 1 Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N, Organization WG, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46: 468-81.
- 2 Haldane JBS, Dronamraju KR, Selected genetic papers of J.B.S. Haldane. New York: Garland Pub.,1990.
- 3 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI, Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307: 1915-20.
- 4 Rook GA, The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101: 1072-4.
- 5 Daschner A, Una visión evolucionista de la hipótesis de la higiene en alergia y las enfermedades inflamatorias crónicas. In: Daschner A, Gómez-Pérez JL editores. *Medicina Evolucionista Aportaciones pluridisciplinares Volumen I*. Madrid: MedEvo, 2012: 75-91.
- 6 Strachan D, Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299: 1259-60.
- 7 Rook GA, 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol* 2010;160: 70-9.
- 8 Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO, Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5: e177.
- 9 Round JL, Mazmanian SK, The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9: 313-23.
- 10 Cho I, Blaser MJ, The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13: 260-70.
- 11 Eaton SB, Konner M, Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312: 283-9.
- 12 Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J, Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81: 341-54.
- 13 Candela M, Maccaferri S, Turrone S, Carnevali P, Brigidi P, Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design. *Int J Food Microbiol* 2010;140: 93-101.
- 14 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsuneneko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI, A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457: 480-4.
- 15 van Hylckama Vlieg JE, Veiga P, Zhang C, Derrien M, Zhao L, Impact of microbial transformation of food on health - from fermented foods to fermentation in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Biotechnol* 2011;22: 211-9.
- 16 Rabi BA, Gibson GR, Carbohydrates: a limit on bacterial diversity within the colon. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2002;77: 443-53.
- 17 Borresen EC, Henderson AJ, Kumar A, Weir TL, Ryan EP, Fermented foods: patented approaches and formulations for nutritional supplementation and health promotion. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2012;4: 134-40.

- 18 Douglas GL, Klaenhammer TR, Genomic evolution of domesticated microorganisms. *Annu Rev Food Sci Technol* 2010;1: 397-414.
- 19 Reuter G, The Lactobacillus and Bifidobacterium microflora of the human intestine: composition and succession. *Curr Issues Intest Microbiol* 2001;2: 43-53.
- 20 Heller KJ, Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 374S-79S.
- 21 Gluckman PD, Beedle A, Hanson MA, Principles of evolutionary medicine. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2009.
- 22 Beja-Pereira A, Luikart G, England PR, Bradley DG, Jann OC, Bertorelle G, Chamberlain AT, Nunes TP, Metodiev S, Ferrand N, Erhardt G, Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet* 2003;35: 311-3.
- 23 Hirschfelder G, Europäische Esskultur. Geschichte der Ernährung von der Steinzeit bis heute, 2001.
- 24 Jacob HE, Six thousand years of bread. New York: Doubleday, Doran, and Co.; 1944.
- 25 De Vuyst L, Vrancken G, Ravyts F, Rimaux T, Weckx S, Biodiversity, ecological determinants, and metabolic exploitation of sourdough microbiota. *Food Microbiol* 2009;26: 666-75.
- 26 Swallow DM, Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003;37: 197-219.
- 27 Poutanen K, Flander L, Katina K, Sourdough and cereal fermentation in a nutritional perspective. *Food Microbiol* 2009;26: 693-9.
- 28 Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY, Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006;100: 1171-85.
- 29 Corsetti ASL, Lactobacilli in sourdough fermentation. *Food Res Int* 2007;40: 539-58.
- 30 Blandino AA-A, ME. Pandiella, SS. Cantero, D. Webb, C., Cereal-based fermented foods and beverages. *Food Res Int* 2003;36: 527-43.
- 31 Kalantzopoulos G, Fermented products with probiotic qualities. *Anaerobe* 1997;3: 185-90.
- 32 Noverr MC, Huffnagle GB, The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005;35: 1511-20.

Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista

En este apartado se muestran nuestras actividades relacionadas con la Medicina Evolucionista de los años 2009 a 2013.

Todas las actividades se han desarrollado en el Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

2009: Jornada Inaugural:
Medicina Evolucionista y su aplicabilidad en Alergia e Inmunología
(2 de diciembre de 2009)

Coordinadores: Alvaro Daschner y Silvia Sánchez-Ramón

Moderadores: José-Luis Gómez Pérez y María-José Trujillo Tiebas

Bienvenida y presentación de la jornada

A. Daschner. Servicio de Alergia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Medicina Evolucionista: ¿Qué utilidad tiene?

JE. Campillo Alvarez. Departamento de Fisiología. Universidad de Extremadura.

Mecanismos básicos en Evolución

JL Gómez Pérez. Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid

Mecanismos genéticos en la Evolución y enfermedades

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Evolución del género *Homo*

L. Drak. Departamento de Zoología y Antropología Física, Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid

El reconocimiento inmunológico desde una perspectiva evolucionista

S. Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Las enfermedades alérgicas en la Medicina Evolucionista

A. Daschner. Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

Co-evolución entre parásito y hospedador

C. Cuéllar del Hoyo. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid

Virus H1N1: perspectivas evolucionistas

T. Alarcón Caverro. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

2010: II. Jornada de Medicina Evolucionista: De la paleopatología a los aspectos evolucionistas de la Medicina

(30 de noviembre de 2010)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y Maria-José Trujillo Tiebas

Las enfermedades infecciosas en la paleopatología

JL. Gómez Pérez. Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid

La cadera humana y la evolución del cerebro

G. Trancho: Departamento de Zoología y Antropología Física, Facultad de Biología - Universidad Complutense de Madrid

La conducta humana desde el punto de vista evolucionista

J. Sanjuan. Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Genética y epigenética en el proceso evolutivo del ser humano

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

La hipótesis de la higiene en alergia y autoinmunidad

A.Daschner. Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

De ratones y mujeres: Dimorfismo sexual inmunológico desde una visión evolucionista

S. Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

2011: III. Jornada de Medicina Evolucionista:
Infecciones como motor de evolución

(29 de noviembre de 2011)

Coordinadores: Alvaro Daschner, Maria-José Trujillo Tiebas y José-Luis Gómez Pérez

Introducción e hipótesis: Micro-organismos y parásitos: ¿patógenos o dependencia?

A. Daschner. Servicio de Alergia, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

¿Qué han dejado huella en el sistema inmunológico?

S. Sánchez-Ramón. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Co-adaptación patógeno-vector: lecciones desde veterinaria

S. Olmeda García. Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense, Madrid

Las parasitosis en la historia de la humanidad

C. Cuéllar del Hoyo. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid

La historia evolutiva de *Helicobacter pylori*

T. Alarcon Caveró. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Papel del HLA en los tratamientos antirretrovirales en los pacientes VIH+

R. García Delgado. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez-Díaz-Capio, Madrid

De la quina a la vacuna de la Malaria: la lucha contra el paludismo

C. Giménez Pardo. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares

2012: IV. Jornada de Medicina Evolucionista:
Enfermedad y eficacia biológica

(4 de diciembre de 2012)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y Maria-José Trujillo Tiebas

Virus oncogénicos y evolución

Catarina Reis Vieira. Stem Cells and Cancer research Group. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

Genoma y salud: la visión de la variación genética y la adaptación

Jaume Bertranpetit Busquets. IBE, Institut de Biologia Evolutiva (UPF-CSIC), Barcelona

De Freud a la epigenética

M^a Luisa Martínez Frías. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Madrid

Sobre mitocondria y evolución: patología y adaptación

M^a José Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria- Fundación Jiménez Díaz, Madrid

La enfermedad como precio por la diversidad

Miguel Fernández Arquero. Sección de Inmunogenética, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario San Carlos, Madrid

Inmunovigilancia o inmunoedición

José Ramón Regueiro González-Barros. Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

2013: V. Jornada de Medicina Evolucionista:
Retanda la Medicina Evolucionista. Niveles de adaptación y enfermedad
(3 de diciembre de 2013)

Coordinadores: Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez y Maria-José Trujillo Tiebas

Las diferentes caras de la Medicina Evolucionista

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Papel de la selección natural frente a otros mecanismos de evolución

Juan Moreno Klemming. Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales-CSIC, Madrid

Epigenética y adaptación a corto plazo

Guiomar Pérez de Nanclares. Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz

Programación fetal: ¿enfermedad programada?

