

Medicina Evolucionista

Aportaciones pluridisciplinarias

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



Volumen III

Medicina Evolucionista

Aportaciones pluridisciplinarias

Volumen III

Alvaro Daschner

José-Luis Gómez Pérez

María-José Trujillo Tiebas

(Editores)



MedEvo

www.medicinayevolucion.com

1ª Edición: Marzo 2017

Impresión: Createspace

ISBN: 978-1544032979

Índice

Autores y Comité Editorial.....	5
Prólogo.....	7
Las diferentes caras de la Medicina Evolucionista. Niveles de adaptación y el origen de las enfermedades	
Alvaro Daschner. Servicio de Alergia, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. José-Luis Gómez Pérez. Canal de Isabel II, Madrid. María-José Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Fundación Jiménez Díaz, Madrid.	11
Evolución, Información y Biología Humana	
Victor Volpini Bertrán. Investigador del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).....	29
El envejecimiento como compromiso evolutivo	
Juan Moreno Klemming. Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales- CSIC, Madrid.....	43
Adaptación biocultural: el ejemplo de la tolerancia a la lactosa	
María Dolores Marrodán Serrano. Departamento de Zoología y Antropología Física. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense, Madrid.....	57
Causas genéticas de las demencias degenerativas desde una perspectiva evolucionista	
Estrella Gómez Tortosa. Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.....	67
Estudios filogenéticos de los alérgenos de Anisakis y su interpretación evolutiva	
Juan González Fernández. Doctorando en el Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid.....	79

¿Existe una dieta anti-inflamatoria? Análisis bajo perspectiva evolutiva

Alvaro Daschner. Servicio de Alergia, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.....**91**

Efecto de probióticos y prebióticos en la ecología microbiana humana

Diego Domingo García. Servicio de Microbiología, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS)- Hospital Universitario de la Princesa, Madrid..... **109**

Inducción oral de tolerancia alimentaria como nuevo paradigma alergológico

Isabel Ojeda Fernández. Clínica Ojeda de Asma y Alergia, Madrid..... **127**

Enfermedad Celíaca: Prevención y Tolerancia

Juan-Ignacio Serrano Vela. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten, Madrid..... **137**

Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista..... 153

Índice Analítico.....167

Autores y Comité Editorial

Alvaro Daschner

Es Médico especialista en Alergología, doctorado por la Universidad de Freiburg (Alemania). Profesor en el Master de Investigación en Inmunología y en el Master en Microbiología y Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid. Coordinador de las Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista desde 2009. Miembro del Comité Científico la AECOSAN desde 2016. Sus líneas de investigación y numerosas publicaciones en revistas científicas abarcan principalmente las enfermedades alérgicas relacionadas con el parásito *Anisakis simplex*, la urticaria crónica y la Medicina Evolucionista.

E-mail: medicinayevolucion@gmail.com

Diego Domingo García

Es Doctor en Farmacia, especialista en Microbiología y Parasitología, Profesor Honorario Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Tutor de Residentes del Servicio de Microbiología. Asistencial: Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas, docente: clases teóricas y prácticas en el Servicio de Microbiología y en la facultad de Medicina, formación de residentes, investigación: Tesis doctoral (*Helicobacter pylori*), publicaciones, ponencias, comunicaciones y asistencia a Congresos Nacionales e Internacionales.

E-mail: ddomingo@helicobacterspain.com

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 desde 2009. 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

Estrella Gómez Tortosa

Es Jefe Asociado del Servicio de Neurología, responsable de la Unidad de Demencias de la Fundación Jiménez Díaz desde 2000. Su experiencia en enfermedades neurodegenerativas incluye estancias en el National Institute of Health, Universidad de Illinois (Chicago) y un fellow postdoctoral en Massachusetts General Hospital (Boston). Su línea de investigación y publicaciones científicas se centran en las correlaciones clínico-genéticas y patológicas de las demencias familiares.

E-mail: egomezt@fjd.es

Juan González Fernández

Es farmacéutico y máster en bioquímica, biología molecular y biomedicina por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Ha sido galardonado con el Premio Nacional de Fin de Carrera de Educación Universitaria y actualmente está finalizando su tesis doctoral sobre el descubrimiento y el análisis bioinformático de nuevos alérgenos de *Anisakis*.

E-mail: quintas_copo@hotmail.com

María-Dolores Marrodán Serrano

Es Profesora Titular de Antropología Física y Codirectora del Grupo de Investigación Acreditado EPINUT-UCM (www.epinut.ucm.es). Pertenece a la Junta Directiva de la SEDCA (Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación) y a la del Instituto Universitario de Ciencias Ambientales de la UCM.

E-mail: marrodan@bio.ucm.es

Juan Moreno Klemming

Es Profesor de Investigación del CSIC en el departamento de Ecología Evolutiva del Museo Nacional de Ciencias Naturales, doctorado por la Universidad de Uppsala (Suecia). Interesado en evolución, tema sobre el que ha publicado dos libros. Sus líneas de investigación contemplan la ecología del comportamiento y la biología reproductiva de aves silvestres, habiendo realizado estudios de campo en Suecia, España, Antártida y Patagonia argentina y chilena.

E-mail: jmoreno@mncn.csic.es

Isabel Ojeda Fernández

Es Médico especialista en Alergología, por el programa MIR, en el Hospital de la Seguridad Social "La Paz", Madrid. Médico adjunto especialista en Alergología en la Clínica de Asma y Alergia S.L. desde 1995. Desde 1994 miembro de la SEAIC. Desde 1996: miembro de la SMCLM de Alergia e Inmunología Clínica. Sus áreas de interés son principalmente la Alergia a alimentos, con experiencia en los tratamientos de inducción oral de tolerancia a alimentos en niños con alergias persistentes, el estudio de las urticarias y anafilaxias y el empleo de probióticos así como el papel de la microbiota en las llamadas "enfermedades modernas".

E-mail: isabel.ojeda@clinicaojeda.es

Juan-Ignacio Serrano Vela

Es Doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid. Las principales líneas de investigación en las que ha trabajado son la genética de poblaciones humanas basada en el estudio de los genes de histocompatibilidad (HLA) y la evolución del sistema principal de histocompatibilidad (MHC). Es autor de una treintena de publicaciones científicas internacionales y participa habitualmente como ponente en cursos y jornadas científicas, además de impartir clase como Profesor Invitado a estudiantes de Grado y de Postgrado en el ámbito de las Ciencias de la Salud. Desde el año 2009, trabaja en la Asociación de Celíacos de Madrid como responsable de investigación y formación.

E-mail: jiserranovela@yahoo.es

María-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 desde 2009.

E-mail: MJTrujillo@fd.es

Víctor Volpini Bertrán

Es Licenciado y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona y Diplomado en Estadística y Licenciado en Ciencias Biológicas, especialidad fundamental, por la Universidad de Barcelona. Ha trabajado durante 30 años en Genética Humana y Clínica, con más de 100 publicaciones y numerosos proyectos de investigación y es actualmente Investigador del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

E-mail: vvolpinibertran@gmail.com

Prólogo

Lo que se inició en el año 2009 como una aventura incierta, se ha establecido como una plataforma de continua inquietud científica y divulgadora. El creciente interés que suscita el enfoque evolutivo de las Ciencias de la Salud se observa en la literatura científica, pero aún más, se palpa en la acogida de nuestra oferta docente-investigadora en formato de Jornadas y Seminarios. Conforme nos adentramos en temáticas aparentemente tan dispersas, aprendemos de su utilidad en la comprensión de las enfermedades, pero no dejamos de recibir ideas nuevas de los enriquecedores debates de nuestros Seminarios.

Con este tercer volumen de nuestra colección se recogen de nuevo varios trabajos relacionados con las ponencias de la plataforma MedEvo de los últimos años. Hemos seguido ofreciendo Jornadas orientadas a un amplio público y Seminarios en unos grupos más reducidos, ambos formatos sin embargo manteniendo un carácter pluri-disciplinar que caracteriza nuestras actividades, pero sobre todo nuestro enfoque.

Mediante las actividades hemos ofrecido docencia, cada uno en su materia conocida. No obstante los propios ponentes y coordinadores hemos aprendido gracias a dos aspectos: El primero está relacionado con el carácter multidisciplinar que aúna perspectivas desde distintos ángulos de la ciencia y por ello cada aportación científica siempre ha creado novedad en los otros ponentes. Por otro lado hay muchos temas tratados que han requerido un estudio previo por su enfoque novedoso.

La Biología está más acostumbrada al enfoque evolutivo de todas sus disciplinas, en la Medicina este enfoque está por profundizar y en ello estamos.

Los capítulos seleccionados para los interesados provienen de nuevo de una gran variedad de temáticas existentes en la interfaz entre la Biología y Ciencias de la Salud. Se evidencia que la Medicina Evolucionista abarca temas de tanta actualidad como la preocupación incesante por la nutrición, los aspectos de la microbiota humana o el conocimiento de los mecanismos del envejecimiento.

Alvaro Daschner
José-Luis Gómez Pérez
María-José Trujillo Tiebas

Las diferentes caras de la Medicina Evolucionista

Alvaro Daschner, José-Luis Gómez Pérez & María-José Trujillo Tiebas

Resumen

La Medicina Evolucionista se mantiene como un enfoque interesante y emergente que reúne los conocimientos de la Medicina y la Biología, que sin embargo tiene sus dificultades precisamente en la pluridisciplinariedad. En este capítulo se ofrece un análisis de las corrientes pioneras y actuales en este campo, pero también de sus críticas. En un segundo paso se ofrece un estudio de los diferentes mecanismos de adaptación a entornos cambiantes, que pueden explicar la variabilidad de rasgos y así de desórdenes o enfermedades. Se considera relevante tener en cuenta los cambios adaptativos genéticos, que fundamentan el concepto de Medicina Darwiniana, junto con otros niveles de adaptación. El análisis de la enfermedad desde el punto de vista evolucionista debe comprender inicialmente la búsqueda de la causa próxima y evolutiva. No obstante, si se interpreta la enfermedad como desajuste al entorno, se debe tener en cuenta los distintos niveles de adaptación que deben comprender la herencia génica, epigenética (programación fetal y herencia epigenética *transgeneracional*) y cultural, así como la posibilidad de que en el contexto del hologenoma los genes bacterianos se adaptan con mucha rapidez (transferencia horizontal y selección natural muy rápida). La comprensión de estos niveles de desadaptación facilitará, a modo de ejemplo, la búsqueda de tratamientos, cambios en el estilo de vida, la modificación de nuestra selección de hábitat como ejemplos y transformará finalmente la Medicina Evolucionista en un área de aplicación práctica, requerida por los médicos en su labor asistencial.

Introducción

Después de ofrecer durante varios años Seminarios y Jornadas en Medicina Evolucionista es hora recapitular los contenidos de este emergente campo e intentar definir esta rama de la ciencia pluridisciplinar. Hemos conseguido acercar a muchos interesados hacia un enfoque diferente de las enfermedades, pero somos igualmente conscientes de que muchos otros no se han atrevido a seguir nuestras ideas, no necesariamente por falta de interés. Frecuentemente surgen interpretaciones erróneas de los postulados en la Medicina Evolucionista y gran parte de la responsabilidad se encuentra no solo en la falta general de conocimiento sobre los enlaces entre la Biología y la Medicina, sino en

gran medida a la insuficiente transmisión u oferta científica y divulgativa adecuada.

La Biología tiene varias ramas y especialidades, como la zoología, la botánica, la genética, la etología, etc., sin embargo todas tienen en común que se basan en la Teoría de la Evolución, o mejor dicho, "*Nada tiene sentido en Biología si no es a la luz de la evolución*", tal y como cita la célebre frase de Theodosius Dobzhansky [1]. Si deseamos un resumen rápido de la Medicina Evolucionista, también denominada Medicina Evolutiva o Darwiniana, sería que buscamos igualmente darle sentido a la Medicina, las enfermedades o los síntomas en una perspectiva evolutiva. De hecho un artículo sobre el tema se presta de la cita previa para postular "Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution" [2]. *Charles Darwin* y *Alfred Russell Wallace* son sin duda los máximos impulsores de la Teoría de la Evolución. No obstante se asocia a la persona de Darwin la *Teoría de la evolución por selección natural* [3], mientras que varias otras vertientes explicativas de la evolución biológica se han ido incorporando a dar explicación a la gran variedad de especies, pero también de rasgos dentro de una especie. Asimismo se pueden interpretar enfermedades dentro de un rango de variabilidad de caracteres y así pensamos que se debería evitar el término de Medicina Darwiniana, porque la etiqueta Medicina Evolucionista o Evolutiva reflejaría mejor y más ampliamente una medicina que investiga desde el punto de vista de la evolución y no la Medicina Darwiniana que parecería estar relacionada con un momento concreto del desarrollo de las teorías evolutivas. Se explican por ejemplo mejor aquellas enfermedades o vulnerabilidades que surgen no sólo del efecto de la selección natural por rasgos adaptativos, sino también de aquellas situaciones, en las que la humanidad ha pasado por cuellos de botella o, han sufrido una deriva génica o un efecto fundador.

El estudio de la Biología tiene como una de sus cometidos más importantes su aplicación sobre el bienestar y la Medicina. Sin embargo es curioso reconocer como no se puede decir lo mismo a la inversa. En el estudio de la Medicina normalmente solo tenemos en cuenta los aspectos biológicos que puedan corresponder a la fisiología. La fisiopatología es el estudio de los mecanismos que conducen a padecer síntomas, anomalías o enfermedad. Y su estudio es básico para la comprensión de las enfermedades y buscar remedios. Pero nos quedamos cortos. Denominamos la razón de estos mecanismos "causas próximas", mientras que la Medicina Evolucionista intenta además estudiar las "causas últimas" o "causas evolutivas" que abarcan la comprensión de la vulnerabilidad de los seres humanos a ciertas enfermedades, la existencia de rasgos que aparentemente no tienen una función protectora actual, la explicación del porqué de los síntomas frecuentemente exagerados o la comprensión que el cuerpo humano no es un aparato

perfecto. Aquí tenemos un primer malentendido y es que la selección natural no actúa sobre el bienestar o lo que nosotros denominamos salud, porque actúa principalmente sobre la eficacia biológica en el sentido de éxito reproductor. Éste puede estar sometido a compromisos y a limitaciones de diseño. Un ejemplo son las enfermedades que aparecen después de la edad reproductora. Incluso si aplicamos la hipótesis de la abuela u otras hipótesis que confieren un papel de los individuos en edad post-reproductora en un escenario de genética de poblaciones, existen muchos ejemplos de pleiotropía antagónica. La aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento estarían provocadas por el efecto combinado de muchos genes pleiotrópicos, cada uno de los cuales tendría un efecto beneficioso en edades tempranas, pero teniendo efectos adversos en edades más avanzadas [4].

Así podemos decir que uno de los pilares de la Medicina Evolucionista es la búsqueda de respuesta a la pregunta de porqué somos vulnerables a algunas enfermedades. Aún avanzando en una comprensión que parece casi completa, no acabaremos de buscar respuestas, ya que las enfermedades, sus prevalencias o sus abordajes son tan dinámicos como lo son la ciencia, los cambios en el entorno, los propios factores antropogénicos o los diferentes mecanismos de adaptación. Precisamente la falta de adaptación a nuevos entornos se encuentra entre las causas más relevantes del aumento de muchas enfermedades de la civilización o inflamatorias crónicas. Mientras que los cambios en el entorno son un aspecto intrínseco a la evolución y motor de los mecanismos de adaptación, existen dos circunstancias de especial consideración en la evolución y adaptación o desadaptación de nuestra especie. La primera está relacionada con la propia actividad humana, su impacto sobre el propio entorno y ecología y abarca cambios considerables del propio hábitat, la forma de alimentarnos, de movernos, relacionarnos con otros o la exposición a los contaminantes que generamos. Esto está produciendo, sobre todo en los últimos 200 años de industrialización y acelerado en las últimas décadas, cambios ambientales a los que es más que probable que se desarrollen enfermedades por desadaptación. Por otro lado, una vez superado el rango de adaptación fisiológica, los mecanismos heredados de adaptación no son solamente mediante transmisión de genes y sus alelos distintos. Una consciencia creciente confiere un importante papel a otros mecanismos de adaptación, como son los mecanismos epigenéticos, la transmisión cultural o la implicación de la microbiota en un contexto de hologenoma, lo que se desarrollará más abajo.

La Medicina Evolucionista en la actualidad

Sin pretensión de una revisión íntegra, se ofrecen a continuación algunos nombres y plataformas pioneros que abordan algunas de las ideas de la Medicina Evolucionista.

Randolph Nesse lidera la plataforma “Evolution & Medicine Review”, accesible en <http://evmedreview.com/>, mediante la que se revisan y seleccionan artículos científicos que pudieran ser de interés de las revistas en todo el ámbito de la biomedicina, se publican comentarios, revisiones de libros, se informa sobre reuniones, congresos o talleres relacionados con la Medicina Evolucionista, se ofrecen cursos para docentes o incluso puestos de trabajo. A día de hoy sea probablemente la plataforma de mayor impacto y difusión en habla inglesa después de que R. Nesse adquiriera junto con George Williams fama mundial con la publicación del libro “*Why we get sick: the new science of Darwinian medicine*” en el año 1994 [5]. R. Nesse es psiquiatra y psicólogo y aparte de muchas publicaciones en su campo de origen ha ido publicando una serie de artículos o capítulos de carácter general con idea de desarrollar una metodología en la Medicina Evolucionista, en especial poniendo orden y rigor a una aún mayor tendencia de hipótesis y tendencias evolucionistas en el campo de la biomedicina. Así defiende p.e. una metodología estricta para evaluar la vulnerabilidad a las distintas enfermedades, aplicando métodos establecidos en la Biología evolutiva para explicar los diferentes rasgos de los seres vivos y su variabilidad según explicaciones proximales y evolutivas o según ontogenia y filogenia [6,7].

El microbiólogo Paul Ewald es no solo uno de los proponentes de la Medicina Evolucionista, sino uno de los más antiguos. En 1980 se publica un análisis suyo de los síntomas en relación con las enfermedades infecciosas [8]. Según el autor, la coevolución entre patógeno y hospedador puede explicar los síntomas como debidos a adaptaciones del hospedador para defenderse del patógeno, o bien debidos a una adaptación del patógeno para manipular al hospedador en su beneficio o podrían por otro lado también ser simplemente efectos secundarios no relacionados con un significado adaptativo. Si supiéramos en este enfoque diferenciar entre estas posibilidades, se derivarían unos tratamientos ajustados a cada situación. Con ello tenemos un bonito cometido de investigación en el campo de la Medicina Evolucionista.

Otro programa de investigación se denomina “Centro para la Medicina Evolucionista”, adscrito al Instituto de Anatomía de la Universidad de Zürich en Suiza y su abordaje es a través de la paleopatología y el estudio de la morfología humana. Se ha hecho famoso en el estudio de Ötzi, la momia de los Alpes que data de 3.300 a.C., y descubierta en

1991. Uno de los cometidos de este centro es el análisis de los cambios anatómicos en el tiempo, como p.e. el peso, la talla o el número de dientes. Insisten en la dificultad de distinguir entre un cambio evolutivo real y una tendencia fenotípica, cuando no se conocen los genes responsables [9]. Se propone el concepto de “microevolución” en escalas temporales más manejables para la comprensión de la salud o la enfermedad tomando como ejemplos la inmunidad frente a enfermedades o los nuevos procesos metabólicos como la persistencia de la tolerancia a la lactosa o el metabolismo del alcohol [Ver también en este volumen: Marrodán Serrano MD. Adaptación biocultural: el ejemplo de la tolerancia a la lactosa, pp. 57-65].

Las investigaciones en el campo de la anatomía apuntan a la disminución del tamaño cerebral en los últimos 20.000 años, la disminución de la masa muscular y unos huesos más débiles. Una tendencia menos conocida es la observación que nos hemos hecho menos musculosos a raíz de la menor utilización de los músculos. Esto ocasiona unos huesos más largos y delgados ya que los mismos no se ven forzados a soportar músculos grandes. Los investigadores han podido comprobar que el hombre ha experimentado algunos cambios aún más enigmáticos en muy poco tiempo, como es el caso del desarrollo de nuevas arterias en las manos [10].

El creciente interés en la Medicina Evolucionista se puede observar igualmente en la reciente creación de dos revistas específicas en el terreno, como son *EVOLUTION, MEDICINE, AND PUBLIC HEALTH* (acceso: <http://emph.oxfordjournals.org/>), cuyo editor jefe es S.C. Stearns y *Journal of Evolutionary Medicine* (acceso: <http://www.ashdin.com/Journals/jem>) promovida principalmente por P. Ewald. A nivel nacional podemos destacar sobre todo dos libros pioneros, uno editado por J. Sanjuan “La teoría de la evolución en la medicina” [11] y otro más divulgativo “El mono obeso: la evolución humana y las enfermedades de la opulencia : diabetes, hipertensión, arteriosclerosis” por J.E. Campillo Álvarez [12], una sesión especializada en Medicina Evolutiva en el IV. Encuentro de la Sociedad Española de Biología Evolutiva (SESBE) en Barcelona 2013, así como nuestra propia plataforma MedEvo desde 2009, cuya producción de material escrito culmina con este tercer volumen publicado.

Críticas a la Medicina Evolucionista

Teniendo en cuenta los sesgos que podrían producirse a la hora de recabar información sobre las posibles críticas a este campo, éstas podrían estar relacionadas sobre todo con el tipo de enfoque más que con el campo de la Medicina Evolucionista en concreto. Mientras que en la

literatura anglo-sajona sigue manteniéndose la problemática del rechazo a la Teoría de la Evolución por algunos sectores, no parece ser un problema en España. La mayor dificultad en el abordaje de esta nueva visión radica en su propio propósito interdisciplinar. Así el médico junto con los otros profesionales de la salud cojeará en la comprensión completa de los ámbitos en la Biología, mientras que los profesionales de la Biología, la Antropología y otras ciencias implicadas en el enfoque evolucionista, verán con más dificultad la frecuente actitud empírica y basada en estudios clínicos de las ciencias médicas. Esto obliga a foros de estricta pluri-disciplinariedad con docentes cualificados a cada una de su materia.

Una frecuente crítica es que la Medicina Evolucionista simplemente re-empaqueta los conocimientos existentes. Pero precisamente gran parte del progreso en la ciencia y las novedades en el conocimiento proceden de nuevas perspectivas y de nuevas ideas que a su vez tienen que ver con enfoques diferentes de lo que ya se conoce. Ello conduce finalmente al planteamiento de hipótesis que se pueden testar o rechazar mediante nuevos estudios. Así a la opinión de supuesta falta de respuestas definitivas mediante este enfoque se puede contrarrestar, en el ámbito de la Medicina, con la elaboración de nuevos estudios experimentales o clínicos basados en un modelo biológico con más probabilidad de éxito. Como ejemplo sirvan los estudios epidemiológicos y experimentales que postulan un efecto beneficioso (p.e. para la prevención de ciertos tipos de cáncer) al comer frutas y otros alimentos de origen vegetal. Un análisis desde el punto de vista evolutivo interpreta que no es que se disminuya el riesgo, sino que el diseño humano es tal que se aumenta el riesgo de desarrollar una vulnerabilidad ante algunas enfermedades si no incluimos como previsto estos alimentos en nuestra dieta.

Un argumento frecuente que parece querer descalificar el enfoque evolucionista es el hecho que la Medicina ha aumentado la esperanza de vida y eso ya explicaría las enfermedades crónicas que se manifiestan precisamente a edades más avanzadas, a las que antes no se llegaba. Sin embargo es importante comprender los compromisos que llevan a esas enfermedades que se asocian frecuentemente al envejecimiento, tal y como postula la pleiotropía antagónica. Además, algunas de las enfermedades crónicas de la civilización como el síndrome metabólico, con la diabetes mellitus, la hipertensión o la obesidad junto con las enfermedades inflamatorias crónicas y las alergias tienen su inicio a edades a veces muy tempranas y no se observa en poblaciones no civilizadas, por lo que requieren un análisis especial.

El término desafortunado de “Entorno de Adaptación Evolutiva” (de *Environment of Evolutionary Adaptedness*) pretende *grosso modo* describir el entorno al que una especie está adaptada y que muchos

sitúan para el ser humano en el paleolítico, lo que la bióloga evolutiva Marlene Zuk denomina en su extremo paleofantasía [13]. Describe la noción errónea de una adaptación supuestamente perfecta de nuestros antepasados en el paleolítico. Por lo contrario se debería reconocer que no existe un único entorno ideal y perfecto de adaptación y que también los humanos en el paleolítico se habían encontrado con condiciones de vida muy diversas. Así describe como ejemplo en muchas poblaciones en edad adulta la tolerancia de la leche, alimento inexistente antes del neolítico, lo que demuestra que la velocidad de evolución para algunos rasgos puede ser mucho más rápida de lo postulado por los defensores de la “paleodieta”, pero más importante, que la evolución que incluye el mecanismo por selección natural no se ha detenido.

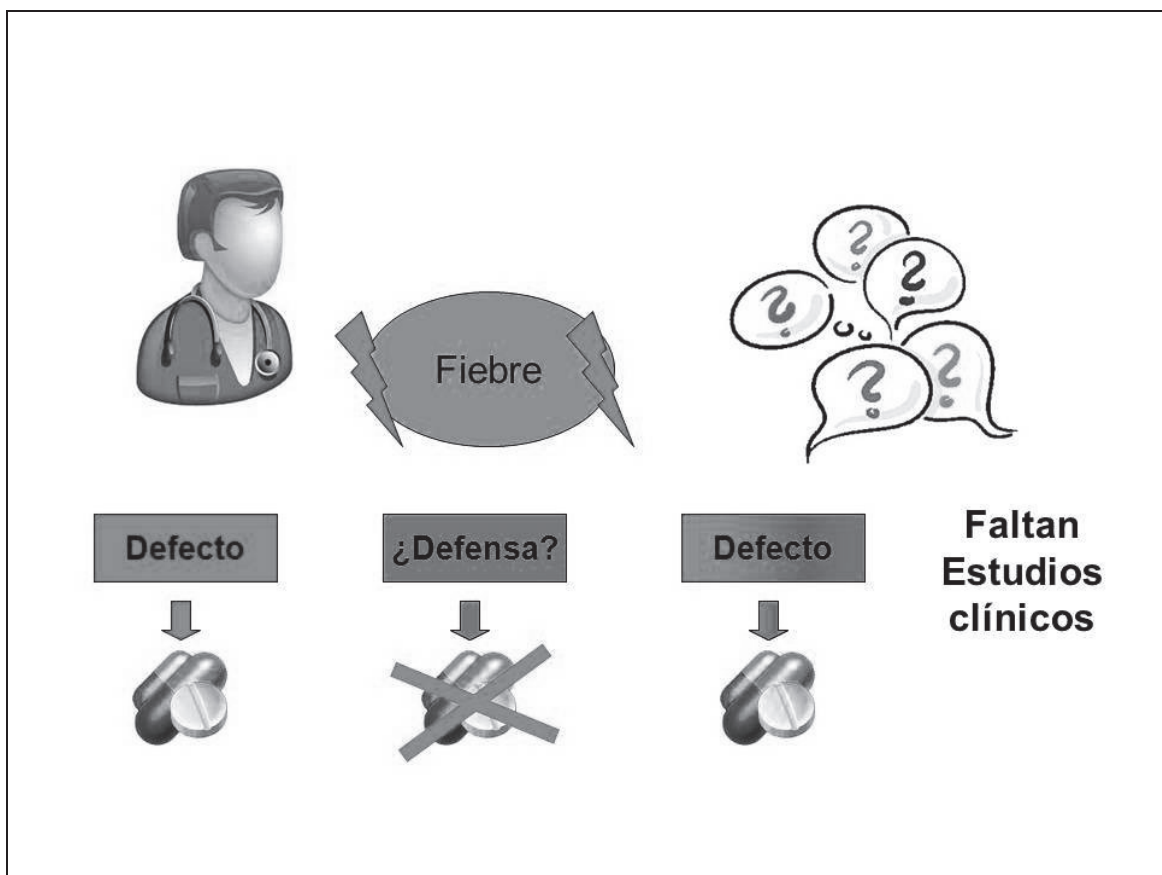
Además existen algunos conceptos malinterpretados en el abordaje superficial del campo de la Medicina Evolucionista. El primero es muy práctico y defiende que un bonito y coherente marco teórico evolutivo de la comprensión de las vulnerabilidades y enfermedades no debería cambiar inicialmente los tratamientos médicos actuales que se rigen según estudios clínicos y empíricos. Sin embargo este marco teórico sí que puede ser una guía útil en la investigación y en la elaboración de estudios clínicos sin olvidar que la medicina, la epidemiología o la interpretación de las enfermedades y sus tratamientos deben considerarse dinámicos.

El segundo malentendido se refiere a la predisposición a las enfermedades y su relación con el riesgo genético. Así se debe insistir que no existen unos rasgos genéticos normales o un genoma normal, sobre todo porque las variaciones genéticas indican la necesaria variabilidad asociada a la interacción con entornos diferentes y cambiantes. Esto es especialmente válido para las enfermedades y desordenes que presentan alelos de riesgo multigénicos. Finalmente con frecuencia se interpretan los mecanismos de defensa en un contexto de posible valor adaptativo. Sin embargo, muchas reacciones son excesivas o innecesarias siguiendo el principio del *detector de humos*: éste postula que la falta de reacción defensiva ante una amenaza real puede tener consecuencias muy serias mientras que el coste de una o muchas falsas alarmas son un precio desagradable, pero aceptable desde el punto de vista evolutivo [14].