Pilar Montero López. Unidad de Antropología. Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid

Límites de la adaptación fisiológica y plasticidad fenotípica

Juan-Francisco Romero Collazos. Grupo de Investigación EPINUT. DeporClinic, Clínica de Medicina Deportiva y Fisioterapia. Coslada Madrid

Adaptación cultural: el ejemplo de la intolerancia a la lactosa

María-Dolores de Marrodán. Grupo de Investigación EPINUT. Dpto. de Zoología y Antropología Física. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid

2010: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista:

Primer ciclo:

1. Seminario: Patología alérgica respiratoria y su enfoque evolucionista

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Descripción de conceptos básicos en Genética evolutiva: founder effect, genetic drift, linkage disequilibrium

MJ. Trujillo Tiebas

Tratamientos actuales en alergia

I. Ojeda

Parásitos Tricúridos y Ancilostómidos

C. Cuéllar

Efecto de la infección por Trichuris muris en un modelo murino de colitis experimental

MC. Vegas Sánchez

Posibilidades de tratamientos que surgen de un enfoque evolucionista

A. Daschner

2. Seminario: Análisis de los aspectos “adaptativos” de los procesos epigenéticos y su implicación en reproducción humana

(Coordinadora: Maria-José Trujillo Tiebas)

Breve introducción a la epigenética

MJ. Trujillo Tiebas

Estrategias de reproducción y sociobiología en primates

JL. Gómez Pérez

Epigenética del periodo pre-implantación

ML. Martínez-Frías

Aspectos éticos de la reproducción asistida

I. Lorda Sánchez

3. Seminario: Enfermedades infecciosas y parasitarias en la antigüedad: aportaciones de la paleopatología

(Coordinador: José-Luis Gómez Pérez)

Las enfermedades infecciosas en paleopatología

JL. Gómez Pérez

La sífilis y su determinación en los restos esqueletizados

J. Herrerin López

El diagnóstico paleopatológico de las enfermedades infecciosas: relidades, limitaciones y quimeras

Manuel Campo Martín

El papel del sistema inmunológico en la respuesta humana al bacilo de la tuberculosis

S. Sánchez-Ramón

2011: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista:
Segundo ciclo:

1.Seminario: Alimentos y evolución

(26/04/2011. Coordinadora: Isabel Ojeda)

Introducción a los aspectos evolucionistas de la alimentación

I. Ojeda

Enfermedad celiaca y Evolución

Jl. Serrano Vela

Implicación clínica de las modificaciones en la expresión de los alérgenos alimentarios

C. Blanco Guerra

Inducción oral de tolerancia con alimentos en pacientes alérgicos en grado intenso

I. Ojeda

2. Seminario Suicidio y evolución: una relación ¿paradójica?

(24/05/2011: Coordinador: Hilario Blasco Fontecilla)

Muerte Celular programada: del cáncer a las neuronas

C. Vaquero Lorenzo

El Determinismo Biológico en el marco de la Medicina Evolucionista

I. Grueso

La cultura de la muerte en las diversas sociedades humanas

JL. Gómez Pérez

Suicidio y evolución: una paradoja aparente

H. Blasco Fontecilla

3. Seminario: Una perspectiva evolutiva y poblacional de la obesidad

(07/06/2011: Coordinador: José Luis Gómez Pérez)

Introducción a aspectos evolucionistas de la obesidad

JL Gómez Pérez

Impacto de la Globalización sobre la condición nutricional de los grupos humanos: transición nutricional y epidemiología de la obesidad

MD. Marrodán Serrano

¿Por qué unos engordamos más que otros? Ambiente, heredabilidad y genes de predisposición a la obesidad

M. González Montero de Espinosa

Identificación de variantes SNP (Single Nucleotide Polimorphisms) asociadas a composición corporal: resultados en poblaciones latinoamericanas actuales

MS. Mesa

4. Seminario: Alteraciones de la pubertad en el ser humano

(20/09/2011 Coordinador: Maria José Trujillo Tiebas)

Introducción a los aspectos evolucionistas de la pubertad

MJ. Trujillo Tiebas

Desarrollo sexual en primates

I. Grueso

Trastornos de la pubertad desde un punto de vista endocrinológico: pubertad precoz y pubertad retrasada

L. Soriano Guillén

Síndromes genéticos que cursan con trastornos de la pubertad.

I. Lorda Sánchez

5. Seminario: Dimorfismo sexual en sistemas no reproductivos: perspectiva evolucionista

(25/10/2011: Coordinadora: Silvia Sánchez-Ramón)

Dimorfismo sexual en la percepción del dolor

E. Sánchez Pérez

Dimorfismo sexual inmunológico

M. Tejera-Alhambra

Tratamiento del Dimorfismo sexual en la Historia de la Ciencia

C. Mournaud

6. Seminario: Infecciones como motor de evolución

(15/11/2011: Coordinador: Alvaro Daschner)

¿Qué papel tienen los micro-organismos y parásitos en nuestra salud?

A. Daschner

Los parásitos del pasado

C. Cuéllar

**¿Qué nos dice el sistema inmunológico sobre nuestra relación
con micro-organismos en el pasado?**

S. Sánchez-Ramón

Variabilidad de los genes HLA

M. Fernández Arquero

2012: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista:

Tercer ciclo:

1.Seminario: Cáncer y evolución I

(22/05/2012. Coordinadores: José-Luis Gómez Pérez y Eva Arranz Muñoz)

El cáncer en la paleopatología

José-Luis Gómez Pérez

Evolución clonal en el cáncer: Selección natural a nivel celular

Eva Arranz Muñoz

Domesticación y cáncer

Manuel de Pablo Martínez-Ubago

El papel del sistema inmunitario en el cáncer

José Ramón Regueiro González-Barros

2. Seminario Cáncer y evolución II

(12/06/2012. Coordinadores: Eva Arranz Muñoz y José-Luis Gómez Pérez)

Los virus y el cáncer

Catarina Reis Vieira

Estudios farmacogenéticos para la personalización de tratamientos

Rosa Riveiro Álvaro

Las mutaciones frente a inhibidores de Tirosincinasa BCRABL1 en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Preexistencia, coexistencia y resistencia

Juan Luis Steegmann Olmedillas

3. Seminario: Alimentos vivos: una perspectiva evolucionista

(25/09/2012. Coordinador: Alvaro Daschner)

Los parásitos en los alimentos

Carmen Cuéllar del Hoyo

Seguridad alimentaria: ¿De qué debemos protegernos?

M^o del Carmen de la Rosa Jorge

Alimentos fermentados: su relación con nuestro microbioma

Carmina Rodríguez

¿Pueden los alimentos susitar los pre-, pro-, y postbióticos?

Alvaro Daschner

4. Seminario: Talla baja idiopática. Análisis de la talla desde una perspectiva evolucionista

(30/10/2012. Coordinadora: Maria José Trujillo Tiebas)

Aspectos antropológicos de la talla en la especie humana

José-Luis Gómez Pérez

Aspectos genéticos de la talla baja patológica

Maria-José Trujillo Tiebas

Aspectos genéticos de la talla baja idiopática

María Fenollar Cortés

Utilidad de la serie ósea en el diagnóstico diferencial de talla baja

Ignacio Pastor

2013: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista:

Cuarto ciclo:

1.Seminario: La evolución de la dentición en el ser humano.¿Como ha influido en nuestra forma de vida? DIETA vs. ESTÉTICA

(21.05.2013. Coordinadora: Maria-José Trujillo Tiebas)

Dientes en primates. Dientes en humanos. Semejanzas y diferencias.

José-Luis Gómez Pérez

Genes implicados en el crecimiento y desarrollo craneofacial.

Maria-José Trujillo Tiebas

La salud buco-dental hoy, perspectiva evolutiva.

José Ignacio Zalba

2. Seminario: La pigmentación de la piel. Varibilidad y patología. Adaptación al medio.

(11.06.2013. Coordinadora: Maria-José Trujillo Tiebas)

Aspectos adaptativos/desadaptativos del color de la piel.

José-Luis Gómez Pérez

La implicación del gen *TYR* en el albinismo humano.

Mónica Martínez García

Tipos cutáneos solares. Urticaria solar

Carmen García García

3. Seminario: Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

(15.10.2013. Coordinador: José-Ramón Regueiro González-Barros)

Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

José-Ramón Regueiro

Inmunoprofilaxis e inmunoterapia del cáncer en seres humanos: lo que funciona

Luis Alvarez-Vallina

Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

Pedro Roda-Navarro

3. Seminario: Cereales: domesticación, adaptación y enfermedad

(12.11.2013. Coordinador: Alvaro Daschner)

Domesticación de los cereales y la historia del pan

Alvaro Daschner

Cereales, IgE y alergia

Isabel Ojeda

Patologías por sensibilidad al gluten ¿hay alguna relación con cambios en el manejo de los cereales?

Juan-Ignacio Serrano-Vela:

Elaboración de derivados de cereales y gluten

Esperanza Torija Isasa



MedEvo

Los futuros Seminarios y Jornadas se anunciarán en

www.medicinayevolucion.com

Glosario

Se incluyen los términos que hacen referencia a capítulos de los volúmenes I y II de Medicina Evolucionista: Aportaciones pluridisciplinares

A

Acervo genético

Grupo completo de alelos de todos los genes de los individuos de una determinada población. También recibe el nombre de pool genético.

Ácido desoxirribonucleico

Véase DNA.

Ácido ribonucleico

Véase RNA.

Adaptación evolutiva

Respuesta funcional de un organismo o población ante una variación ambiental dada, a consecuencia de alguna característica genética que aumenta su valor selectivo o fitness en relación con el medio en que se encuentra. Si las condiciones ambientales persisten, este rasgo tenderá a estar presente en la población de referencia.

ADN

Véase DNA.

Alelo

Cada una de las variantes génicas que puede ocupar un mismo locus en un cromosoma homólogo y que controlan el mismo carácter, expresándose como formas alternativas del mismo. Será dominante si basta uno solo para expresar un carácter y recesivo si se necesitan los dos.

Alopátrica

Especiación de dos o más poblaciones separadas geográficamente, dando lugar a dos o más especies nuevas.

Aminoácido

Compuesto orgánico soluble en agua que contiene un grupo carboxilo y otro amino unidos a un mismo carbono, así como una cadena lateral de diferente naturaleza, que determinará las propiedades de dicho aminoácido. Los aminoácidos se unen mediante enlaces peptídicos formando cadenas cortas (oligopéptidos) o largas (polipéptidos), y constituyen la estructura básica de las proteínas. La secuencia de los aminoácidos dentro de una proteína determinará su forma, propiedades y papel biológico. Algunos aminoácidos pueden no formar nunca parte de las proteínas, pero son igualmente importantes, como por ejemplo la ornitina y la citrulina. De los 20 aminoácidos que constituyen las proteínas, algunos no son sintetizados por el organismo humano y se deben aportar mediante la dieta. Estos son los llamados aminoácidos esenciales y son: histidina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina,

treonina, triptófano, valina y arginina (este último es esencial sólo en población pediátrica). Sus deficiencias nutricionales pueden llevar, entre otros síntomas, a retrasos en el crecimiento.

Analogía

Véase Órganos análogos.

Anergia

Incapacidad por parte de una célula o de un individuo para responder ante un antígeno. Cuando se refiere a los linfocitos, éstos suelen estar presentes pero no son activos, debido normalmente a la ausencia de un factor de activación.

Anisogamia

Tipo de reproducción sexual caracterizado por la unión de gametos morfológicamente diferentes, siendo comúnmente el gameto femenino de mayor tamaño que el masculino. Los sexos vienen definidos por la anisogámica. El caso contrario es la isogamia.

Anticuerpo

Molécula de inmunoglobulina, que consta de dos cadenas ligeras y dos pesadas y que marca un antígeno, uniéndose a una parte específica, para el posterior ataque del sistema inmunitario.

Antígeno

Molécula extraña a un organismo que estimula la respuesta inmunitaria del mismo.

Antropología

Ciencia que estudia la variación biológica y cultural humanas, así como sus aspectos evolutivos.

Antroposofía

Disciplina desarrollada por el suizo Rudolf Steiner (1861 – 1925) basada en una visión integral del ser humano y extendida sobre todo en Centro-Europa y países escandinavos. Una aplicación es la Medicina antroposófica, que considera al ser humano como una entidad completa en el arte de la curación, contempla entre otros una alimentación basada en vegetales fermentados, tratamientos naturales y la cautela en el uso de antibióticos y vacunaciones.

Apoptosis

También llamado *muerte celular programada*, es un proceso regulado que conduce a la muerte de una célula mediante la degradación de su propio DNA y la fagocitosis por parte de otras células, sin que se libere su contenido.

ARN

Véase RNA.

AS-síndrome Angelman

Enfermedad congénita que forma parte de las llamadas “Síndromes de Impronta” (herencia epigenética), y que afecta al desarrollo neurológico, causada por la ausencia de la copia funcional materna del gen UBE3A en el brazo largo del cromosoma 15 y que se manifiesta en el individuo a través de varios síntomas, entre los que se encuentran el retraso en el desarrollo, retraso mental con limitación en la capacidad lingüística, dificultades en la comunicación, escasa coordinación motriz, y una expresión facial de felicidad continua.

Australopiteco

Género extinto perteneciente al grupo de los Homínidos y que surgió hace unos cuatro millones de años, extinguiéndose hace un millón de años. Las especies de este género habitaron en África central, oriental y sur, y sus rasgos físicos más característicos son: pequeño tamaño, bipedestación, relativamente pequeña capacidad cerebral, caras prognatas y potentes mandíbulas. Dentro del género se pueden diferenciar especies gráciles y robustas, pero la asignación de los restos fósiles hallados a unas y otras es todavía fuente de debate.

Auto

Condición patológica en la que determinadas células y tejidos de un individuo son considerados antígenos por parte de su sistema inmune, el cual genera una respuesta inmunitaria.

B

Bomba de Tiempo Ovárica, Teoría de la

Hipótesis, desarrollada por Iwasa en 1998, que explica la impronta genética como el mecanismo que evita el desarrollo espontáneo de embriones partenogenéticos, que causan una gran amenaza a la vida de la madre.

BWS-síndrome Beckwith-Wiedemann

Enfermedad congénita perteneciente a los llamados "Síndromes de impronta", causada bien por un cambio en la secuencia de genes en el cromosoma 11, bien por una variación de la regulación génica (mutaciones genéticas y epigenéticas respectivamente). La enfermedad está asociada a sobrecrecimiento, predisposición tumoral y malformaciones congénitas como macroglosia así como elevado peso al nacer.

C

Cadena lateral de la relación toxina-antitoxina, Teoría de la

Teoría postulada por Paul Ehrlich que explica la respuesta inmune celular adaptativa, basada en el reconocimiento inmunológico antígeno-específico.

Cambios epigenéticos

Véase Epigenético.

Caracteres adquiridos, Teoría de las

Hipótesis evolutiva, formulada por Lamarck en 1809, en la que se plantea que los rasgos de los individuos cambian en respuesta a la demanda del medio ambiente y son transmitidos a sus descendientes. En la actualidad se encuentra casi totalmente rechazada.

Carrera armamentista

Tendencia presente en todos los organismos para la mejora de sus capacidades de caza, camuflaje y defensa, en función del nicho que ocupen y la variación de las condiciones ambientales.

Catastrofismo

Hipótesis evolutiva que establece que los patrones de cambio observados en el registro fósil pueden ser explicados por repetidas catástrofes seguidas de repoblaciones de organismos diferentes.

Ciclo biológico

Sucesión, por medio de reproducción sexual o asexual, de las diferentes generaciones de una especie desde un morfotipo dado hasta que dicho morfotipo vuelve a repetirse. Se trata de un concepto comúnmente aplicado en parasitología, donde es frecuente encontrar especies que alternan distintos tipos de organismos que viven en entornos diferentes. Por ejemplo, *Toxoplasma gondii* tiene un ciclo biológico con dos fases, sexual y asexual, y tres tipos de morfología: ooquiste, bradizoíto y taquizoíto.

Cigoto

Se llama cigoto al óvulo fecundado, es decir, a la célula diploide formada tras la unión de dos gametos haploides, capaz de sufrir desarrollo embrionario para formar un individuo.

Citosina

Una de las cinco bases nitrogenadas que componen el ADN y el ARN. En el ADN están presentes, además de citosina, guanina, adenina y timina; mientras que en el ARN aparecen guanina, adenina y uracilo.

Coevolución

Fenómeno en el que la adaptación evolutiva de dos o más especies está determinado por las interacciones entre dichas especies. Estas interacciones pueden ser beneficiosas para ambas especies, beneficiosas para una y neutras para otra, beneficiosas para una y negativas para otra, o incluso en cierto modo negativas para las dos (como es el caso de la competencia). Un ejemplo clásico de coevolución es la adaptación de las flores de las orquídeas a las características femeninas de la especie polinizadora.

Conflicto genético, Teoría del

Teoría propuesta por Moore y Haig en 1991, en la que se explica cómo, a través de la impronta genética, se obtiene un balance en el crecimiento del embrión, dado que los alelos encargados de la talla del mismo presentan mecanismos diferentes en función del progenitor del que provengan. Así, los alelos paternos promueven el crecimiento, mientras que los maternos lo suprimen, por lo que se obtiene un crecimiento óptimo para el embrión, sin comprometer las reservas de la madre.

Continuidad, Teoría de la

Hipótesis propuesta por Thomas Pradeu y Edgardo Carosella, que propone que los mecanismos que desencadenan la activación de la respuesta inmune no están basados en el origen exógeno del antígeno, sino en la expresión de patrones moleculares modificados.

CpG Isla

Región de ADN igual o superior a 500 pares de bases y con una gran concentración de citosinas (muchas de ellas metiladas) y guaninas, enlazadas a través de un fosfato. Suelen aparecer en zonas reguladoras de genes llamadas promotores.

Cromosoma

Unidad estructural del material genético, consistente en una molécula de DNA lineal de dos cadenas en forma de hélice, con sus proteínas asociadas. En el caso de los procariontes, la estructura se basa en una única molécula de DNA circular bicatenario, que constituye la mayor parte del material genético.

Cuello de botella

Fenómeno mediante el cual el número de alelos de una población se ve reducido drásticamente debido a una disminución súbita del tamaño de dicha población. Da lugar a la deriva genética.

D

Darwin, Charles

Naturalista inglés (12/Febrero/1809 – 19/Abril/1882) que describió la Teoría de la Evolución por medio de la Selección Natural. Su principal obra, “El origen de las especies por medio de la selección natural”, fue publicada en 1859, y en ella se recogen las conclusiones a las que Darwin llegó tras estudiar todas las observaciones realizadas durante su viaje alrededor del mundo a bordo del HMS Beagle.

Darwin, Erasmus

Médico y naturalista inglés (12/Diciembre/1731 – 18/Abril/1802), abuelo paterno de Charles Darwin y autor de Zoonomia (1794), obra en la que especula sobre la adaptación de plantas y animales a sus nichos ecológicos.