La figura 1 describe el dilema del médico si desea aplicar las ideas de la Medicina Evolucionista con el ejemplo de la fiebre como rasgo conservado. A los médicos (y no médicos) se les enseña a usar antipiréticos para combatir la fiebre. Así pues un médico que bajo el novedoso enfoque *aprende que la fiebre puede ser un mecanismo evolucionado como defensa* y se para a pensar si hace mal tratando la fiebre, poniendo con ello en peligro el que el organismos no disponga del

aumento de temperatura corporal como mecanismo de defensa. Por otro lado también aprende el principio del *detector de humos* que postula que la gran mayoría de las fiebres corresponden a falsas alarmas. Así que se pregunta cómo detectar aquel caso, para el que la fiebre es realmente necesaria. Para ello faltan los estudios que deberían investigar cuando se trata de una falsa alarma y cuando de una defensa necesaria para guiar el quehacer del sanitario.

Figura 1: El dilema del médico



El médico es instruido en el uso de antipiréticos para combatir la fiebre. Bajo el enfoque evolucionista aprende que la fiebre podría ser un mecanismo conservado como defensa y se para a pensar si hace mal tratando la fiebre y poniendo en peligro al organismo no permitiéndolo disponer del aumento de temperatura corporal como mecanismo de defensa. Por otro lado medita sobre el principio del *detector de humos* que postula que la gran mayoría de las fiebres corresponderían a falsas alarmas. De modo que se pregunta cómo detectar aquel caso, para el que la fiebre es realmente necesaria.

La experiencia del proyecto MedEvo

Desde el año 2009 hemos organizado 7 jornadas y 29 seminarios con más de 150 presentaciones en un enfoque muy interdisciplinar. Han participado médicos de diversas especialidades, así como profesionales de campos como la Odontología, Antropología, Genética, Paleopatología entre otros. En nuestra propia experiencia hemos observado que los biólogos y antropólogos han acudido a nuestros seminarios y jornadas con más apertura que los médicos en cada una de las especialidades. Interesante también resaltar que aquellos profesionales con formación médica son en especial aquellos especialistas que se encuentran más alejados de la práctica clínica directa con el paciente (Análisis clínicos, Microbiología, Genética,..) que más se han interesado por el enfoque evolucionista y han aportado ideas propias, lo que nos hace pensar que la práctica clínica está muy condicionada por protocolos y algoritmos diagnósticos y terapéuticos, mientras que el enfoque evolucionista comprende una gran parte de su enfoque en el planteamiento de hipótesis y donde el crítico ve muy lejana la traslación clínica y práctica o la aplicación inmediata del nuevo conocimiento.

Mientras que nuestro enfoque en este foro se establece sobre todo como docente, el propio trabajo de los organizadores y docentes, la obtención de información científica en diferentes ámbitos y el análisis con otras perspectivas se deben considerar como labor investigadora. La imagen de la investigación en las ciencias naturales ha sido continuamente distorsionada por la creencia en que solo la investigación experimental tiene cabida en la ciencia. Más, parece que la investigación en la Medicina parece tener un mayor impacto cuanto más complicado sea el enfoque experimental o más medios sofisticados se usen. Sin embargo, la Medicina Evolucionista no solo puede ayudar a diseñar los estudios o interpretar los resultados bajo un modelo de sentido común, sino que también hace posible el razonamiento y la reordenación de ideas, junto con la combinación de hallazgos ya conocidos. Esto también es un método científico, tal y como es avalado por las humanidades.

Evolución, adaptación y el origen de las enfermedades

En esta segunda parte del capítulo se intenta indagar en el papel que tiene la adaptación al entorno en la evolución humana. Como se decía arriba muchas enfermedades ocurren por una falta de adaptación a nuevos entornos, muchos de ellos producidos por el mismo ser humano. La arriba mencionada paleo-fantasia con sus postuladas paleodietas como ejemplo se fundamentaría por una falta de adaptación génica en el corto plazo de tiempo desde el Neolítico y postula que nuestro genoma es

un genoma aún paleolítico. No obstante se demostrará evidencia de una adaptación génica por selección natural en poco tiempo para algunos rasgos significativos, además de mostrar que existen varios niveles de posible adaptación al medio, que también son heredables y por consiguiente forman parte de la evolución humana. Si reconocemos estos diferentes niveles y pudiéramos atribuir las enfermedades a cada uno de estos niveles, se podría progresar en la elaboración de nuevas terapias orientadas a la re-adaptación.

En la carrera de Medicina se aprenden las causas que producen enfermedad porque van a ayudar a un posible tratamiento. Pero las causas identificadas responden a la pregunta “¿Cómo se produce?” y equivale a la causa próxima o inmediata, correspondiendo así al estudio y conocimiento de la *fisiopatología*. En la Medicina Evolucionista la pregunta que se plantea es “¿Por qué se produce?”, lo que equivale a la causa última o evolutiva. Clásicamente son los genes los portadores de información por selección natural, así analizamos en un siguiente paso también la relación gen-entorno.

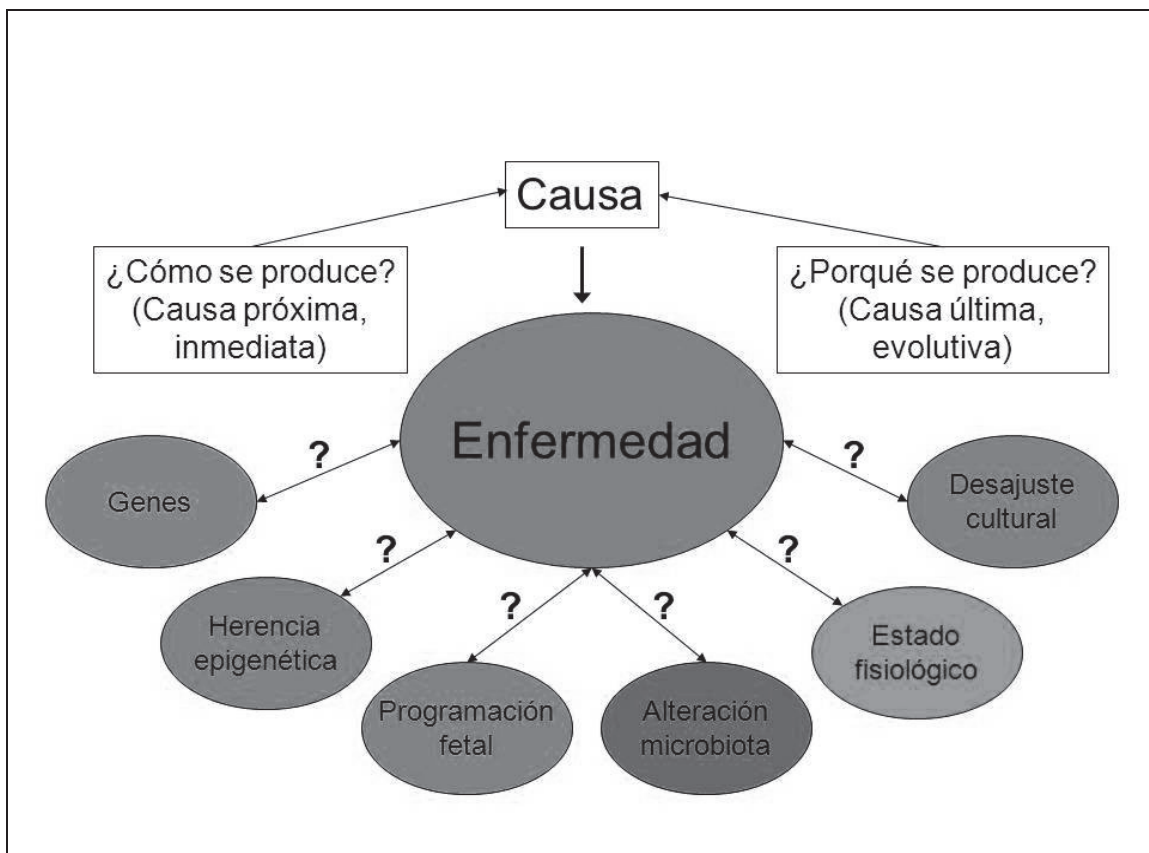
Como ejemplo sirva el análisis de la reacción alérgica, en la que la producción inadecuada de la inmunoglobulina IgE responde a la *fisiopatología*. En el análisis de la causa evolutiva se comprende que la IgE es una defensa conservada en mamíferos para ayudar a expulsar o convivir con parásitos multicelulares y la hipótesis de la higiene ayuda a comprender por qué existe una asociación negativa entre parasitosis y alergias debido a cambios en el entorno [13,15].

Otra pregunta clásica en la Medicina Evolucionista es “¿Por qué somos vulnerables a las enfermedades?” No obstante, con una perspectiva contraria vemos que muchos no enferman a entornos tan cambiantes, de forma que la pregunta podría ser ¿Por qué NO enfermamos? Aún sigue aumentando la población mundial y aumenta la esperanza de vida. El enfoque sobre los distintos niveles de adaptación ayudará en este análisis.

Para indagar en otros mecanismos de adaptación resulta más fácil comenzar con el análisis de lo que se relaciona con la eficacia biológica, que empezar por las enfermedades. La evolución por selección natural es generalmente muy lenta, pero ha quedado demostrado que en unas pocas generaciones equivalentes a unos miles de años ya se han producido algunos rasgos adaptativos, en lo que se denomina microevolución [10]. Un ejemplo es el gen AMY1, para el cual existe una gran variabilidad en cuanto al número de copias en diferentes individuos. La amilasa salivar ayuda en la primera digestión de los alimentos ricos en almidón. Un estudio ha podido demostrar que el número de copias de este gen se correlaciona con la cantidad de amilasa producida [18]. En un segundo paso se han comparado las poblaciones con un bajo o alto

consumo de almidón en su dieta y se ha constatado que las poblaciones con alto consumo de almidón tienen más copias de este gen. Ya que este hecho podría ser un rasgo favorable para la mayor extracción energética de los alimentos, concluyeron que el número de copias de este gen ha sido seleccionado en estas poblaciones, siendo un ejemplo más del papel de la selección natural en escalas temporales más cortas (probablemente miles de años) para la adaptación.

Figura 2: Interpretación evolutiva de las causas de la enfermedad



El análisis de las causas de la enfermedad debe comprender la búsqueda de la causa próxima y evolutiva. Mientras que la variabilidad de rasgos y la evolución de los mismos se debe a la adaptación a entornos cambiantes, la enfermedad puede frecuentemente interpretarse como un desajuste al entorno. Teniendo en cuenta los distintos niveles de adaptación que deben comprender la herencia génica, epigenética (programación fetal y herencia epigenética transgeneracional) y cultural, así como la posibilidad de que en el contexto del hologenoma los genes bacterianos se adaptan con mucha rapidez (transferencia horizontal y selección natural muy rápida), la enfermedad puede ser analizada según el concepto de desadaptación a cualquiera de estos niveles.

Pero existen otros mecanismos de adaptación. En otro extremo del espectro de la velocidad de las posibilidades adaptativas se encuentra la inmunidad adaptativa que es impresionantemente eficaz en producir en muy poco tiempo anticuerpos o células específicas frente a patógenos previamente desconocidos.

Varios autores han analizado los diferentes modos de adaptación. Así Gluckman estima el tiempo de adaptación génica en milenios y la adaptación por homeostasis (mecanismos fisiológicos) en segundos o minutos. El autor de varios trabajos en el campo de la plasticidad, sitúa una de las posibilidades, los mecanismos epigenéticos, como modo de adaptación de tiempo intermedio, entre meses o años [16].

En otra visión similar se contrasta la lenta adaptación génica a la rápida aclimatización con espacios temporales desde minutos a años. Como ejemplo sirva el bronceado que ocurre en respuesta a la exposición al sol aumentando el contenido cutáneo de melanina y previene del daño que produciría la radiación ultravioleta. Cabe mencionar que existe además una predisposición a la capacidad de bronceado (adaptación génica), pero que se activa bajo condiciones ambientales específicas [17]. También debemos añadir la posibilidad de adaptación por cambios culturales o en el comportamiento, capaces de mejorar la actuación funcional ante estrés ambiental [18]. Este mecanismo comprendería tiempos de adaptación entre minutos y milenios, importante para la comprensión de la diversidad biológica y cultural e igualmente capaz de ser transmitida y heredada [17,19].

Buscando una diferenciación aún más detallada de los niveles de adaptación y su rango temporal, Kuzawa diferencia la adaptación fisiológica en homeostasis (segundos a días) y alostasis (meses) y para los mecanismos epigenéticos diferencia entre la plasticidad del desarrollo (años a décadas) y la posible adaptación intergeneracional (décadas a siglos) [19]. Así como ejemplo de la programación fetal, el ambiente intra-uterino influye no solo en las características morfológicas y fisiológicas del recién nacido, sino también en la predisposición a enfermedad o salud en la edad adulta.

Una vez establecidos los distintos niveles de adaptación queda aclarar que no ejercen su papel de forma aislada. Así está claro que los mecanismos fisiológicos, epigenéticos o culturales que podrían estar implicados en una adaptación al entorno siguen estando estrechamente vinculados a la selección natural. La evolución cultural es capaz de modificar las condiciones ambientales en que funciona la selección: De este modo puede modificar el curso de la evolución humana por los efectos directos de los propios cambios culturales, pero también seleccionando a favor de determinadas propensiones genéticas. También se ha visto en el ejemplo de la persistencia de la lactasa en adultos que

ha surgido por mecanismos genéticos y facilitados por una adaptación cultural [20, ver también en este volumen: Marrodán Serrano MD. Adaptación biocultural: el ejemplo de la tolerancia a la lactosa, pp. 57-65].

Otro enfoque diferente y no excluyente, es ver la evolución de las especies en una interrelación de simbiosis. Lynn Margulis difundió el concepto de holobionta como unidad de selección en la evolución, en el caso del ser humano nuestro organismo junto con toda la microbiota con la que convivimos [21]. Clásicamente se ha venido diciendo que el número de bacterias de nuestra microbiota es 10 veces mayor que el número de células de nuestro organismo, pero recientemente se ha ajustado a la baja esa proporción a una relación cercana al 1:1 [22]. Sin embargo, lo que interesa en este contexto es el mucho mayor número de genes que aporta la idea del hologenoma en comparación con nuestros propios genes, que van a repercutir en nuestro funcionamiento y fisiología, pero también en los procesos de evolución. Se incorpora además la posibilidad de transferencia horizontal, lo que junto con la rapidez de evolución de las bacterias por sus cortos ciclos generacionales, facilita cambios genéticos rápidos. Así disponemos de un metagenoma con capacidad evolutiva rápida. La teoría de la evolución del hologenoma se define así como la suma de la información génica del hospedador y su microbiota [23]. Cuando se producen cambios bruscos en el ambiente, la microbiota ayuda al holobionta a sobrevivir. Si se mantiene ese cambio en el tiempo, el genoma del hospedador tendrá más tiempo para cambios necesarios hasta la adaptación.

Un ejemplo de adaptación diferente y curiosa ha sido estudiada en relación a la costumbre japonesa de comer platos de sushi si se incluye unas algas del género *Porphyra* (llamado comúnmente Nori). Unas bacterias marinas que se nutren del nori tienen unas enzimas específica (porfirinasas, que degradan uno de los azúcares de las algas en cuestión), cuyo gen ha sido transferido a las bacterias del intestino de los japoneses (especie *Bacteroides plebeius*), pero no de un grupo control de norteamericanos [24]. Esto les confiere una eficiencia mayor en la asimilación de las algas. Así este ejemplo demuestra el mecanismo de transferencia horizontal junto con la importancia de las bacterias intestinales en la adaptación al medio.