Deriva genética

Efecto estocástico, considerado uno de los motores evolutivos, que produce en las poblaciones una reducción de la frecuencia alélica, de forma que los alelos menos frecuentes tienden a desaparecer, con la consecuente disminución en la diversidad genética.

Determinismo Social

Doctrina de pensamiento en la que la sociedad es el condicionante exclusivo de las pautas de conducta de los individuos, atribuyéndole poca o ninguna importancia a los factores biológicos.

Dimorfismo sexual

Conjunto de diferencias entre las características físicas de machos adultos y hembras adultas de una misma especie excluyendo los caracteres sexuales primarios y secundarios (por ejemplo diferencias en tamaño, en color de pelaje, etc.).

Diversidad genética

Gradiente de alelos y su distribución geográfica en una especie dada.

DNA

También llamado Ácido Desoxirribonucleico. Macromolécula bicatenaria de ácido nucleico, compuesto de desoxirribonucleótidos, que contiene la información genética de una célula. Su estructura secundaria es una doble hélice, descrita por Watson y Crick en 1953, y su estructura terciaria es circular en procariontes, cloroplastos y mitocondrias, y empaquetamientos en cromosomas en eucariotes.

E

Efecto fundador

Modificación de las frecuencias alélicas de una población que se ha establecido a partir de un grupo reducido de individuos, que no es una muestra representativa de la población de origen. Da lugar a la deriva genética.

Eficacia biológica

Término también conocido como “éxito reproductivo”, es la capacidad de un individuo para sobrevivir y reproducirse, de forma que sus alelos estén presentes en la siguiente generación. Es un reflejo de la adaptación de los individuos a su entorno, puesto que aquellos individuos mejor adaptados generalmente presentarán una mayor eficacia biológica.

Endosimbiosis

Es la asociación en la cual un organismo habita en el interior del otro.

Enzima

Macromolécula biológica que actúa como catalizador, es decir, es capaz de aumentar la tasa de una reacción química dada sin experimentar ninguna modificación química permanente en ella misma. La mayor parte de las enzimas son de naturaleza proteica, aunque algunos ribozimas pueden tener actividad catalítica.

Epidemia

Enfermedad que se propaga a gran velocidad dentro de una población.

Epigenético

Fenómeno causado por alteraciones en el DNA que no conllevan cambios en la secuencia de bases. Suele afectar a la forma en que se expresan las secuencias de DNA.

Equilibrio puntuado, Teoría del

Teoría macroevolutiva, propuesta por Eldredge y Jay Gould en 1972, en la que largos periodos de pequeños cambios en las especies (periodos de estasis) son seguidos por periodos relativamente breves de cambios rápidos. Se opone al Gradualismo, defendiendo una evolución en mosaico.

Especiación

Formación a través de evolución de una o más especies distintas a partir de una única especie ancestral. Puede resultar de un proceso alopátrico (Véase *Alopátrica*) o de un proceso simpátrico (Véase *Simpátrica*).

Especie

Población o grupo de poblaciones evolutivamente independientes que presentan por lo general diferencias anatómicas, ecológicas y genéticas con respecto a otros grupos y que se encuentran reproductivamente aisladas de los mismos, no pudiendo, normalmente, producir entre sí descendientes híbridos viables o fértiles.

Espermatogénesis

Proceso de transformación de las espermatidas en espermatozoides, que tiene lugar en los testículos.

Tras este fenómeno los espermatozoides, ya formados, se dirigen a la vesícula seminal, donde son almacenados. Se compone de cuatro fases: proliferación, crecimiento, maduración y diferenciación (espermiogénesis).

Espermiogénesis

Última etapa de la espermatogénesis.

Estrés post-traumático

Respuesta emocional excesiva de un individuo frente a un suceso de carácter traumático y súbito, ocasionada por unos niveles muy bajos de cortisol.

Estrógenos

Grupo de hormonas esteroideas secretadas principalmente por los folículos de graff del ovario mediante la estimulación por parte de la hormona estimulante del folículo (FSH). Promueven el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. También son secretadas en la corteza suprarrenal, los testículos, el tejido graso...

Evolución

Cualquier cambio en la estructura genética de una población a lo largo del tiempo.

Evolución, Teoría de la

Teoría basada en la ascendencia común de todos los organismos y en el proceso de transformación continua de las especies a través de cambios producidos en sucesivas generaciones. A lo largo de la historia de la ciencia se han formulado muchas teorías de carácter evolutivo o “aparentemente” evolutivo, como son el lamarckismo, el darwinismo, la ortogénesis, etc. No obstante, en la actualidad, las teorías evolucionistas más comúnmente aceptadas por la comunidad científica son la Teoría Sintética o Neodarwinismo y la Teoría del Equilibrio Puntuado.

F

Farmacogenética

Estudio de la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta de cada individuo a un medicamento.

Farmacogenómica

Estudio de todos los genes que influyen en la respuesta a los medicamentos, así como del genoma, con el propósito de encontrar, a través de polimorfismos, genes que se puedan utilizar como objetivos terapéuticos o que determinen la respuesta a los medicamentos.

Fenotipo

Rasgo o manifestación específicos asociados con un alelo.

Fermentación

Proceso catabólico anaeróbico llevado a cabo por levaduras, algunos metazoos y protistas, y la mayor parte de las células animales. A lo largo de este proceso se producirán, a partir de una molécula de glucosa, dos moléculas de ATP y un compuesto final, que dependiendo del tipo de fermentación, podrá ser alcohol, ácido láctico, ácido acético...

Fitness

Véase *Valor selectivo*. Biological fitness: eficacia biológica

Fósil guía

Resto paleontológico característico de un estrato y que se utiliza en paleontología para la datación de dicha unidad.

G

GABA

Neurotransmisor, llamado así por sus siglas en inglés, ácido gamma-aminobutírico, compuesto por un aminoácido de cuatro carbonos.

Gen

Secuencia de DNA que se transcribe en un molécula de RNA y codifica la información para la construcción de uno o más polipéptidos relacionados, o moléculas de RNA funcionales junto con las secuencias reguladoras necesarias para su transcripción.

Gen egoísta

Obra literaria revolucionaria, de carácter científico divulgativo, escrita por Richard Dawkins en 1976, y en la que postula la idea de que la unidad sobre la que actúa la selección natural es el gen, en lugar del individuo como hasta entonces se mantenía. Pese a que esta idea siguen siendo muy controvertida, en la actualidad presenta mayor aceptación entre la comunidad científica.

Genética

Ciencia que estudia la secuenciación, interpretación y comparación del genoma de los diferentes organismos.

Genética Clínica

Rama de la genética centrada en la evaluación clínica, diagnóstico y tratamiento de individuos con trastornos hereditarios.

Genoma

Conjunto de todos los genes que posee un individuo.

Genotipo.

Conjunto de genes que posee un individuo.

Gould, Stephen Jay

Paleontólogo estadounidense (10/Septiembre/1941 – 20/Mayo/2002) caracterizado por ser uno de los mejores divulgadores de su tiempo. Entre sus trabajos destaca la Teoría del Equilibrio Puntuado.

Gradualismo

Teoría macroevolutiva que sugiere que los cambios evolutivos han tenido lugar a un ritmo constante y lento a lo largo del tiempo. Es contraria a la Teoría del Equilibrio puntuado y defiende una evolución filética.

H

Heurística

Potencial de un sistema para realizar transformaciones beneficiosas para sus objetivos.

Higiene, Hipótesis de la

Hipótesis médica que relaciona el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas y las enfermedades inflamatorias crónicas con una disminución de contacto con , parásitos o sus derivados.

Homeostasis

Capacidad del sistema inmunológico de alcanzar y mantener un estado de equilibrio de la función interna del organismo en un entorno en permanente cambio.

Homocigoto

Se refiere al individuo que posee dos alelos idénticos en un locus.

Homología

Véase Órganos homólogos

Hormona

Molécula de señalización que circula por el organismo bien en la sangre bien en otros fluidos corporales y que puede desencadenar respuestas características en células y órganos diana.

Hormona sexual

Hormona responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Hospedador

Individuo que alberga en su interior parte del ciclo biológico de un parásito, o algún otro organismo con el que mantiene una relación de mutualismo o simbiosis.

Hox

Grupo de genes implicados en el desarrollo embrionario, fundamentales en el control de la formación del eje anteroposterior de muchos organismos, y que se encargan de la regulación de la morfogénesis y diferenciación celular.

I

Impronta genética

Expresión diferencial de un gen que depende del sexo del progenitor que lo transmitió. Así, si el gen se heredó del padre, su expresión será diferente de la que tendría si se hubiera heredado de la madre. También recibe el nombre de sellado genómico.

Incidencia

Tasa de desarrollo de nuevos casos de una enfermedad dada en una población en un periodo de tiempo específico.

Inversión parental

Conjunto de comportamientos de una pareja reproductora con el fin de incrementar la probabilidad de supervivencia de su prole.

Isogamia

Tipo de reproducción sexual caracterizado por la unión de gametos morfológicamente idénticos. El caso contrario es la Anisogamia.