Enfermedad como resultado de desadaptación a los distintos niveles de selección

En la tabla 1 se resumen los niveles de adaptación según el tiempo necesario entre muy rápida y lenta, pero se puede igualmente observar que la transmisión horizontal de la adaptación cultural así como en el

contexto del hologenoma, ofrecen la oportunidad para la adaptación muy rápida.

Tabla 1: Mecanismos de evolución, modos de transmisión y niveles de adaptación

Sistema	Evolución/ Mecanismo	Transmisión	Adaptación	
Genes	Selección natural	Vertical	Muy lenta	Al azar
Epigenética	Desarrollo	En vida individual		A ambiente previsto durante el embarazo,
	Trans-generacional	Vertical	Lenta	
Cultura	Rasgos adquiridos	Vertical/ Horizontal	Rápida	A variabilidad de recursos, condiciones climáticas...
Fisiología	Plasticidad	En vida individual	Muy rápida	A variabilidad previsible de temperatura, altura...
Inmunidad adaptativa	Plasticidad	En vida Individual/ (Vertical)	Rápida	A variabilidad previsible de patógenos imprevisibles
“Hologenoma”	Rasgos adquiridos	Vertical/ Horizontal	Rápida	A dieta local cambiante/ Metabolismo

Así podemos buscar para las enfermedades una interpretación según los distintos niveles de desadaptación (tabla 2). Como ejemplos para una enfermedad por desadaptación en el nivel de selección natural podemos citar aquellas relacionadas con pleiotropía antagónica o la ventaja de los heterocigotos. La eficacia biológica ha contribuido a seleccionar unos genes que sin embargo hacen vulnerables a algunos individuos de la población. El síndrome metabólico con la diabetes mellitus y la obesidad se han asociado con un estilo de vida cambiante rápidamente. Podemos aplicar la hipótesis de Barker (programación fetal de las enfermedades del adulto) así como la hipótesis del genoma ahorrador, para explicar la vulnerabilidad a un nivel de desadaptación génica o epigenética. La cultura y la conducta cambia también rápidamente en los últimos tiempos y los logros en la Salud Pública y la Medicina son evidentes en cuanto a la reducción de la mortalidad por procesos infecciosos y el aumento de la esperanza de vida, pero en contrapartida somos ahora más vulnerables a las enfermedades inflamatorias crónicas, las alergias y el síndrome metabólico [Ver también en este volumen: Daschner A ¿Existe una dieta anti-inflamatoria? Análisis bajo perspectiva evolutiva, pp. 91-108]. Finalmente hay un campo de estudio emergente relacionado con la microbiota que nos ha ofrecido ya múltiples estudios que asocian ciertas

enfermedades con disbiosis o cambios en la ecología intestinal. No obstante destaca la importancia de la reducción de la diversidad de bacterias que nos colonizan [Ver también en este volumen: Ojeda Fernández I. Inducción oral a la tolerancia alimentaria como nuevo paradigma alergológico, pp. 127-135] y que se asocia a las citadas enfermedades de la civilización.

La tabla 2 también hace mención a la fisiopatología de las enfermedades relacionadas con la falta de adaptación fisiológica, cuando el entorno se encuentra fuera del rango de la posible norma de reacción. Como ejemplos se cita el déficit de nutrientes o vitaminas, el mal de altura, el agotamiento etc. Cuando la inmunidad adaptativa no es lo suficientemente rápida o no es capaz de producir los anticuerpos o células específicas necesarias para combatir una enfermedad infecciosa o parasitaria enfermamos. Todos estos niveles de desadaptación pueden estar inter-relacionados y probablemente la selección natural siga siendo la base de la evolución de la especie.

Tabla 2: Análisis de las enfermedades según los niveles de des-adaptación

Sistema	Transmisión	Enfermedad/ Des-adaptación	Enfermedad/ EJEMPLOS
Genes	Vertical	Pleiotropía Ventaja heterocigotos	Malaria Fibrosis quística
Epigenética	En vida individual	Ambiente ha cambiado en una o pocas generaciones	Obesidad, Diabetes mellitus Síndrome metabólico
	Vertical		
Cultura	Vertical/ Horizontal	También influencia en estilo de vida: salud pública, medicina	Enfermedades alérgicas, inflamatorias crónicas, enfermedades de la civilización
Fisiología	En vida individual	El ambiente se encuentra fuera del rango de la posible norma de reacción	Patofisiología en general Déficit de nutrientes, vitaminas... Mal de altura
Inmunidad adaptativa	En vida Individual/ (Vertical)	Mecanismos de evasión de los patógenos/ Evolución más rápida	Infecciones por parásitos Infecciones víricas
“Hologenoma”	Vertical/ Horizontal	Reducción en diversidad	Obesidad, Alergias, Hipótesis de la higiene

Citando de nuevo a T. Dobzhansky *“The best way to envisage the situation is as follows: the environment presents challenges to living species, to which the later may respond by adaptive genetic changes”* (La mejor manera de contemplar la situación es la siguiente: el medio ambiente presenta desafíos a las especies vivas, a las que posteriormente se puede responder mediante cambios genéticos

adaptativos) [1], consideramos relevante tener en cuenta los cambios adaptativos genéticos, así como los otros niveles de adaptación mencionados. Se puede resumir que un análisis de enfermedad desde el punto de vista evolucionista debe comprender la búsqueda de la causa próxima y evolutiva. Proponemos una interpretación de la enfermedad como desajuste al entorno teniendo en cuenta los distintos niveles de adaptación que deben comprender la herencia génica, epigenética (programación fetal y herencia epigenética *transgeneracional*) y cultural, así como la posibilidad de que en el contexto del hologenoma los genes bacterianos se adaptan con mucha rapidez (transferencia horizontal y selección natural muy rápida). La comprensión de estos niveles de desadaptación facilitará la búsqueda de tratamientos, cambios en el estilo de vida, la modificación de nuestra selección de hábitat como ejemplos y transformará finalmente la Medicina Evolucionista en un área de aplicación práctica.

Referencias

1. T D, Nothing in biology makes sense, except in the light of evolution. Amer Biol Teacher 1973;35:125-29.
2. Varki A, Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution. J Mol Med (Berl) 2012;90:481-94.
3. Darwin C, Mayr E, On the origin of species; a facsimile of the 1st ed. [1859] with an introduction by Ernst Mayr. Cambridg,: Harvard Univ. Press, 1964.
4. Williams G, Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. Evolution 1957;11:398-411.
5. Nesse RM, Williams GC, Why we get sick : the new science of Darwinian medicine. 1st Edn. New York: Times Books, 1994.
6. Nesse RM, Ten questions for evolutionary studies of disease vulnerability. Evol Appl 2011;4:264-77.
7. Nesse RM, Tinbergen's four questions, organized: a response to Bateson and Laland. Trends Ecol Evol 2013;28:681-2.
8. Ewald PW, Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious disease. J Theor Biol 1980;86:169-76.
9. Rühli F, van Schaik K, Henneberg M, Evolutionary Medicine: The Ongoing Evolution of Human Physiology and Metabolism. Physiology (Bethesda) 2016;31:392-97.

10. Rühli FJ, Henneberg M, New perspectives on evolutionary medicine: the relevance of microevolution for human health and disease. *BMC Med* 2013;11:115.
11. Sanjuán J, Teoría de la evolución en la medicina. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2010.
12. Campillo Alvarez JE, El mono obeso : la evolución humana y las enfermedades de la opulencia : diabetes, hipertensión, arteriosclerosis. Barcelona: Crítica, 2004.
13. Daschner A, Consideraciones evolucionistas en las enfermedades alérgicas. In: Pérez ADJ-LG ed. *Medicina Evolucionista Aportaciones pluridisciplinares Volumen I*. Madrid: MedEvo, 2012.
14. Nesse RM, The smoke detector principle. Natural selection and the regulation of defensive responses. *Ann N Y Acad Sci* 2001;935:75-85.
15. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R, Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
16. Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, Beedle AS, Law CM, Bhutta ZA, Anokhin KV, Bougnères P, Chandak GR, Dasgupta P, Smith GD, Ellison PT, Forrester TE, Gilbert SF, Jablonka E, Kaplan H, Prentice AM, Simpson SJ, Uauy R, West-Eberhard MJ, Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *Lancet* 2009;373:1654-7.
17. Stinson S, Bogin B, O'Rourke DH, *Human biology : an evolutionary and biocultural perspective*. 2nd Edn. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2012.
18. Frisancho AR, *Human adaptation and accommodation*. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1993.
19. Trevathan W, Smith EO, McKenna JJ, *Evolutionary medicine and health : new perspectives*. New York: Oxford University Press, 2008.
20. 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.
21. Margulis L, Fester R, *Symbiosis as a source of evolutionary innovation : speciation and morphogenesis*. Cambridge, MA: MIT Press, 1991.
22. Sender R, Fuchs S, Milo R, Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533.
23. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I, *Microbes Drive Evolution of Animals and Plants: the Hologenome Concept*. *MBio* 2016;7:e01395.
24. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G, Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* 2010;464:908-12.

Estudios filogenéticos de los alérgenos de *Anisakis* y su interpretación evolutiva

Juan González Fernández

Resumen

Tras la irrupción de la filogenia molecular y la posibilidad de escoger moléculas para establecer relaciones filogenéticas entre los organismos de los que proceden, se abrió un interesante campo en el que es posible utilizar esas herramientas bioinformáticas para poder establecer parecidos entre proteínas alérgicas. *Anisakis* es un nematodo parásito del pescado que tras su ingesta vivo es capaz de producir reacciones alérgicas en el hombre. Dos de sus alérgenos Ani s 3 (tropomiosina) y Ani s 13 (hemoglobina) han sido estudiados desde el punto de vista de la medicina evolucionista mediante estas herramientas bioinformáticas revelando importantes descubrimientos como la predicción de alergenicidad de tropomiosinas de pescados (vertebrados primitivos) o el hecho de que las hemoglobinas de nematodos hayan empleado el mimetismo molecular con hemoglobinas de sus hospedadores durante la evolución para modular la respuesta inmune en su propio beneficio.

Introducción

La evolución, lo que Darwin denominó como “*the descent and modification of species*” en 1859 [1] se representa mediante árboles filogenéticos (del gr. *Phýlon* ‘raza’ y *généia* ‘proceso de formación’). La reconstrucción del árbol de la vida comenzó a mediados del S.XIX y desde entonces no ha dejado de realizarse. En las primeras etapas, esta inferencia se realizaba mediante morfología comparada, comparando el desarrollo embrionario de los organismos o mediante fósiles [2]. En los primeros 100 años de sistemática evolutiva se resolvió la filogenia de los vertebrados y de un gran número de organismos con abundante registro fósil. A partir de la segunda mitad del S.XX Zuckerkandl y Pauling revolucionaron la reconstrucción filogenética ya que observaron a las moléculas como los mejores documentos de la historia evolutiva de un individuo [3]. De este modo surgieron los conceptos de evolución molecular y reloj molecular. Sabemos que hay mutaciones en la descendencia y que la mayoría son neutrales o ventajosas (según seamos: neutralistas o seleccionistas) pero las desfavorables son eliminadas por selección

natural. Si nos fijamos en una secuencia particular de ADN o proteína en múltiples especies, el número de diferencias en la secuencia es aproximadamente proporcional al tiempo de divergencia de esas dos especies. Las moléculas como el ADN (genes), el ARN mensajero o las proteínas, son las moléculas de los seres vivos que más información contienen sobre su pasado. Estas moléculas son actualmente utilizadas para estimar el tiempo de divergencia entre especies cuando no hay registro fósil.

El código genético está degenerado, lo que implica la existencia de mutaciones sinónimas o silenciosas que no cambian el aminoácido para el que esa secuencia codifica. Por ello, la secuencia de ácidos nucleicos contiene más información sobre la historia evolutiva que la secuencia de aminoácidos y por lo general se utilizan ADN o ARN como marcadores evolutivos [3]. El ARN ribosómico (subunidad pequeña 16S o 18S) fue elegido como marcador evolutivo por el microbiólogo americano Woese para distinguir a las arqueas de las bacterias y de los eucariotas, construyendo el primer árbol filogenético molecular en 1977 [4]. La secuencia de ARN ribosómico forma parte de los ribosomas, que son ubicuos, presentan una función conservada, su tasa de mutaciones es baja y no se ven afectados por fenómenos de transferencia horizontal de genes. En la actualidad también se utilizan genes que codifican para isoenzimas, secuencias ITS, microsatélites, etc.

Anisakis simplex es un nematodo parásito del pescado que ocasiona una enfermedad en humanos conocida como anisakiosis. Dos fenotipos asociados a esta enfermedad son la anisakiosis gastroalérgica y la urticaria crónica asociada a la sensibilización a *Anisakis* [5]. Estos síntomas alérgicos son producidos cuando la larva de tercer estadio del nematodo penetra activamente a través de la mucosa gastrointestinal y el paciente (que previamente ha sufrido algún otro contacto sensibilizándose al helminto) mediante su IgE reconoce alérgenos del parásito desencadenándose la reacción alérgica. Hasta la fecha se han descrito 14 alérgenos del parásito [6], nombrados como Ani s 1- Ani s 14 según las normas del subcomité de nomenclatura de alérgenos WHO/IUIS (www.allergen.org).

En este capítulo dos de los alérgenos de *Anisakis* serán descritos en el contexto de la medicina evolucionista: Ani s 3 (tropomiosina) y Ani s 13 (hemoglobina).

La tropomiosina

Las tropomiosinas son una familia de proteínas con el motivo conservado LK[EAD]AExRA[ET]. Su estructura secundaria es una hélice alfa dextrógira con pequeños segmentos de estructura aperiódica aleatoria. Estas proteínas presentan héptadas repetitivas de aminoácidos (nombradas con las letras *a-g*) que estabilizan su unión paralela con otra tropomiosina configurando una superhélice y a su vez estas superhélices se unen cabeza-cola con otras superhélices formando un complejo proteico que discurre por el surco principal de los filamentos de actina [7]. Si consideramos que la tierra se formó hace 4467 Ma según las últimas estimaciones [8], los primeros genes que codificaron para tropomiosina estaban presentes hace aproximadamente 1000 Ma cuando aparecieron las levaduras como *Saccharomyces cerevisiae* con los genes TPM1 y TPM2 o hace 900 Ma en nematodos como *Caenorhabditis elegans* con el gen *tmy-1*. Varias duplicaciones del genoma han sido propuestas dentro del linaje de los vertebrados ya que presentan cuatro genes TPM1-TPM4 y los anfibios y peces hasta seis genes [9]. Se conocen más de 40 isoformas en mamíferos debido a la existencia de promotores alternativos además de los cuatro genes anteriormente citados. Cada una de estas isoformas se expresa diferencialmente en cada tipo celular y realiza funciones específicas tales como motilidad celular, citocinesis, contractilidad muscular, señalización, regulación de la transcripción, transporte intracelular etc. Las isoformas de alto peso molecular suelen presentar 284 aminoácidos y aproximadamente 40 nm de longitud y son las clásicamente conocidas por su expresión en las fibras musculares. Estas proteínas se expresan en todos los hongos y animales exceptuando *Dictyostelium* y plantas [10]. En invertebrados, como es *Anisakis*, se conocen menos isoformas, sin embargo la tropomiosina de invertebrados ha sido ampliamente estudiada por su carácter panalergénico [11]. Además es el alérgeno principal de decápodos como la gamba y moluscos comestibles como la almeja o el calamar. Clásicamente la tropomiosina ha sido considerada como no alergénica en vertebrados exceptuando muy recientemente a la tilapia (*Oreochromis mossambicus*), cuya tropomiosina ha sido descrita recientemente como alérgeno (Ore m 4) [12].