L

Lamarck, Jean-Baptiste-Pierre-Antoine de Monet de

Naturalista francés (1/Agosto/1744 – 18/Diciembre/1829) que, a través de su obra “Herencia de los caracteres adquiridos”, expuso su teoría de la evolución, basada en la supuesta capacidad de los organismos para adaptarse a su ambiente desarrollando características que antes no poseían, y transmitiendo a su progenie estas adaptaciones que, por definición, habrían sido adquiridas.

Lamarckismo

Véase Caracteres adquiridos.

Leeuwenhoek, Anton van

Científico y naturalista holandés (24/Octubre/1632 – 26/Agosto/1723) que, al introducir mejoras considerables en el desarrollo de los microscopios, se convirtió en el precursor de la microbiología, describiendo numerosos microorganismos y bacterias, así como otras estructuras microscópicas.

Leptina

Hormona producida principalmente en el tejido adiposo y cuya principal función es la regulación del apetito.

Leucemia

Se conoce como leucemia a diversos tipos de cáncer que afectan a la médula ósea, provocando un aumento de ciertos tipos de células sanguíneas, diferentes en función del tipo de leucemia.

Linfoma de Burkitt

Tipo de leucemia que afecta a los linfocitos B y cuya causa está asociada a la infección por el virus de Epstein-Barr.

Linfoma no-Hodgkin

Tipo de leucemia que afecta a los linfocitos T y cuya causa está asociada a la infección por el virus HTLV-1.

M

Malaria

La malaria, también conocida como paludismo, es una enfermedad parasitaria, en la actualidad endémica de África, provocada por Plasmodium sp. y transmitida por el mosquito Anopheles sp., que actúa de vector de la enfermedad. El parásito invade los eritrocitos, donde tiene lugar la reproducción asexual de su ciclo, y una vez llevada a cabo dicha reproducción, los glóbulos rojos estallan, dando

lugar a un periodo de fiebres altas en el huésped. Estas fiebres se repiten cada dos o tres días, dependiendo de la especie de Plasmodium, y tras el ataque primario son recurrentes a lo largo de toda la vida del huésped.

Malformación congénita

Alteración patológica, con consecuencias estructurales o funcionales, que tiene lugar durante el desarrollo intrauterino del individuo, y cuyo origen puede ser genético, infeccioso o ambiental.

Manifestación fenotípica

Rasgo físico asociado con la expresión de un alelo o un grupo de alelos, presentes en el genotipo, en un ambiente determinado.

Margulis, Lynn

Bióloga estadounidense (5/Marzo/1938 – 22/Noviembre/2011) e investigadora de gran importancia en el campo de la Biología Evolutiva. Entre otros estudios de gran relevancia, como la Simbiogénesis o sus aportaciones a la Hipótesis de Gaia, destaca su Teoría de la Endosimbiosis, publicada en 1967, y que explica el origen de las células eucariotas.

Meiosis

División de una célula eucarionte para la producción de células reproductivas haploides, teniendo lugar en organismos con reproducción sexual. Así, la célula madre diploide (2n) produce cuatro células haploides (n) reproductoras (gametos), con la consecuente reducción a la mitad del número de cromosomas. El proceso comprende dos etapas: Meiosis I, en la que tiene lugar la sinapsis y sobrecruzamiento y los cromosomas homólogos son separados entre sí; y Meiosis II, en la que el proceso es casi idéntico a la mitosis, separándose entre sí las cromátidas hermanas.

Membrana celular

Estructura que rodea a la célula y la separa del ambiente externo, regulando de forma selectiva el paso de moléculas e iones dentro y fuera de ella. También se conoce con el nombre de Membrana Plasmática.

Memoria epigenética

Alteraciones en el DNA, de origen epigenético, que tienen lugar como consecuencia de una situación ambiental a la que el individuo o sus ancestros han sido sometidos con anterioridad.

Menarquia o Menarquía

Primer periodo menstrual en la vida de las mujeres.

Metilación

Mecanismo de la epigenética a través del cual se transfieren grupos metilos a citosinas situadas previamente a una guanina, de forma que se regule el silenciamiento de los genes.

Migración humana

Desplazamiento de las poblaciones humanas que conlleva un cambio de su hábitat.

Mitocondria

Orgánulo presente en las células eucariotas que se encuentra delimitado por una doble membrana. Es el encargado de la respiración aeróbica, ya que en él se sintetiza ATP a partir de glucosa, ácidos

grasos y aminoácidos. En su interior se detecta una molécula de DNA circular, el DNA mitocondrial, que se transmite por herencia materna. Según la teoría de la simbiogénesis, impulsada por *Lynn Margulis*, la mitocondria habría sido en su origen un simbiote procarionta que fue incorporado a las células eucariotas.

Mitógeno

Factor que estimula, de forma policlonal, la transformación blástica y proliferación en los linfocitos y en la síntesis de DNA. Existen mitógenos específicos de linfocitos T, como Concanavalina A y Fitohemaglutinina, y otros de linfocitos B, como LPS.

Monogamia

Vínculo sexual exclusivo entre un macho y una hembra adultos, que se prolonga durante un largo periodo de tiempo, en el que los individuos forman un núcleo familiar.

Muerte celular programada

Véase *Apoptosis*.

Mutación epigenética

Cambio o alteración que se produce a nivel de la regulación génica.

Mutación genética

Cambio o alteración que tiene lugar a nivel de la secuencia de nucleótidos del ADN, y que puede tener implicaciones positivas, negativas, o no tener consecuencias. Si tiene lugar en una célula sexual, dicho cambio podría transmitirse a la progenie, mientras que si tiene lugar en una célula somática, no será transmitido.

Mutación recesiva

Cambio o alteración en la secuencia genética que se manifiesta solamente en homocigosis.

N

Neodarwinismo

Véase Sintética de la evolución, Teoría.

Neolítico

Periodo prehistórico que abarca aproximadamente desde el 8.000 a.C. hasta el 1.000 a.C. (las fechas varían en función de la localización geográfica). Está caracterizado por un cambio en la forma de subsistencia de las poblaciones humanas, que progresivamente pasan de la caza-recolección al desarrollo de la agricultura y ganadería, lo que a su vez está asociado a un desarrollo paulatino del urbanismo y de la cultura material.

Neurona

Célula especializada en la transmisión de impulsos nerviosos, y que habitualmente está formada por dendritas, cuerpo celular y un largo axón que forma sinapsis con otras neuronas. También pueden llamarse *células nerviosas*.

Neurotransmisor

Molécula capaz de transmitir señales eléctricas de neurona en neurona o entre una neurona y un músculo o glándula. Algunos neurotransmisores son: acetilcolina, dopamina, serotonina...

Nucleótidos

Monómeros que componen los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y que están formados por una pentosa, que puede ser ribosa o desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada, ya sea purínica (adenina o guanina) o pirimidínica (citosina, timina o uracilo).

O

Oncogén

Gen que al mutarse se hace responsable de la transformación de una célula sana en cancerígena. Véase *Proto-oncogen*.

Ortogénesis

Hipótesis evolutiva, formulada en el siglo XIX, según la cual la evolución continuaría una dirección determinada debido a algún tipo de “fuerza directriz”. En la actualidad está totalmente desacreditada.

“Out of Africa”, Teoría de

Hipótesis que establece el origen de la evolución humana en África, extendiéndose hacia otros lugares en sucesivas oleadas migratorias.

P

p53

Proteína celular de unos 53 kDa que actúa como supresor tumoral, previniendo la acumulación de lesiones genéticas al intervenir de forma activa en el ciclo celular. A su gen se le conoce como “el guardián del genoma”.

Paleoparasitología

Rama de la parasitología que estudia la coevolución del ser humano y sus , y las relaciones entre ambos.

Paleopatología

Ciencia que estudia la enfermedad en épocas prehistóricas e históricas basándose en el análisis de los restos esqueléticos y las pruebas arqueológicas.

Paludismo

Véase *Malaria*.

Paraténico

Término utilizado en parasitología para describir al huésped intermediario, no necesario para el desarrollo del parásito, en el cual éste no evoluciona ni continúa su ciclo habitual, pero en cuyos tejidos puede sobrevivir alojado.

Patognomónico

Término utilizado para designar aquellos signos médicos o síntomas que, de estar presentes en un individuo, aseguran el diagnóstico de determinada patología.

Péptido

Molécula formada por una cadena de varios aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Se diferencian de las proteínas por su menor tamaño y la ausencia de grupos prostéticos.

Plasticidad

Capacidad de un organismo para responder fisiológicamente a la presión ambiental.

Poligamia

Estructura social que no establece vínculos sexuales exclusivos entre individuos de ambos sexos, pudiendo presentar cada individuo varias parejas sexuales.

Polimorfismo

Cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN que da lugar a un nuevo alelo para una característica dada, y que está presente en al menos el 1% de la población.

Prebiótico

Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.

Preformacionismo

Disciplina según la cual el desarrollo embrionario resulta de la preformación del individuo en el espermatozoide o el óvulo, recibiendo este individuo el nombre de homúnculo. Esta doctrina es contraria a la Epigénesis.

Presión adaptativa

Se conoce como presión adaptativa o presión selectiva a todos aquellos factores, intrínsecos o extrínsecos a una población, que actúan como limitantes al crecimiento de la misma, y que por lo tanto son una fuente para la supervivencia diferencial, uno de los requisitos imprescindibles para que la Selección Natural tenga lugar.