¿Por qué las tropomiosinas de vertebrados generalmente no son alergénicas?

Concretamente, la identidad de las secuencias de las tropomiosinas de vertebrados e invertebrados es del 50-60% [11]. Para que exista una reacción cruzada se necesita al menos un 50% de identidad [13]. Por lo

que materialmente es posible que ciertas tropomiosinas de vertebrados puedan ser reconocidas por las IgE que reconocen a las de invertebrados, sin embargo cuando la identidad con proteínas humanas es >40%, en general se reduce drásticamente la alergenicidad [14] y las proteínas que comparten más del 63% de sus aminoácidos con sus homólogas humanas son rara vez alergénicas. Las tropomiosinas de invertebrados tienen como máximo un 55% de identidad con las humanas. Por otro lado las tropomiosinas de aves y mamíferos se parecen en más del 90% de su secuencia a las nuestras [15]. Todo ello parece apuntar a una ausencia de alergenicidad de las tropomiosinas de vertebrados, justificada en una similitud de secuencia con la tropomiosina humana, frente a la cual nuestro sistema inmune nunca debería reaccionar. La predicción de la reactividad cruzada de las tropomiosinas se ha basado tradicionalmente en comparaciones de estructura primaria (secuencia aminoácidica). Sin embargo, se debería de dar un paso más en la predicción de reacciones cruzadas empleando métodos basados en estructura secundaria o terciaria/cuaternaria incluso tratándose de moléculas tan sencillas tridimensionalmente como la tropomiosina ya que, como se ha citado anteriormente, la tropomiosina de la tilapia con una identidad de más del 90% con la tropomiosina humana, es un potente alérgeno [12].

Estudios bioinformáticos y experimentales

Nuestras investigaciones con la tropomiosina de *Anisakis* (Ani s 3) han permitido el agrupamiento por similitud de secuencia aminoacídica de varias tropomiosinas de vertebrados e invertebrados, empleando técnicas de reconstrucción filogenética basándonos en la secuencia de proteína y no en el ADN. Quisimos comprobar si existía una relación entre la similitud con la tropomiosina humana y la ausencia de alergenicidad. Lo que observamos fue que las tropomiosinas seguían fielmente las relaciones evolutivas obtenidas previamente empleando secuencias de ARN ribosómico, sin embargo las tropomiosinas del pollo y del atún estaban en el árbol junto a las de los vertebrados pero sin la topología adecuada [7]. Más allá de la estructura primaria, realizamos un análisis virtual de porcentaje de hélice alfa en las tropomiosinas de vertebrados vs invertebrados y encontramos que la probabilidad de plegamiento en hélice alfa en las tropomiosinas de vertebrados era más alto que en las de invertebrados excepto para la tropomiosina del atún [7]. Este hecho junto con la publicación de la tropomiosina de la tilapia como alérgeno [12], nos llevó al estudio de un paciente que presentaba alergia a marisco pero también a pescados y se confirmó que el alérgeno responsable en el pescado era la tropomiosina [16]. Al comprobar esto, nos preguntamos si sería la tropomiosina de pescados un alérgeno importante en los pacientes alérgicos a pescado y comenzamos un estudio con un mayor

número de pacientes en el que se demostró que pacientes que presentan síntomas digestivos o alérgicos tras ingerir pescado parecen presentar IgE sérica anti-tropomiosina de pescado.

Interpretación evolutiva

Una hipótesis que podría explicar la alergenicidad de las tropomiosinas de invertebrados y de algunos pescados, se basa en su evolución molecular. Los invertebrados y los peces (que son vertebrados primitivos) comparten la capacidad de vivir con considerables cambios de temperatura interna (poiquilotermos) y además son ectotermos porque su temperatura corporal depende de la temperatura ambiental. Los peces pueden vivir en aguas muy frías y sus tropomiosinas tienen mutaciones que solucionan problemas de rigidez muscular, como es el caso del salmón Atlántico [17]. En cambio el resto de vertebrados son homeotermos y ese hecho ha podido propiciar un déficit de flexibilidad en las moléculas de tropomiosina, un aumento del plegamiento en hélice alfa y la desaparición de los epítopos de unión a IgE. Actualmente estamos explorando algoritmos de comparación de superficies tridimensionales con los que intentar predecir las reacciones cruzadas debidas a tropomiosinas y en un futuro poder estudiar las reactividades cruzadas de éste y otros panalérgenos basándonos en la evolución molecular.

La hemoglobina

La hemoglobina es una proteína conocida por el transporte de oxígeno en la sangre de vertebrados. Sin embargo la hemoglobina está presente en cualquier eucariota, bacteria o arquea y está extremadamente conservada [18].

Esta proteína se pliega en dominios de tipo globina de 17 kDa [19]. Estos dominios presentan un bolsillo hidrófobo en el que se encuentra el grupo hemo formado por un anillo tetrapirrólico con un átomo de hierro en el centro. La utilidad de este sistema porfirina-metal para la transferencia de electrones fue establecido muy tempranamente en la evolución, permitiendo la aparición de ficocianinas, citocromos y otras hemoproteínas [20]. Las hemoglobinas de invertebrados pueden estar formadas por varias subunidades protéicas cada una de las cuales con uno o varios dominios globina [19]. En los nematodos como *Ascaris* su hemoglobina circula en complejos de 8 moléculas de hemoglobina, cada una con dos dominios globina, pudiendo albergar un total de 16 grupos hemo por octámero.

Los primeros genes que codificaron para hemoglobinas primitivas estaban presentes hace aproximadamente 1800 Ma en bacterias y posteriormente en levaduras, algas, protozoos y hace unos 1500 Ma cuando se produjo la separación entre plantas y animales. Es muy interesante el hecho de que el gen ancestral de hemoglobina compartido por animales y plantas contenía 3 intrones. Los nematodos como *Pseudoterranova decipiens* todavía conservan el intrón central presente también en las hemoglobinas de las plantas; en cambio el resto de animales sólo contienen el primero y el último de los intrones.

En el caso de la hemoglobina, está admitido que las estructuras tridimensionales son las que se deberían considerar para determinar la evolución molecular de estas proteínas ya que por ejemplo las secuencias de las flavohemoglobinas de bacterias son muy diferentes en secuencia a nuestra hemoglobina pero esos más de 1500 Ma de evolución han conservado la estructura tridimensional con el grupo hemo entre dos hélices alfa y un metal coordinado con histidinas [19,20].

La hemoglobina de *Anisakis* como alérgeno

La hemoglobina, aun estando tan conservada, no es considerada un panalérgeno. De hecho, las únicas hemoglobinas caracterizadas como alérgenos son las hemoglobinas de quironómidos (dípteros no hematófagos cuyas larvas se usan como comida de peces) y recientemente la hemoglobina de *Anisakis*. La hemoglobina de *Chironomus thummi*, nombrada como Chi t 1, ha sido caracterizada genómica y proteómicamente (un exón sin intrones que codifica para una globina monomérica de 17 kDa [19,20]) estructuralmente (PDB ID: 1ECO) e inmunológicamente (epítipo de unión a IgE en las posiciones 80-100 con 15 pacientes alérgicos a *Chironomus* [21]).

La de *Anisakis* se estudió gracias a la existencia de un anticuerpo monoclonal que se une específicamente la hemoglobina de los nematodos *Anisakis* y *Ascaris*. Ello permitió que realizásemos un estudio con 44 pacientes sensibilizados a *Anisakis* en el que resultaron positivos un 64% y específicamente un 81% de los 21 pacientes previamente diagnosticados de anisakiosis gastroalérgica. Por ello, fue definida como Ani s 13 y alérgeno principal del parásito.

Anisakis y *Ascaris* son géneros de nematodos muy similares filogenéticamente y frecuentemente se observan reacciones cruzadas, porque las IgE de los pacientes reconocen epítipos en proteínas de ambos organismos. Lo sorprendente del estudio anteriormente mencionado fue que, en contra de lo esperado, se observa la ausencia de reactividad cruzada por parte de los pacientes de *Anisakis* con la hemoglobina de *Ascaris* [22] a pesar de que ambas hemoglobinas

contienen un 72% de similitud y un 65% de sus aminoácidos son idénticos.

Epítomos y evolución

¿A pesar de la elevada homología entre hemoglobinas, se han modificado los epítomos de la hemoglobina durante la evolución del parásito/hospedador? Nuestros cálculos de potencial electrostático y de superficie sobre modelos tridimensionales de las hemoglobinas de *Ascaris* y de *Anisakis* demostraron que ambas son muy diferentes en superficie y por tanto también es probable que difieran en su reconocimiento por parte de las IgE producidas por sus hospedadores [22].

Las moléculas de los parásitos sufren una fuerte presión selectiva por el sistema inmune del hospedador que busca la expulsión o muerte del parásito. Por ello uno de los recursos para evadir esta respuesta es mimetizarse para evitar su expulsión con el coste de la posible generación de una enfermedad autoinmune. El mimetismo molecular de los parásitos con su hospedador se conoce profundamente en el caso del protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*. De los 6-7 millones de personas infectadas, un 30% sufren problemas cardíacos, en muchos casos debidos a reacciones de autoinmunidad. El parásito imita numerosas proteínas del hospedador, entre las que se encuentran la miosina cardíaca, una glicoproteína muscular de 43kDa o receptores colinérgicos muscarínicos de los cardiomiocitos [23]. En los nematodos como *Ascaris*, se ha observado la presencia de antígenos sanguíneos P1 humanos adsorbidos durante los estadios hemáticos de su ciclo biológico [24]. Sin embargo no hemos encontrado evidencias que demuestren mimetismo molecular de proteínas de nematodos. Generalmente en los helmintos, los antígenos de excreción-secreción son adsorbidos en la cutícula para modificar la respuesta inmune del hospedador dirigiendo una respuesta Th2 o bien para iniciar respuestas reguladoras [25].

Nuestra interpretación evolutiva de la ausencia de reacción cruzada de la IgE sobre la hemoglobina de *Ascaris* en pacientes sensibilizados a *Anisakis* (nematodo del mismo orden *Ascaridida*), puede deberse a un mimetismo molecular de la hemoglobina de *Ascaris* con proteínas humanas para pasar desapercibido por nuestro sistema inmune y evadir la unión de IgE específica. Pero, ¿por qué *Ascaris* y no *Anisakis*?; hay varias razones:

- 1) *Ascaris* es un nematodo muy ampliamente distribuido (26% de la población mundial está infectada [26]).

2) Presenta una larga historia de parasitación al ser humano, habiéndose encontrado fósiles de huevos de 30.000 años en las cuevas de Yonne, Francia [27].

3) En la mayoría de los casos, la parasitación leve es asintomática [28,29] lo que indica una importante adaptación parásito-hospedador.

Sabemos que *Anisakis* no está adaptado al hombre y que somos un hospedador accidental ya que el hospedador definitivo de *Anisakis* son los mamíferos marinos y en particular de *Anisakis pegreffii* (del que se dispone de secuencia en las bases de datos) es principalmente el delfín *Tursiops truncatus*. ¿Habría entonces también mimetismo molecular entre la hemoglobina de *Anisakis* y la del delfín?

Con objeto de demostrar la hipótesis del mimetismo molecular de las hemoglobinas de nematodos con sus hospedadores realizamos una búsqueda en las bases de datos de estructuras tridimensionales y de secuencias para comparar la similitud superficial de las hemoglobinas. Se compararon las hemoglobinas de los nematodos: *Anisakis pegreffii*, *Ascaris suum*, *P. decipiens* y *Toxocara canis* con las de sus hospedadores definitivos: delfín (*Tursiops truncatus*), hombre/cerdo (*Homo sapiens* y *Sus scrofa*), foca (*Phoca vitulina*) y perro (*Canis lupus familiaris*).

Debido a que las estructuras tridimensionales son rígidas, el programa 3D surfer [30] falla al analizar la diferente colocación de la cola C-terminal en las hemoglobinas de nematodos. Por este motivo se consideró solamente la inclusión en el análisis de los dominios I (son aquellos que se encuentran más próximos al N-terminal). Además, de este modo, se incluyó para el análisis el dominio I de la hemoglobina de *A. suum* del que se dispone de estructura 3D experimental en la base de datos (PDB ID: 1ASH). Los dominios I de las hemoglobinas de *A. pegreffii* y *P. decipiens* se recortaron desde las posiciones 1-143 y 1-165, respectivamente. El único fragmento disponible de la secuencia de *T. canis* ha sido considerado como dominio I, por lo que no ha sido necesario recorte alguno. Las subunidades alfa de las hemoglobinas de los hospedadores vertebrados: modelos de hemoglobina de delfín y foca, PDB ID: 2DN1 (hemoglobina humana), 1QPW (hemoglobina del cerdo) y 3GOU (hemoglobina del perro), fueron seleccionadas para su comparación estructural por ser las homólogas a los dominios I en los nematodos.

Realizamos el cálculo de las distancias euclidianas entre los vectores generados de cada una de las estructuras y obtuvimos un árbol que agrupó aquellas hemoglobinas más parecidas pero no a nivel de secuencia, sino a nivel tridimensional (Figura 1).