Prevalencia

Proporción de casos totales de una enfermedad en una población a lo largo de un periodo de tiempo determinado.

Probiótico

De acuerdo con la definición propuesta por Roy Fuller en 1989, se trata de un complemento alimenticio a base de microorganismos vivos y vitales que produce efectos beneficiosos sobre el organismo animal, mejorando el equilibrio microbiano intestinal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incide en la necesidad de su administración en dosis adecuadas para que se obtengan resultados favorables.

Proconsul

Género extinto de primates hominoideos que habitaron en África durante el Mioceno temprano. El primer espécimen fue hallado en Kenia, en 1909.

Promotor

Región del ADN, caracterizada por presentar una secuencia específica de nucleótidos, que controla el inicio de la transcripción a ARN.

Proto-oncogén

Gen no patológico que, a través de la mutación de un alelo, da lugar a un oncogén. Véase *Oncogen*.

Protozoo

Organismo microscópico unicelular eucariota, perteneciente al reino Protista, cuya alimentación puede ser autótrofa, heterótrofa o mixta, su reproducción puede ser asexual (más común) o asexual isogámica (gametos del mismo tamaño), y su respiración puede ser aeróbica o anaeróbica.

PWS – Síndrome de Prader-Willi

Enfermedad congénita que forma parte de las llamadas “Síndromes de Impronta” (herencia epigenética) y que afecta al desarrollo neurológico, causada por la ausencia de la copia funcional paterna de 15q11-q13 en el brazo largo del cromosoma 15, y que se manifiesta en el individuo a través de varios síntomas, entre los que se encuentran hipotonía y dificultad para succionar, retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, irascibilidad y apetito excesivo.

Q

Quimerismo

Trastorno genético, en general no patológico, en el que dos cigotos fecundados, que en principio originarían gemelos dicigóticos, se fusionan en uno sólo, de forma que el individuo resultante presentará dos tipos de células, con distinta información genética.

R

Red, Teoría de la

Hipótesis desarrollada por Jerne, por la que recibió en 1984 el premio Nobel, en la que se relaciona la producción de anticuerpos con la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmunitario, y que sería la base para la generación posterior de anticuerpos monoclonales.

RNA

Recibe el nombre de Ácido Ribonucleico. Macromolécula de ácido nucleico formado por ribonucleótidos, de cadena simple (salvo en algunos virus) y estructura menos compleja que el DNA. Si es ribosómico (rRNA) se combinará con proteínas para formar los ribosomas, si es de transferencia (tRNA) actuará como componente de los transportadores de aminoácidos y si es mensajero (mRNA) llevará la información sobre la secuencia de aminoácidos de la proteína desde el DNA hasta el ribosoma.

Selección de Grupo

Mecanismo evolutivo, controvertido y quimérico para muchos autores, que podría ser incluido en la Selección Natural, y en el que la unidad de selección es considerada el grupo, en lugar de ser el individuo o el gen.

Síndrome de Chediak-Higashi

Trastorno genético de herencia autosómica recesiva, que consiste en un tipo de albinismo oculocutáneo, en el que tanto el sistema visual como la piel y el pelo se encuentran afectados. Los individuos que padecen esta patología presentan déficits visuales, tendencia al sangrado prolongado, neuropatía periférica e infecciones recurrentes de bacterias gram positivas y negativas, así como hongos, siendo el más común el *Staphylococcus aureus*, lo que hace muy difícil que el individuo alcance la edad adulta.

S

Selección natural

Proceso que constituye uno de los mecanismos fundamentales de la evolución y que fue descrito por Charles Darwin en su obra “El origen de las especies por medio de la selección natural”, publicada en 1859. En este fenómeno los individuos con ciertos rasgos hereditarios, que les confieren una mejor capacidad para adaptarse a su nicho, tienden a producir más descendientes que los individuos sin esos rasgos, de manera que se conduce a un cambio en la composición genética de la población, en función de su ambiente.

Selección sexual

Pauta de selección natural en la que los fenotipos con características que aumentan la capacidad reproductiva de los individuos se ven favorecidos. La presión selectiva actúa con más fuerza en machos que en hembras.

Sellado genómico

Véase Impronta genética.

Simbiogénesis, Teoría de la

Teoría impulsada por Lynn Margulis, en la que se establece que las relaciones simbióticas que desembocan en procesos simbiogénicos son las causantes de muchas variaciones evolutivas.

Simbiogénico

Proceso de formación de un organismo mediante la integración de simbioses. Un ejemplo es la formación de células eucariotas por integración de procariontes.

Simpátrica

Especiación que tiene lugar por las presiones selectivas sobre diferentes fenotipos de una población, sin que intervenga un aislamiento geográfico.

Síndrome del cromosoma X triple

Anomalía en el genotipo de un individuo que posee tres copias del cromosoma X y ninguna del cromosoma Y. Su fenotipo es femenino, con tendencia a ser una mujer alta y delgada. En algunas ocasiones pueden presentar esterilidad.

Sintética de la evolución, Teoría

Es el intento de fusionar el darwinismo clásico con la genética moderna, y fue formulado en la década del 30 y el 40 (siglo XX) por científicos tales como G. G. Simpson, Mayr, Huxley, Dobzhansky, Fischer, Sewall Wright, entre otros.

T

Teoría multirregional

Hipótesis que defiende que la evolución de los seres humanos tuvo lugar a través de una única línea evolutiva desarrollada tras la dispersión de *Homo erectus* fuera de África.

Testosterona

Hormona esteroidea, producida y secretada por los testículos, que estimula la producción de espermatozoides, los caracteres sexuales secundarios masculinos y los comportamientos reproductivos.

TNDM - diabetes neonatal transitoria

Enfermedad congénita que forma parte de las llamadas “Síndromes de Impronta” debido a la presencia de dos copias paternas del cromosoma 6 y que consiste en un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, que aparece durante los primeros días de vida extrauterina. Se manifiesta en el individuo a través de un nivel de glucosa en la sangre superior al normal, presencia de glucosa en la orina, deshidratación y escasa ganancia de peso, lo que en ocasiones desemboca en un cuadro séptico.

Torus supraorbitario

Porción ósea prominente situada en el hueso frontal, por encima de las órbitas, y presente en primates de características robustas. Está ausente en el *Homo sapiens* anatómicamente moderno.

Transición epidemiológica

Proceso que causa la modificación de los patrones de enfermedad en países desarrollados, observándose una reducción de casos relativos a patologías infecciosas, frente a un incremento de afecciones de otras etiologías.

TS - síndrome Temple

Enfermedad congénita que forma parte de las llamadas “Síndromes de Impronta” y que puede estar causada por poseer ambas copias maternas del gen UPD en el cromosoma 14, o bien por un déficit de metilación en dicho gen. Se manifiesta en el individuo, entre otros síntomas, por un retraso en el crecimiento intra y extrauterino, bajo tono muscular, retraso motor, pubertad temprana, escoliosis y baja estatura.

TYR

Gen tirosina, situado en el brazo largo del cromosoma 11 y encargado de regular la enzima , que cataliza la producción de melanina. Mutaciones en este gen pueden dar lugar a albinismo oculocutáneo.

V

Valor selectivo

Probabilidad de supervivencia y reproducción de un organismo. También recibe el nombre de fitness.

Virchow, Rudolf Ludwig Karl

Médico alemán (13/Octubre/1821 – 5/Septiembre/1902) de gran importancia en el campo de la citología e histología, pues fue el primero en postular la idea “*omnis cellula ex cellula*”, que expresa que

todas las células se originan de células ya existentes. También fueron de gran importancia sus trabajos sobre los tumores, llegando a la conclusión de que el cáncer es una enfermedad celular.

W

Wallace, Alfred Russel

Naturalista y geógrafo británico (8/Enero/1823 – 7/Noviembre/1913) que desarrolló de manera independiente una Teoría de Evolución por medio de Selección Natural, la cual envió a Charles Darwin en 1858, con objeto de solicitar su revisión. El envío de esta idea de Wallace motivó a Darwin para terminar la obra en la que él mismo desarrollaba esta teoría.

WS - síndrome Wang

Enfermedad congénita que forma parte de las llamadas “Síndromes de Impronta” y que está causada por la activación del gen paterno UPD del cromosoma 14. Se manifiesta en el individuo, entre otros síntomas, por poseer una cavidad torácica de pequeño tamaño, defectos de la pared abdominal, problemas de crecimiento y retraso severo del desarrollo.

Z

Zigoto

Véase Cigoto.

Índice Analítico

Los términos marcados **en Negrita** definidos en el glosario

Acervo genético.....	17, 20	Antígeno Lewis	81
Ácidos grasos esenciales.....	129	<i>Antígeno T grande</i>	66
Actinobacterias.....	122	Antihelmínticos.....	94, 95
Acuicultura	105, 107, 112, 114	Antioxidantes.....	78
Adaptación	23, 24, 28, 29, 46, 67, 78, 84, 108, 119, 122, 125, 127, 128, 133, 135, 143, 149, 150	APC.....	39, 40
Adhesinas.....	78	Apoptosis.....	43, 51, 54, 65, 66
ADN13, 14, 23, 24, 28, 54, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 76, 77, 79, 80, 82, 84, 98, 133, 135		ARN.....	30, 59, 61, 63, 65, 66, 81
Aflatoxina	63	Artemisia	95
Agentes oxidativos.....	133	<i>Artemisia annua</i>	90, 102
Albinismo	133, 135, 136, 137, 138, 139, 140	Artrópodo.....	61
Alelo	23, 25, 27, 39	Ascariasis	53
Alelos	16, 18, 19, 20, 24, 101, 128, 139	Ascáridos.....	89, 84, 98
Alergia a <i>Anisakis</i>	115	<i>Ascaris lumbricoides</i>	91
Aloinjertos	38	Asma.....	15, 75, 84, 85, 120
ALV	59, 61, 62	<i>Aspergillus</i>	127
Amish.....	19	AS-síndrome Angelman	26
<i>Ancylostoma</i>	91	Atopia	75, 84, 85
Anemia.....	51, 113	Australopiteco	147
Animales domesticados.....	122	Autoantígenos.....	36, 52
Anisakiosis	115	Autoinmunidad	45
Anisakiosis gástrica.....	116	Autoinmunidad	36, 44, 51, 56
Anisakiosis gastroalérgica.....	116	Autorreactividad	36
<i>Anisakis simplex</i>	5, 105, 114	Autotolerancia	51, 52, 56
<i>Anopheles</i>	90	<i>Bacillus</i>	121
Antibióticos.....	77, 121, 130	Bacteria.....	75, 76, 77, 82, 85, 123
Anti-CD20.....	51, 56	Bacterias	15, 40, 42, 53, 60, 76, 77, 79, 80, 81, 84, 121, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 144, 148, 149
Anti-CTLA-4.....	51, 56	Bacteroidetes	122
Anticuerpos	37, 38, 44, 45, 47, 52, 55, 56, 64, 110	Baltimore.....	65
<i>Anticuerpos monoclonales</i>	38, 51, 56	Bang.....	61
Antígeno	35, 37, 38, 39, 40, 41	<i>Bifidobacterium</i>	121
		Bio-película	149

BWS-síndrome Beckwith-Wiedemann ..	26, 27
<i>cagPAI</i>	76, 77, 79, 82
Cambios ambientales	67, 85
Cambios epigenéticos	23, 67
Cáncer. 3, 5, 7, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 75, 76, 84, 85, 101, 137	
Carcinoma	61, 62, 63, 64, 84, 135, 137
Carcinoma hepatocelular	62, 63, 64
Carcinoma nasofaríngeo	62
Carcinomas	61, 62, 63
Caries. 4, 103, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150	
Carosella	41, 47
CD20	51, 56
Células dendríticas	40, 56
Cercarias	98, 112
Cestodos	98, 105, 109, 111, 113
Chang	64, 71
Ciclo biológico	98, 107, 110, 113
<i>Cinchona officinalis</i>	90, 102
Cisticercosis	92, 94, 109
Citoquinas	40, 43, 45, 46, 64, 81
Citosina	24
Civilizaciones	98, 147
<i>Claviceps purpurea</i>	126
<i>Clonorchis</i>	105, 112
<i>c-myc</i>	62
Coevolución	42, 43
Cohn.....	39, 47
Competición	42, 67
Complemento	53, 135
Complemento nutricional	126
Condiciones higiénicas	75, 84, 85
Conflicto genético	25, 26
Conocieron parásitos macroscópicos, enferme- dades	89
Copépodos	96
Cornezuelo	126
Cortisol	29
CpG	24, 30
Cromatina.....	24
CRPV	59, 61, 62, 63
Cuasispecies	81
Cuello de Botella.....	19
<i>Danaus plexippus</i>	15
Darwin.....	13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 120
Dausset	38, 47
Déficit visual	133
Depredador.....	18, 108
Deriva Génica	18, 19, 20
Determinismo biológico	18
Determinismo Biológico	20
Determinismo Social	120
Diabetes	26, 31, 55, 120, 121, 129
Diarrea	80
Diferenciación celular	24
Dinucleótidos.....	24
Dioscórides.....	89, 94
<i>Diphylobotrium</i>	105, 113
Diseño evolutivo	144
Diversidad genética	75, 76, 51, 82
<i>Dracunculus</i>	96, 106
EBV.....	59, 62, 163, 164
<i>Echinostoma</i>	105, 113
Ecosistema	43, 127, 144, 148
Ectoparásitos.....	89, 90
Efecto Fundador	19
Efectos transgeneracionales	23, 28, 29
Eficacia biológica	128
Ehrlich, Paul.....	37, 38, 47
El Origen de las Especies	14
Eliminación de caracteres.....	18
Ellermann	61
Endemia	93
Enfermedad autoinmune.....	36, 45

Enfermedad de Crohn	120	<i>Fitness</i>	67
Enfermedad periodontal....	4, 103, 143, 144, 146, 147, 149	Flagelinas	78
Enfermedades alérgicas...5,	75, 84, 85, 120, 130	Flora bacteriana.....	36, 42
Enfermedades cardiovasculares	121	Flujo Genético.....	19
Enfermedades hereditarias	17	Folato	28, 135
<i>Entamoeba</i>	105	GABA	43
<i>Enterobius vermicularis</i>	106	Galápagos	13, 19
Epidemia	93, 143	Galeno	89, 95, 126
Epidemias.....	90, 93	Gallo	64
Epizootias	90	Garrapatas.....	89, 106
Epstein	59, 61, 62	Gastroenteritis	80
Equilibrio ecológico.....	122, 149	Gen egoista	3, 23
Equilibrio Puntuado.....	15	Genética Clínica	6, 16
Equinococosis.....	94, 99	Genoma	25, 26, 52, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 76, 77, 79, 133, 140
Erasmus Darwin	14	Genopatía	52, 57
<i>Escherichia. Coli</i>	121	<i>Giardia</i>	98, 105, 106
Esclerosis múltiple	120	Grelina.....	85
Esculapio.....	96	Haig.....	25, 31
Especie humana	98, 133, 134, 147	Haldane, John B.S.....	120, 131
Esperanza de vida.....	139, 143, 146	HAV	59, 64
Espermioogénesis	135	HBV	59, 62, 63, 64
Esquistosomosis	90	HCV	59, 62, 64
Estrabismo	136	<i>Helicobacter pylori</i>	3, 5, 6, 75, 86, 87, 102
Estrés	29, 30, 51, 54, 121	Helmintos 89, 91, 94, 96, 98, 105, 107, 111, 112	
Estrés post-traumático	29	Hepatitis	55, 59, 62, 63, 54, 69, 71, 80
Evolución biológica	11, 12, 13, 14, 15, 18	Hermansky-Pudlak	138, 142
Exopolisacáridos.....	129	Hernia de hiato	85
Factor de virulencia	79	<i>Heterophyes</i>	105, 113
Factores ambientales.....	59, 75, 76, 51, 120	HHV8	59, 64
<i>Fasciola hepatica</i>	97	Hidatidosis.....	89, 94, 95, 99
Fermentación ..	60, 19, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130	Hipoclorhidria	84
Fermentación ácida	126	Hipócrates	60, 85, 89, 93, 95, 99
Fermentados.....	4, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130	Hipopigmentación.....	133, 136, 137
Firmicutes	122	Hipótesis de la higiene... 9, 119, 120, 121, 130, 131	
Fitatos	129	Hipótesis de la placa ecológica	148
		Histocompatibilidad	38, 39, 47

Histonas 28, 30

HIV.....7, 53, 58, 59, 64, 73

Hoffman..... 60

Homeostasis 36, 41, 42, 43, 44, 46, 151

Hongos 53, 60, 120, 123, 127

Hormonas sexuales 44, 46

Horror autoxíco 37

Hospedador 42, 43, 75, 76, 78, 97, 105, 106, 108, 109, 110, 112, 113, 122, 129

Hospedadores..... 92, 94, 97, 98, 105, 106, 107, 109, 110, 112, 113, 114

Hox 15

HPV 59, 61, 62, 63, 70

HTLV-1..... 59, 62, 63, 64, 70

Huésped 81, 84, 121, 147, 150

IGF2..... 26, 27, 28, 31, 101

Impronta..... 3, 6, 7, 23, 24, 25, 26, 27, 101

Infecciones 36, 40, 45, 51, 53, 54, 55, 59, 6, 63, 68, 89, 109, 112, 125, 130, 138, 143, 144, 148, 149

Inflamación..... 83, 84, 85

Inhibidores del crecimiento 25

Inmunidad ...3, 35, 36, 37, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 81

Inmunización 38

Inmunodeficiencia 51, 53, 57, 59, 60, 64

Inmunoección 3, 51, 57

Inmunoprolifaxis 51, 55, 57

Inmunoterapia 51, 55, 56

Inmunovigilancia..... 5, 51, 53, 54, 55, 56, 57

Integrónes 77

Kaposi 59, 62, 64, 71

KSHV 59, 62, 64, 71

La teoría del conflicto 25

Lactobacillus 121, 123, 129, 132

Lafferty..... 39

Lamarck 13, 14

Larvas 89, 91, 94, 96, 97, 98, 103, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116