Figura 1. Dendrograma de similitud estructural entre hemoglobinas

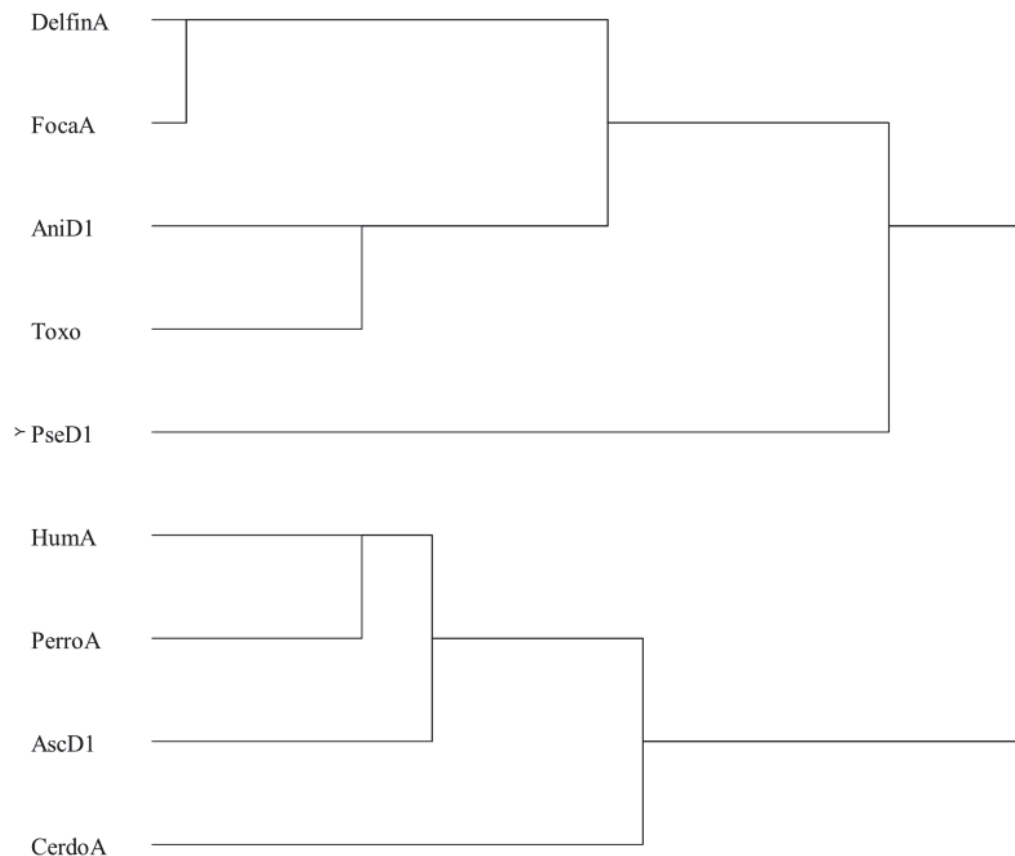


Figura 1: Dendrograma de similitud estructural de los dominios I (D1) de las hemoglobinas de nematodos y las subunidades alfa (A) de sus hospedadores definitivos. Cálculos realizados a partir de las distancias euclidianas entre los correspondientes descriptores 3D-Zernike de cada estructura. Ani: *Anisakis*, Pse: *Pseudoterranova*, Asc: *Ascaris*, Toxo: *Toxocara*, Hum: Humana.

El árbol generado, presentó dos ramas principales. La primera rama agrupó las subunidades alfa del delfín y la foca con los dominios I de las hemoglobinas de sus nematodos parásitos *A. pegreffii* y *P. decipiens*. La segunda rama agrupó las subunidades alfa del hombre y del cerdo con el dominio I de la hemoglobina de *A. suum*.

El dominio I de la hemoglobina de *T. canis* resultó ser similar al de *A. pegreffii* y la subunidad alfa del perro resultó ser más parecida a la humana.

La similitud observada entre el dominio I de la hemoglobina de *Ascaris* y la subunidad alfa de la hemoglobina humana puede ser un buen ejemplo de mimetismo molecular. La hemoglobina de *Ascaris* es uno de los 20 antígenos mayoritarios del fluido pseudocelómico y de los productos de excreción-secreción de este parásito, por lo que probablemente haya sufrido presión evolutiva para no generar una respuesta inmunológica en el hospedador.

Del mismo modo se observa cierta similitud entre el dominio I de la hemoglobina de *Anisakis* y *Pseudoterranova* con las hemoglobinas de sus hospedadores definitivos principales: delfín y foca, respectivamente. La hemoglobina de *Pseudoterranova* es la proteína mayoritaria del fluido pseudocelómico, determinando incluso la coloración de las larvas. Por ello, parece adecuado pensar que en los comienzos de la relación parásito-hospedador esta proteína debió de ser clave en la detección de estos nematodos por parte del sistema inmunológico de sus hospedadores definitivos, representando un papel importante en los fenómenos de co-adaptación y co-evolución.

En definitiva, las nuevas herramientas bioinformáticas y su aplicación desde el punto de vista de la medicina evolucionista han permitido predecir la alergenicidad de las tropomiosinas de pescados o proponer la hipótesis del mimetismo molecular de la hemoglobina de nematodos.

Referencias

1. Darwin C. On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life. New York, NY, USA: D. Appleton & Company, 1861.
2. Agassiz L. Essay on classification. Cambridge, MA, USA: Harvard University Press, 1962.
3. Zuckerkandl E, Pauling L. Molecules as documents of evolutionary history. J Theor Biol 1965;8:357–366.
4. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74:5088–5090.
5. Daschner A, Cuéllar C, Rodero M. The *Anisakis* allergy debate: does an evolutionary approach help? Trends Parasitol 2012;28:9–15.

6. Kobayashi Y, Kakemoto S, Shimakura K, Shiomi K. Molecular cloning and expression of a new major allergen, Ani s 14 from *Anisakis simplex*. J Food Hyg Soc Japan 2015;56:194–199.
7. González-Fernández J, Rodero M, Daschner A, Cuéllar C. New insights into the allergenicity of tropomyosin: a bioinformatics approach. Mol Biol Rep 2014;41:6509–6517.
8. Rudge JF, Kleine T, Bourdon B. Broad bounds on Earth's accretion and core formation constrained by geochemical models. Nat Geosci 2010;3:439–443.
9. Vrhovski B, Thézé N, Thiébaud P. Structure and evolution of tropomyosin genes. Adv Exp Med Biol 2008;644:6–26.
10. Schevzov G, Whittaker SP, Fath T, Lin JJ, Gunning PW. Tropomyosin isoforms and reagents. Bioarchitecture 2011;1:135–164.
11. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. Int Arch Allergy Immunol 1999;119:247–258.
12. Liu R, Holck AL, Yang E, Liu C, Xue W. Tropomyosin from tilapia (*Oreochromis mossambicus*) as an allergen. Clin Exp Allergy 2013;43:365–377.
13. Aalberse RC. Structural biology of allergens. J Allergy Clin Immunol 2000;106:228–238.
14. Santiago HDC, Bennuru S, Ribeiro JMC, Nutman TB. Structural differences between human proteins and aero- and microbial allergens define allergenicity. PLoS One 2012;7:e40552.
15. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1399–1405.
16. González-Fernández J, Veleiro B, Daschner A, Cuéllar C. Are fish tropomyosins allergens? Ann Allergy, Asthma Immunol 2015;116:72–88.
17. Fudge KR, Heeley DH. Biochemical characterization of the roles of glycines 24 and 27 and threonine 179 in tropomyosin from the fast skeletal trunk muscle of the Atlantic salmon. Biochemistry 2015;54:2769–2776.
18. Vinogradov SN, Hoogewijs D, Bailly X et al. A phylogenomic profile of globins. BMC Evol Biol 2006;6:31.
19. Weber RE, Vinogradov SN. Nonvertebrate hemoglobins: functions and molecular adaptations. Physiol Rev 2001;81:569–628.
20. Hardison RC. A brief history of hemoglobins: Plant, animal, protist, and bacteria. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:5675–5679.
21. van Kampen V, Liebers V, Sander I et al. B-cell epitopes of the allergen Chi t 1.01: peptide mapping of epitopes recognized by rabbit, murine, and human antibodies. Allergy 2001;56:118–125.

22. González-Fernández J, Daschner A, Nieuwenhuizen NE et al. Haemoglobin, a new major allergen of *Anisakis simplex*. *Int J Parasitol* 2015;45:399–407.
23. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland K V et al. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 2006;39:41–54.
24. Ponce De León P, Foresto P, Valverde J. *Ascaris lumbricoides*: Molecular mimicry by P1 epitope absorption. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* 2010;44:253–257.
25. Harnett W. Secretory products of helminth parasites as immunomodulators. *Mol Biochem Parasitol* 2014;195:130–136.
26. de Silva NR, Brooker S, Hotez PJ et al. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* 2003;19:547–551.
27. Loreille O, Bouchet F. Evolution of ascariasis in humans and pigs: a multi-disciplinary approach. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98:39–46.
28. Kanneganti K, Makker JS, Remy P. *Ascaris lumbricoides*: To Expect the Unexpected during a Routine Colonoscopy. *Case Rep Med* 2013;2013:579464.
29. Chehayeb JF, Robertson AP, Martin RJ, Geary TG. Proteomic analysis of adult *Ascaris suum* fluid compartments and secretory products. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2939.
30. La D, Esquivel-Rodríguez J, Venkatraman V et al. 3D-SURFER: software for high-throughput protein surface comparison and analysis. *Bioinformatics* 2009;25:2843–2844.

¿Existe una dieta anti-inflamatoria? Análisis bajo una perspectiva evolutiva

Alvaro Daschner

Resumen

Mientras que en la literatura científica es más difícil encontrar alusiones bajo el término de “dieta anti-inflamatoria”, en los medios de divulgación se está proponiendo una alimentación con propiedades anti-inflamatorias. Ésta surge de la aplicación de estudios que asocian ciertos alimentos o nutrientes con efectos pro- o anti-inflamatorios. En el presente trabajo se describe inicialmente el concepto de inflamación sistémica de bajo grado y desde una perspectiva evolutiva se analizan los alimentos que podrían estar asociados a la misma. Varios factores antropogénicos pueden afectar a la salud en los países desarrollados. Entre ellos los cambios acelerados en nuestra alimentación se asocian con el riesgo de aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, pero también inflamatorias crónicas. El análisis de las propiedades saludables del pescado, las frutas y verduras frescas o de los alimentos fermentados apuntan a compuestos como los ácidos grasos poli-insaturados Omega-3, los fitoquímicos, vitaminas, algunos minerales o la fibra como los responsables de las propiedades anti-inflamatorias. Así surge la propuesta de incluir en la alimentación estos alimentos con efecto anti-inflamatorio y se observa semejanza con la llamada dieta mediterránea como forma de alimentación transmitida a lo largo de generaciones. Finalmente no hay que olvidar que no es solo la alimentación que se debe cuidar, sino también otros factores en el estilo de vida, como son la actividad física o el descanso adecuado.

Abreviaciones:

AG:	Ácidos grasos
AGPI:	Ácidos grasos poli-insaturados
PCR:	Proteína C-reactiva
ECV:	Enfermedad cardio-vascular

Introducción

Mientras que en la literatura estrictamente científica es más difícil encontrar alusiones bajo el término de “dieta anti-inflamatoria”, en los medios de divulgación se está proponiendo una alimentación con propiedades anti-inflamatorias. Ésta se embarca en recomendaciones sobre alimentación y estilo de vida no solo para la prevención de enfermedades, la curación o la paliación de las mismas, sino también para aumentar el bienestar general. Más que evidencias nos encontramos frecuentemente con dietas en forma de modas, para reducir peso, que mejoran la calidad de vida o el bienestar general. Las modas se caracterizan porque son temporales, mientras que se espera que perduren en el tiempo las evidencias científicas, al menos hasta que una nueva hipótesis fruto de nuevos estudios explique mejor los hallazgos o los postulados. En aumento se encuentran en los últimos tiempos las publicaciones, en la que se atribuye una inflamación sistémica de bajo grado a la mayoría de las enfermedades crónicas de nuestras sociedades modernas [1,2]. En paralelo se postulan los abordajes terapéuticos, entre los que se encuentra la dieta anti-inflamatoria. En este capítulo quiero analizar si existe suficiente evidencia para el razonamiento de una alimentación anti-inflamatoria desde un punto de vista evolutivo. Nos hemos adaptado a diferentes formas de alimentación a través de la selección natural de nuestros genes, pero también mediante mecanismos epigenéticos o culturales, sin dejar de lado nuestra co-evolución con la microbiota. Con este fin comenzaré explicando el papel de los procesos inflamatorios de bajo grado en las enfermedades crónicas, situando las mismas en un enfoque evolutivo, en el que los factores antropogénicos del estilo de vida actual conducen a un aumento de estas enfermedades, y de cuyo análisis parece emerger la búsqueda de soluciones a través del estilo de vida, del que un importante factor es la alimentación.

La inflamación sistémica de bajo grado

Mecanicamente se habla de inflamación sistémica de bajo grado si en un sujeto se encuentran elevados, de forma mantenida, uno o varios de los marcadores de inflamación sistémica. La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado y utilizada como marcador en el seguimiento de procesos de infección y de inflamación. Otros marcadores de uso en la clínica o en investigación son la IL-6, el fibrinógeno, la homocisteína o el sICAM-1, en especial en el análisis epidemiológico de la enfermedad cardiovascular. Su uso en estudios epidemiológicos se fundamenta en que son capaces de predecir a largo

plazo la aparición de enfermedades posteriores, en especial las enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Los marcadores se correlacionan generalmente entre sí. Como ejemplo sirva que en pacientes obesos con PCR elevada, la reducción de peso nos sólo se acompaña de una reducción de la PCR sino también de la citoquina IL-6 circulante, posiblemente a través de una reducción de producción de esta citoquina en el tejido adiposo [3].

Generalmente en los procesos infecciosos e inflamatorios agudos se produce un incremento de marcadores inflamatorios, reversible tras la curación de dichos procesos. Se ha podido comprobar que la resolución de la inflamaciones es un proceso activo [4]. Al igual que la propia respuesta inflamatoria de elevada demanda metabólica, pero con prioridad evolutiva para la supervivencia aguda, el proceso activo de resolución no solo impide ahorrar en los recursos energéticos necesarios, sino también en evitar daño colateral por un proceso inflamatorio más largo o intenso de lo necesario. Por otro lado, la inflamación persistente y crónica da lugar a efectos sistémicos clínicamente relevantes. Varios estudios han demostrado un aumento de los marcadores de inflamación con la edad, postulándose incluso el papel fundamental del propio sistema inmune en el contexto del envejecimiento e “inflamm-aging” [5]. Por otro lado, un estudio [6] ha podido constatar que parte del estado pro-inflamatorio en relación a edades avanzadas está relacionado con la alta prevalencia o riesgo de enfermedades cardiovasculares, ya que ajustando los altos niveles de la PCR y otros marcadores de inflamación a la morbilidad cardiovascular, se redujo en especial en varones significativamente la relación de dichos marcadores con la edad.

Mientras que en países desarrollados nos encontramos con una reducida variabilidad en el tiempo de los valores de PCR, en un estudio en la Amazonía de Ecuador se ha realizado un seguimiento de este marcador semanalmente y durante un mes encontrándose no solo una variabilidad inter-individuo, sino más importante una alta variabilidad intra-individuo. Un mismo sujeto alterna frecuentemente valores altos o muy altos con valores muy bajos [7]. Los autores de dicho estudio postulan en otra publicación que una alta carga microbiana en el entorno, sobre todo a temprana edad, aseguran para el futuro una adecuada reacción inflamatoria aguda cuando sea necesaria. Ésta se sucede de una rápida resolución cuando lo permita el propio desarrollo de la reacción en respuesta a posibles patógenos. Aplicando uno de los postulados de la hipótesis de la higiene [8,9], en un entorno de carga microbiana reducida no hay estímulos antigénicos suficientes capaces de educar al sistema inmune hacia una maduración adecuada. El resultado es que ante posibles futuros encuentros con patógenos, la respuesta inflamatoria es sub-óptima, no activándose la fase de resolución, lo que conduce a una inflamación prolongada [10].

Figura 1. Enfermedades metabólicas e inflamatorias crónicas asociadas a la inflamación crónica de bajo grado



Dada la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en los países industrializados, los estudios relacionados con la idea de una inflamación de bajo grado se orientaron inicialmente a esta entidad. Se vio entonces que el síndrome metabólico (que abarca las enfermedades de hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso, dislipemias) se relaciona con inflamación crónica de bajo grado y la insulino-resistencia como factor de riesgo cardiovascular y metabólico. Pero una vez establecidos unos marcadores de inflamación crónica de bajo grado (como la proteína C-reactiva), se ha podido demostrar que el aumento leve y persistente de estos marcadores son capaces de predecir igualmente la aparición de otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Otros factores antropogénicos también se han asociado a inflamación crónica de bajo grado. Destaca casi siempre que los factores de riesgo o de protección tienen su mayor efecto en periodo prenatal o en el primer año de vida. Así McDade et al. en su estudio han podido relacionar la PCR para una edad de entre 24 y 32 años, al efecto de la lactancia, con valores más altos en sujetos sin lactancia materna, pero incluso con niveles más bajos según aumentaba el tiempo de lactancia. Un aspecto interesante es que el efecto pro-inflamatorio de otros factores

antropogénicos se relaciona frecuentemente con su reciente introducción en la vida de los humanos, de forma que no hayamos tenido la oportunidad de adaptarnos a ellos. La obesidad, la falta de ejercicio, el estrés, la polución o el tabaco se correlacionan con un efecto pro-inflamatorio [12]. Está claro que en cuanto a la alimentación, ésta ha cambiado de forma espectacular desde la revolución agrícola hace aproximadamente 10.000 años, pero aún más acentuado desde la revolución industrial [13].

Egger realiza un análisis sobre los alimentos con características pro- o anti-inflamatorios, encontrando una bonita asociación entre aquellos con efecto pro-inflamatorio y que parecen estar en relación con una introducción muy reciente en nuestra cultura tales como los alimentos procesados, ácidos grasos saturados en las cantidades o proporciones actuales, la elevada ratio de AG Omega6- /Omega-3, la ratio aporte/gasto energético, o la comida rápida, mientras que los alimentos con efecto anti-inflamatorio como el alcohol, el aceite de oliva, el té, las especias, frutas y vegetales entre otros muchos han estado en nuestra dieta desde mucho más tiempo [14]. En la tabla 1 se enumeran algunos de los factores pro- o anti-inflamatorios según un análisis de evidencia científica.

Mientras que la enfermedad cardiovascular (ECV) y sus complicaciones han sido el motor inicial de los estudios sobre inflamación crónica y los factores de riesgo asociados, la evidencia ha demostrado una asociación entre el síndrome metabólico y la inflamación sistémica de bajo grado [15]. Ésta a su vez está asociada a la insulino-resistencia, para la cual una interpretación evolucionista apunta a una estrategia vital. Cuando se activa el sistema inmune, la reducción de la sensibilidad a la insulina ocasiona una redistribución de los nutrientes vitales [16]. Las necesidades metabólicas de la activación inmunitaria son prioritarias para sobrevivir a una situación potencialmente grave de peligro. Ésta sería la interpretación próxima del fenómeno de insulino-resistencia, mientras que la causa última se sitúa en las necesidades elevadas de requerimiento de nutrientes concomitantes (sobre todo glucosa) al incremento del volumen del cerebro con la evolución de nuestra especie y durante el crecimiento del feto [revisado en [1]. En este sentido se ha propuesto además la hipótesis del *tejido costoso*, que sostiene que el paralelo crecimiento del cerebro y la concomitante reducción del tamaño del intestino en humanos serían solo compatible con la adquisición de alimentos de alta calidad nutritiva como la carne o el pescado [17]. La invención de las diferentes formas de cocinado con la domesticación del fuego hubiera a su vez ayudado a la fácil digestibilidad de los alimentos [18].

Sin embargo, a la lista de las enfermedades crónicas "de la civilización" se han ido sumando otras muchas, cuando se ha visto un aumento considerable de la prevalencia de las mismas en los países desarrollados.

Éstas incluyen las enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad inflamatoria intestinal, pero también las alergias o incluso la depresión. El nexo con un estado de inflamación crónica se está ampliamente reconociendo. Así, se ha postulado que el estilo de vida moderna en las sociedades desarrolladas ocasiona una situación de continuada falsa alarma que estimula al sistema inmune hacia una inflamación crónica [1]. La hipótesis de la higiene ya mencionada arriba ayuda a comprender en sus diferentes variantes (hipótesis de los viejos amigos, hipótesis de la microbiota, hipótesis de la biodiversidad) cómo la disminución de contacto con parásitos y micro-organismos en las sociedades modernas influye sobre el riesgo de estas enfermedades.

Tabla 1 Factores que están relacionados con el estado inflamatorio (modificado según Egger & Dixon 2010)

Pro-inflamatorio	Anti-inflamatorio
	Alimentación
Alcohol en exceso	Alcohol con moderación, Vinagre
Ingesta excesiva en calorías/ hambruna	Restricción calórica
Ácidos grasos (AG) saturados, AG <i>trans</i> , AG Omega6/Omega3	Aceites de pescado, AG mono-insaturados, Aceite de oliva
Ingesta reducida en fibra	Fibra
Fructosa/Glucosa (cantidad)	Hierbas y condimentos, frutas, verduras, frutos secos, soja
Carne (domesticada)	Pescado/ carne salvaje
Sal	Chocolate, te
	Estilo de vida
Ejercicio (demasiado, demasiado poco)	Actividad física
Dormir poco	Descanso adecuado

Se puede concluir que nuestro estilo de vida actual ha incorporado varios factores que se asocian con inflamación sistémica de bajo grado y consiguiente riesgo de enfermedades crónicas. Entre estos factores destaca la forma de alimentarnos que ha sufrido importantes cambios a los que probablemente no nos hayamos adaptado adecuadamente.

Los alimentos anti-inflamatorios

En cuanto al análisis de los macro- y micronutrientes, existen dos grandes grupos para los que existe mayor evidencia sobre sus beneficios para la salud relacionado con sus potenciales anti-inflamatorios: se considerará en primera línea las grasas, sobre todo en los pescados y posteriormente los antioxidantes en los alimentos de origen vegetal, sin dejar de mencionar en el balance de potencial inflamatorio el papel de los carbohidratos o la fibra. Posteriormente se relatan algunos estudios epidemiológicos sobre dietas y patrones de alimentación.

Ingesta de pescado

Lo que hoy sabemos de los efectos saludables del pescado tiene uno de sus orígenes en los años 70 del siglo pasado, cuando Bang y Dyerberg analizaron los ácidos grasos en la alimentación de los Inuit comparado con la población danesa en Groenlandia. Demostraron en los Inuit un aporte más elevado de ácidos grasos insaturados en la dieta. El EPA y DHA (Ácidos eicosapentaenoico y docosahexenoico, respectivamente) han ganado fama desde entonces, encontrándose cantidades elevadas sobre todo en muestras de pescado o de mamíferos que comen pescado. Se comprobó una asociación de mortalidad muy reducida por enfermedad cardiovascular (ECV) con una alimentación en base a estas carnes y pescados [19]. También se constató en los Inuit un aporte más marcado de ácidos grasos mono-insaturados, mientras que en la población danesa fue sobre todo de AG saturados, asociándose a ello la elevada mortalidad por enfermedad cardiovascular. Mientras que posteriores estudios epidemiológicos han relativizado la asociación entre la mortalidad por enfermedad cardiovascular y el aporte cualitativo de los ácidos grasos, se han multiplicado los estudios buscando los posibles efectos beneficiosos de los aceites de pescado, de las preparaciones industriales de EPA y DHA y sus efectos sobre factores asociados con la ECV [20].

Los estudios clínicos con estos aceites no han sido tan convincentes en cuanto a sus beneficios sobre las diferentes enfermedades pero sí se ha seguido manteniendo la idea que el consumo de pescado confiere propiedades anti-inflamatorias además de la composición de los ácidos grasos. De hecho se ha confirmado un beneficio superior del consumo de pescado como fuente de los AGPI Omega-3 frente a los suplementos de aceites Omega-3 [21].

Un estudio genómico reciente sobre los Inuit en Groenlandia ha sido capaz de demostrar alelos que han sido sometidos a selección positiva. Los genes implicados afectan a la producción de ácidos grasos, al peso y

la talla de los estudiados. Los alelos encontrados de las desaturasas FADS1 y FADS2 afectan a la biosíntesis de AG poli-insaturados. Un problema de los AG poli-insaturados generalmente beneficiosos es que pueden producir en elevadas concentraciones mayor estrés oxidativo. Así los alelos seleccionados en los Inuit les ayudan a contrarrestar en parte los efectos de una dieta elevada en grasa de animales marinos, principalmente de focas y ballenas, que a su vez comen pescado con altos niveles de AG poliinsaturados Omega-3. El estudio revela que el 100% de los Inuit poseen estos alelos y otras poblaciones mucho menos, demostrando así que las poblaciones humanas pueden estar adaptadas a dietas particulares. No obstante, los autores también resaltan que no se puede extrapolar estos hallazgos a otras poblaciones [22].

Otros nutrientes del pescado con propiedades beneficiosas para la salud son la composición de aminoácidos, muchos de ellos esenciales, de las proteínas de alto valor nutritivo, los minerales como calcio, selenio, hierro o zinc, las vitaminas B3 B6, D y E, los péptidos bioactivos, o la taurina, para la que se han encontrado múltiples efectos estabilizadores o anti-inflamatorios. La astaxantina, un compuesto de coloración rojiza presente en algunos mariscos y pescados tiene un poder antioxidante que excede por mucho el de la Vitamina E. La arginina que es un aminoácido esencial con demostrado efecto anti-inflamatorio, se encuentra en altas concentraciones en el pescado y en el marisco, siendo una de las razones, por la que sus proteínas se clasifican como de alto valor nutritivo [23].

Alimentos de origen vegetal

La fama de salubridad que tienen los productos de origen vegetal viene dado en gran medida por la gran cantidad de compuestos con propiedades anti-inflamatorias y anti-oxidantes (fitoquímicos, vitaminas, minerales o la fibra). Varias enfermedades como el cáncer, la ECV, algunas enfermedades neuro-degenerativas o el proceso de envejecimiento están asociadas a estrés oxidativo con daño celular, mientras que el nexa con la inflamación crónica se encentra en que la última es capaz de generar radicales libres. Así varios estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente la fuerte asociación del consumo de frutas y verduras con un reducido riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas, pero también con una reducción de los marcadores de inflamación [24]. Es interesante aquí conectar los hallazgos epidemiológicos con la microbiota intestinal, cuya ecología dependerá en gran medida del aporte alimentario. Así se ha relacionado el consumo de fibra con el crecimiento de bacterias beneficiosas como los lactobacilos o bifidobacterias, lo que le confiere efecto prebiótico (Ver

también en este volumen: Domingo García D. Efecto de probióticos y prebióticos en la ecología microbiana humana, pp. 109-125].

Varios estudios han demostrado el beneficio para la salud del consumo moderado del alcohol, las vitaminas anti-oxidantes A y E, los carotenoides y los minerales como el magnesio, el selenio, etc. Frecuentemente se hace uso de la PCR como referencia para medir el estado de inflamación sistémica como en el ejemplo del efecto significativamente reductor de la PCR de un complejo multivitamínico (Vitaminas C, E, B12, ácido fólico y Beta-caroteno) durante 6 meses en sujetos sanos, sobre todo en aquellos con niveles más elevados al entrar en el estudio [25]. La capacidad anti-oxidante total se calcula en base a una tabla referencia del efecto antioxidante de los distintos alimentos. Un análisis ha podido relacionar la capacidad anti-oxidante total con los niveles de PCR (asociación inversa esperada) en un grupo de adultos no-diabéticos [26], más acentuado en sujetos con hipertensión arterial, concluyendo que el efecto anti-oxidante podría estar detrás de los efectos protectores de alimentos como el vino, las frutas frescas o los cereales.

Otros ejemplos de alimentos con propiedades anti-inflamatorias son el té, el chocolate negro o el lino (anti-oxidante), el ajo (anti-inflamatorio y anti-artrítico), o el vino, para el que se postula la mejora de la defensa anti-oxidante a expensas del resveratrol. Mientras que muchos de estos postulados se han podido demostrar mediante estudios experimentales o *in vitro*, también se ha podido demostrar en estudios epidemiológicos destinados a asociar costumbres dietéticas con salud o enfermedad. En este sentido, un meta-análisis sobre el riesgo de accidente cerebrovascular según la ingesta de alimentos de origen vegetal ha podido constatar que aquellos individuos que comen menos de tres raciones de verdura o fruta al día tienen un riesgo aumentado de ACV frente a los que comen entre 3 y 5 raciones, teniendo el menor riesgo aquellos que incorporan en su dieta más de cinco raciones diarias [20].

Los alimentos pro-inflamatorios

En el análisis de los alimentos con propiedades anti-inflamatorias debemos mencionar brevemente a alimentos con los que se ha postulado efectos pro-inflamatorios. Destacan, como se ha anotado arriba, los ácidos grasos saturados o los AG-*trans*, unos niveles bajos de Vitamina D, una posible disminución del aporte de algunos minerales como el magnesio etc. [1]. En los medios de divulgación se ha relacionado el trigo con posibles efectos pro-inflamatorios, probablemente se debe a una confusión con los conceptos. Es sabido que en el paciente con enfermedad celíaca, el gluten actúa como un agente pro-inflamatorio que produce el daño intestinal y frecuentemente extra-intestinal a través de

una reacción inflamatoria. Pero no se puede hacer extensivo a los sujetos sin esta enfermedad, que afecta a aproximadamente 1% de la población. Sin embargo es posible que el refinado de las harinas no solo disminuya el aporte de nutrientes con efecto anti-inflamatorio, además de estar relacionado con un alto índice glucémico, que a su vez puede promover un estado proinflamatorio. También existe evidencia que muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con alergias, intolerancias o molestias digestivas en general, mejoran bajo una dieta sin trigo y recientemente se ha establecido la entidad de intolerancia al trigo/gluten no celíaco que podría afectar a hasta un 7% de la población [27].

Recientes estudios han aportado luz sobre los llamados ATI's o inhibidores de amilasa/tripsina, proteínas muy resistentes a la degradación, tal y como ocurre con las gliadinas, y que componen hasta el 2,4% del total de la proteína del trigo, encontrándose también en otros alimentos de origen vegetal. Para estas sustancias se ha podido demostrar un efecto pro-inflamatorio *in vitro*, capaces de producir inflamación sobre todo si ya existe alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal, a través de la estimulación del receptor del sistema inmune innato TLR4. Lo interesante de este modelo, cuya translación práctica queda pendiente, es que el elevado contenido en ATI's en trigos modernos hexaploides es superior a otros cereales, y alimentos vegetales [28].

Dietas anti-inflamatorias

Una vez establecida la relación de algunos nutrientes o alimentos con efectos anti-o pro-inflamatorios, podemos seguir describiendo la evidencia existente sobre las recomendaciones de alimentación o dietas. La guía alimentaria para la reducción del riesgo de enfermedad cardio-vascular de la AHA (American Heart Association) incluye los siguientes ítems relacionados con el contenido de este capítulo [29]. En la tabla 2 se puede observar que casi todos los ítems que se proponen en alimentación están relacionados con la evidencia de efectos anti-inflamatorios de los alimentos recomendados y con efectos pro-inflamatorios de los alimentos a evitar.