Latitud 133, 134

Leishmaniosis..... 889, 90, 93, 97

Leptina 85

Leucemia..... 59, 61, 62, 63, 64, 66

Levadura 121, 123, 127, 130

Linfocito 7, 37, 38, 39, 51, 56

Linfocitos... 36, 37, 38, 39, 40, 44, 47, 51, 52, 53, 55, 56

Linfocitos B..... 53, 56

Linfoma de Burkitt..... 61, 62, 63

Linfoma no-Hodgkin..... 62

Lombrices 89, 94, 95, 96

LPS..... 51

Luz solar 135

Lyell, Charles 14

Maimónides..... 92

Malaria 53, 61, 90, 97

Malformaciones congénitas..... 6, 7, 135

Mamíferos 24, 25, 51, 65, 78, 79, 80, 97, 108, 114, 123, 128, 134

Manifestación fenotípica..... 133

Margulis, Lynn 42

Mariposa monarca..... 15

Masa ácida..... 123, 127, 129, 130

Mash 2 25

Melanina 133, 134, 135, 136, 139

Memoria 40, 43, 51, 54

Memoria epigenética 29

Metacercarias..... 98, 111, 112

Metagonimus..... 105, 113

Metástasis 54

Metilación 3, 23, 24, 27, 28, 29, 30

MHC 39, 40, 47, 56

Miasis..... 90, 91, 92

Microbiota 5, 36, 42, 43, 46, 51, 54, 58, 84, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 131, 147, 148, 151

Microorganismos.....	41, 42, 43, 46, 76, 78, 111, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 144, 148, 149
Migraciones humanas	75, 81, 82
MLST.....	75, 82, 83, 84
MMTV.....	59, 61, 62
Moore.....	25, 31, 33, 64, 71
Moscas.....	89, 90, 97, 106
Mosquitos.....	89, 90, 93
<i>Multi Locus Sequence Typing</i>	75, 82
Mutación.....	16, 20, 65, 76, 77, 139, 140
Mutaciones epigenéticas	26
Mutaciones genéticas	26
Mutaciones recesivas	25
<i>mutHLS</i>	76
Neodarwinismo.....	14, 15, 42
Neolítico	110, 119, 125, 147
Nowell.....	67, 73
Nucleótidos	83
Obesidad.....	29, 75, 85
Oncogén	62, 65, 66
Oncogenes.....	59, 65, 66
<i>Opisthorchis</i>	105, 112
Organismo pluricelular.....	23
Owen, Ray.....	39, 47, 90, 107
Oxiuros.....	89, 93, 94
p53	59, 66, 72
Paleoparasitología	98
Paludismo	89, 90
PAMPS.....	40
<i>Paragonimus</i>	106
Parásitos.....	4, 5, 63, 89, 90, 91, 94, 95, 97, 98, 105, 106, 107, 111, 112, 114, 115, 116, 120
Patógenos.....	35, 36, 37, 40, 41, 42, 52, 53, 54, 120, 121, 147, 148, 149
Periodontitis.....	144, 146
PHP-Ib-Pseudohipoparatiroidismo-Ib.....	26
Pigmento.....	133, 136, 137, 138
Pinzones.....	13, 19
Piojos.....	89, 94, 95, 97
Piorrea.....	144
Plásmidos.....	77
<i>Plasmodium</i>	90, 106
Platelmintos.....	105, 113
Polimorfismo	16, 39, 76
Polimorfismos.....	16, 44, 81
Prebiótico	121, 125, 129
Presiones adaptativas	67
Prevención.....	4, 63, 90, 92, 15, 121, 144
Probióticos.....	4, 119, 121, 123, 124, 126, 130, 151
Proconsul	14
Promotores	24
Proto-oncogenes	65, 66
Protozoos	60, 90, 93, 98, 105, 106, 107, 109, 110, 122
Provirus.....	65
PRR.....	40
Pubertad.....	28
Pulgas.....	89, 95
PWS-síndrome Prader-Willi	26
Quimerismo	39, 39, 47
Quinina.....	97
Quiste hidatídico.....	93, 44
Radiación solar.....	133, 134, 135
Raquitismo.....	135
Rasgos.....	20, 21, 120, 126, 128, 143, 145
Reacciones alérgicas.....	115
Reconocimiento inmunológico.....	3, 35, 36, 37, 39, 45, 47
Reguladores.....	24, 30
Reproducción.....	17, 18, 25, 51, 64, 120
Resistencia.....	54, 67, 77, 145
Retrovirus.....	63, 64, 65, 66, 70
Rinitis.....	84
RSV.....	59, 61, 62, 65
<i>Saccharomyces</i>	121, 127

Salud bucodental	149	Th2.....	81
<i>Sarcocystis</i>	105, 107, 109, 110, 116	Tirosinasa.....	134, 137, 138, 139
Sarcoma.....	59, 61, 62, 64, 65, 68, 71	TLR.....	40
Sarcoma de Rous	59, 61, 62	TMV.....	60
<i>Sarcoptes scabiei</i>	97	TNDM-diabetes neontal transitoria	26
<i>Schistosoma mansoni</i>	90	Toba	19
Schreiber	57, 58	Tolerancia	3, 35, 36, 38, 39, 40, 43, 44, 47, 51, 52, 56, 125, 126, 128
Síndrome de De Chediak-Higashi	138	Toll	40
Sedentarismo	98, 149	Tóxicos	30, 78, 125
Selección de Grupo	17, 18	Toxinas	35
Selección Natural.....	11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 25, 26, 37, 42, 51, 53, 120, 122, 133, 135, 150	<i>Toxocara canis</i>	91
Selección Sexual	17, 18	<i>Toxoplasma</i>	105, 106, 107, 109, 110, 111
Serotonina.....	29	Transcriptasa inversa.....	63, 64, 65
SIDA	53, 55, 60, 64	Transmisión horizontal	82, 121, 128
Silenciamiento específico	23	Trasposones	77
Simbiosis.....	14, 110, 112	Trematodos.....	90, 97, 98, 105, 111, 112, 113
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	23, 26	<i>Trichinella</i>	92, 103, 105, 107, 108, 116
Síndrome de Prader-Willi	23, 27	<i>Trichomonas</i>	106
Sociobiólogos	20	Triquinosis	92, 107, 108, 116
<i>Splice alternativo</i>	139	TS-síndrome Temple	26
SRS-síndrome Silver-Russell	26	Tuberculosis	53, 55
<i>Streptococcus</i>	129	Tumores	27, 36, 51, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 68
SV40.....	60, 61, 66, 72	TYR	137, 139
Talmage.....	37, 47, 48	Úlcera gástrica.....	84
Temin	65, 71	Úlcera péptica.....	76, 81, 83, 84, 85
Tenias.....	89, 91, 93, 94, 109, 113	Ureasa.....	78, 79, 80
Teoría darwinista	67	Vacuna	51, 55, 63
Teoría de la bomba de tiempo ovárica	25	van Leeuwenhoek, Anton	89, 98
Teoría de la cadena lateral de la relación toxina-antitoxina	37	Variabilidad.....	75, 76, 77, 120, 133, 135, 148
Teoría de la continuidad.....	41, 45	Varmus.....	65, 71
Teoría de la Evolución	9, 11, 13, 14	Vector	61
<i>Teoría de la red</i>	38	Ventaja adaptativa	18
Teoría Sintética.....	14	Vinclozolina	30
Tétanos.....	53	Virchow, Rudolf	60
Th1.....	46, 81	Virulencia	43, 77, 78, 79, 82, 84, 127
		Virus	3, 7, 30, 39, 42, 53, 54, 55, 57, 59, 60,

61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 79,
81, 101, 120

Virus del papiloma	55
Vitamina D	46, 135
Vitaminas.....	36, 129
WS - Síndrome de Wang	26
<i>Wohlfahrtia magnifica</i>	90
Zigoto	24
Zonas de plasticidad	76

Sobre esta monografía

En este segundo volumen y continuando en la línea del primero, se recogen trabajos relacionados con algunas de las casi 100 ponencias que se han impartido en estos 5 años de Jornadas y seminarios de Medicina Evolucionista. Temas como el cáncer, los parásitos y los alimentos en un entorno evolutivo han centrado parte de los capítulos, así como la genética, la epigenética y la inmunología, disciplinas que son una referencia cuando se combinan la medicina y la evolución.

Uno de los aspectos que consideramos más importante en la divulgación de la Medicina Evolucionista, es su carácter multidisciplinar. En todos los debates existentes, tanto en las Jornadas como en los Seminarios, se tratan abiertamente los temas presentados, desde los distintos puntos de vista de cada especialista, tanto conferenciantes como asistentes, cuya variada formación nos hace percibir otros enfoques que acaban por enriquecernos a todos. Proporcionando en ocasiones nuevas vías de investigación, antes desconocidas.

Esperamos que este volumen satisfaga las inquietudes de los lectores y les abra nuevas expectativas que puedan enriquecerle como ha hecho con nosotros.

Impreso con la colaboración de:

FUNDACIÓN
genzyme

www.medicinayevolucion.com