Otras dietas recomendadas incluyen igualmente ítems relacionados con los efectos de los alimentos en marcadores de la inflamación. La *dieta portfolio* que está orientada al colesterol como factor de riesgo sobre la ECV propone reducir las grasas saturadas, la sal, y aumentar la fibra, las frutas y otros alimentos de origen vegetal, en especial la soja y los frutos secos. La *prudent diet*, también orientada a la ECV propone reducir los alimentos refinados, procesados, también la carne roja, el azúcar, los

huevos y la mantequilla, mientras que se debe aumentar los vegetales, los cereales de grano entero, las legumbres y el pescado. La *dieta mediterránea* se propone haciendo hincapié en la utilización de aceite de oliva, las legumbres, los cereales no refinados, las frutas, los vegetales, el pescado, además de los lácteos fermentados, el consumo moderado de alcohol y poca carne. A insistir que el concepto de dieta implica generalmente unos consejos en sujetos o pacientes que deben transformar su alimentación y se compone generalmente de consejos a base de estudios científicos sobre el efecto de ciertos nutrientes o grupos alimentarios, mientras que la llamada "*dieta mediterránea*" se compone en su globalidad de una alimentación ya establecida durante cientos o miles de años.

Tabla 2. Extracto de las recomendaciones de la American Heart Association 2006 y 2013

- Balancear la ingesta de calorías y actividad física
- Consumir una dieta rica en alimentos de origen vegetal
- Escoger alimentos ricos en fibra y cereales no refinados
- Consumir pescado, especialmente azul, al menos dos veces por semana
- Limitar la ingesta de ácidos grasos saturados, AG *trans*
 - escogiendo carne magra y alternativas de origen vegetal
 - seleccionando productos lácteos semi- o des-natados
 - minimizando la ingesta de AG parcialmente hidrogenados
- Limitar la ingesta de bebidas y alimentos azucarados
- Beber alcohol con moderación
- Escoger y preparar alimentos sin o con poca sal

En los países industrializados, en especial en EEUU y en muchos países de Europa, los últimos 50 años se ha establecido una alimentación con alto contenido en grasas animales, lácteos, cereales y aceites refinados (dieta rica en grasas/baja en fibra), así como azúcares simples y se ha correlacionado con niveles elevados de la PCR [3,30], mientras que las dietas *mediterránea*, *portfolio*, *paleolítica* se ha asociado con niveles más bajos de este marcador de inflamación sistémica [3,31].

Quiero aquí también hacer una breve mención a la *dieta paleolítica*. Se trata de una de las propuestas de dietas pre-agrícolas postuladas como saludables y para las que ya existen varios estudios, en los que se demuestra su utilidad [32]. Consiste en comer aquellos alimentos que se supone estuvieran disponibles antes de la revolución agrícola. Los

beneficios para la salud se consiguen aumentando el aporte de proteínas procedentes de la carne, el pescado y el marisco [33], la ingesta de alimentos de origen vegetal (no cultivados), pero sobre todo la exclusión de legumbres y cereales, productos lácteos, sal y azúcar o aceites procesados. La relevancia del aporte de carne y pescado tiene además otras explicaciones evolutivas, por un lado ha sido necesario el aporte de alimentos de alta calidad dietética para el desarrollo del cerebro de *Homo sapiens*. Además el corto intestino grueso y el largo intestino delgado en humanos, comparado con otros primates vegetarianos, apunta a una historia evolutiva que incluye la digestión de pescado y carne [18].

El argumento de que nuestros genes no han cambiado significativamente en los últimos 10.000 años apoyando la no adaptación a los alimentos introducidos desde la era agrícola, ya no se puede sostener. Hay estudios que demuestran la adaptación por mutación alélica (¿génica?) a alimentos con alto contenido de almidón, con capacidad para la degradación de la lactosa o para la protección de los efectos de la oxidación de AGPI en los Inuit (ver arriba). Pero más importante es nuestra adaptación a otros niveles, como es la cultural (utilización del fuego para cocinar, productos fermentados, etc.) o la co-adaptación de la microbiota intestinal a nuevas formas de alimentación [34]. De hecho se ha propuesto la idea del hologenoma (genoma del hospedador + genoma de la microbiota como nivel relevante de selección en la evolución [35]. Mientras que la dieta paleolítica ha suscitado controversias, entre otras porque probablemente no exista una única alimentación en nuestro pasado paleolítico, sí es evidente que algunos alimentos en sus proporciones o cantidades no han llegado a ser base hasta el comienzo de la ganadería y la agricultura.

Existe suficiente evidencia respecto a que sí que nos hemos podido adaptar a nuevos alimentos en un rango temporal de cientos o miles de años. La aceleración de los cambios en los hábitos alimentarios de los últimos decenios incluyendo alimentos cada vez más refinados y procesados es posible que repercuta, como se ha dicho arriba, en facilitar un estado inflamatorio.

Hay que resaltar aquí que una de las vías más llamativas para reducir los valores de los marcadores de inflamación es la reducción general de la ingesta de los alimentos, especialmente en sujetos obesos o con sobrepeso. Se ha podido constatar que las dietas hipocalóricas así como la pérdida de peso *per se* no solo reduce en estos sujetos los marcadores de inflamación, sino también la translación clínica con reducción del riesgo de ECV. Los ayunos no solo forman parte de hábitos culturales, también se han asociado a beneficios para la salud y en un enfoque evolutivo podríamos decir que a lo largo de nuestra historia evolutiva es de suponer que nos hemos encontrado con situaciones repetidas de

escasez de alimentos y que tal vez el hecho de que en los países desarrollados dispongamos de alimentos de forma continuada sea una situación no esperada para nuestro organismo.

Como ejemplo sirva un estudio en sujetos que realizan el Ramadán (ayuno intermitente): se ha podido constatar una reducción de varios marcadores de inflamación (IL1-Beta, IL6, TNF-alpha, así como de la tensión arterial, el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal) tras 3 semanas de ayuno intermitente, pero igualmente un mes tras acabar el ciclo de un mes. Es interesante destacar que el aporte calórico, así como de los nutrientes no fue significativamente diferente antes, durante y después del Ramadán [36].

En un estudio de alto impacto de casi 100.000 mujeres sin enfermedad CV en el año 1980, se obtuvo información sobre estilo de vida y alimentación y se realizó un seguimiento prospectivo durante 14 años en cuanto a eventos cardiovasculares. En virtud de la evidencia previa se definieron como factores de bajo riesgo (equivalente a factor de protección) una ingesta moderada de alcohol de > 5 g/ día, un índice de masa corporal inferior a 25, realizar ejercicio físico de más de 30 minutos al día, no fumar y encontrarse por encima del percentil 60 de dieta saludable en cuanto a un reducido consumo de *AG-trans*, un bajo índice glucémico, una alta proporción de ingesta de fibra en cereales, la ingesta de AG de procedencia marina y una alta ratio de AG poli-insaturados/saturados. Comparando con la cohorte con solo dos o menos factores de protección, el riesgo relativo perteneciente a la cohorte con mayor número de factores de protección fue de solo 0.17, comportándose el riesgo de tener un infarto de miocardio proporcional al número de factores de protección en cada individuo [37].

Otro estudio, que fue llevado a cabo en Grecia mediante cuestionario, analizó la adherencia a una alimentación mediterránea. Según se asemeje la alimentación de cada individuo al estándar propuesto se establecieron cuatro grupos y se pudo constatar que el grupo más "mediterráneo" mostraba perfiles más bajos de los marcadores de inflamación PCR, fibrinógeno, homocisteína e IL-6 [38].

Para otras enfermedades asociadas a inflamación crónica también existen estudios epidemiológicos. Como ejemplo sirva un estudio reciente analizó la ingesta de pescado y AGPI en niños a los 8 años de edad y la aparición de rinitis alérgica y no-alérgica fue significativamente menos frecuente en aquellos con elevado consumo de dichos nutrientes [39]. Se piensa que la microbiota influye a través de un estado de inflamación crónica de bajo grado sobre la aparición de las enfermedades autoinmunes mencionadas [40], mientras que la alimentación puede a su vez influir sobre la microbiota.

El concepto de dieta anti-inflamatoria se encuentra muy poco establecido en la bibliografía científica, pero más extendida en blogs, foros, libros y artículos de opinión. En general si analizamos por separado los nutrientes o alimentos con efecto anti-inflamatorio y tenemos además en cuenta las dietas propuestas con efecto anti-inflamatorio para la ECV, podemos concluir que tienen en común apuntar hacia una ingesta de alimentos con carga glucémica reducida, una alta cantidad de AGPI y baja en AG saturados, *trans* u Omega-6. Difieren sin embargo en otros detalles relacionados con las frutas, las verduras, otros alimentos de origen vegetal como los cereales, el alcohol etc. Sin embargo es interesante en este punto concluir que la dieta mediterránea se asemeja mucho a los postulados de dieta anti-inflamatoria. Tal vez el problema de concepto surge precisamente porque la dieta mediterránea no se debe considerar una dieta, sino una forma básica de alimentación. Otro aspecto que dificulta el concepto de dieta anti-inflamatoria es que es difícil comprender que un alimento es "anti"-inflamatorio en sí. Es más acertado proponer que unos alimentos inducen con más facilidad inflamación que otros. La hipótesis de los nutrientes como señal propone que los AG que están asociados con mayor inducción de inflamación serían sustrato para patógenos y promoverían así su propagación si no fuera, porque el sistema inmune recibe una señal de alerta poniendo mecanismos de defensa [41]. De esta forma tendríamos un modelo que justifique evolutivamente un alimento "pro-inflamatorio" cuando se haya asociado en nuestra historia con amenaza de patógenos, mientras que un alimento anti-inflamatorio correspondería a aquellos que no promueven esa respuesta con el fin de ahorrar los recursos necesarios que requiere el mantenimiento de la inflamación. Así será más acertado proponer que una dieta equilibrada, con un balance adecuado de AGPI Omega-6/Omega-3, con fibra suficiente y aporte adecuado de vitaminas y minerales y anti-oxidantes ayude sean menos "pro"-inflamatoria y reduzca así el riesgo de varias enfermedades inflamatorias crónicas.

Otro problema es que los estudios con nutrientes o alimentos específicos no tienen en cuenta las interacciones múltiples entre nutrientes en una red metabólica muy compleja. Cuando nos alimentamos, las interacciones no solo se encuentran entre los propios nutrientes, también entre los nutrientes y las enzimas del hospedador, que a su vez convive con la función metabólica de la microbiota. Así hay ejemplos que demuestran que un mismo fitoquímico puede tener diferentes efectos si se estudia aisladamente o en una matriz, ser beneficioso en un contexto y perjudicial en otro [42].

Últimas consideraciones

Es atrevido extrapolar evidencias existentes sobre el efecto preventivo de cierto tipo de alimentación para la aparición de una enfermedad inflamatoria crónica a otro grupo de enfermedades, aunque también tengan como denominador común la elevación de los marcadores de inflamación. Tampoco es lo mismo la prevención primaria y la prevención de futuros sucesos o la mejoría de una enfermedad establecida: Sin embargo, se ha intentado demostrar que existe una asociación de la postulada dieta anti-inflamatoria con otras dietas saludables a distintos niveles y a su vez asociado, al menos en nuestro entorno, a una alimentación base (mediterránea) en un amplio entorno geográfico durante milenios. No perdemos nada si priorizamos una forma de alimentación que se nos ha transmitido durante generaciones, para la que no existen evidencias negativas. Cuando caigamos enfermos y nos veamos abocados a revisar nuestro estilo de vida, no desperdiciemos la ocasión de aplicar esta visión evolutiva sobre el papel de la alimentación en los estados de inflamación crónica.

Pero al igual que los nutrientes aislados están interrelacionados entre si y son los alimentos enteros o incluso patrones de alimentos que más beneficios nos aportan, la alimentación debe emplazarse en un estilo de vida que no facilite la aparición o el mantenimiento de un estado de inflamación de bajo grado. Es interesante remarcar que una de las primeras alusiones a la posteriormente denominada dieta mediterránea, fue hecha por Ancel Keys, quien encabezó un estudio sobre las enfermedades coronarias y el estilo de vida, etiquetando como “manera mediterránea” una forma de vida activa físicamente, frugal y con una ingesta alimentaria predominante en productos vegetales y reducido en origen animal [43]. A nivel práctico parece que sí existe suficiente evidencia sobre el hecho de que existe beneficio para la salud con una adecuada actividad física, una alimentación variada y sin exceso, mientras que si en la alimentación se incluye suficiente cantidad de pescado, alimentos de origen vegetal y alimentos fermentados, se disminuye el riesgo de enfermedades asociadas a inflamación sistémica de bajo grado.

Referencias

1. Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem* 2013;24:1183-1201.

2. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep* 2011;12:1089-1093.
3. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:995-1001.
4. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007;21:325-332.
5. De la Fuente M. Pape del sistema inmunitario en el envejecimiento. *Inmunología* 2008;27:176-191.
6. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;105:2294-2299.
7. McDade TW, Tallman PS, Madimenos FC, Liebert MA, Cepon TJ, Sugiyama LS, et al. Analysis of variability of high sensitivity C-reactive protein in lowland Ecuador reveals no evidence of chronic low-grade inflammation. *Am J Hum Biol* 2012;24:675-681.
8. Daschner A. Una visión evolucionista de la hipótesis de la higiene en alergia y las enfermedades inflamatorias crónicas. In: Pérez ADJ-LG, editor. *Medicina Evolucionista. Aportaciones pluridisciplinares. Volumen I*. Madrid: MedEvo; 2012. p. 75-91.
9. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: an ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:18360-18367.
10. McDade TW. Early environments and the ecology of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109 Suppl 2:17281-17288.
11. McDade TW, Metzger MW, Chyu L, Duncan GJ, Garfield C, Adam EK. Long-term effects of birth weight and breastfeeding duration on inflammation in early adulthood. *Proc Biol Sci* 2014;281:20133116.
12. Egger G, Dixon J. Non-nutrient causes of low-grade, systemic inflammation: support for a 'canary in the mineshaft' view of obesity in chronic disease. *Obes Rev* 2011;12:339-345.
13. Egger G, Dixon J. Inflammatory effects of nutritional stimuli: further support for the need for a big picture approach to tackling obesity and chronic disease. *Obes Rev* 2010;11:137-149.
14. Egger G. In search of a germ theory equivalent for chronic disease. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E95.
15. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867.
16. Straub RH. Concepts of evolutionary medicine and energy regulation contribute to the etiology of systemic chronic inflammatory diseases. *Brain Behav Immun* 2011;25:1-5.

17. Carmody RN, Weintraub GS, Wrangham RW. Energetic consequences of thermal and nonthermal food processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:19199-19203.
18. Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis. *Current Anthropol* 1995;36:199-221.
19. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2657-2661.
20. Saita E, Kondo K, Momiyama Y. Anti-Inflammatory Diet for Atherosclerosis and Coronary Artery Disease: Antioxidant Foods. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;8:61-65.
21. Elvevoll EO, Barstad H, Breimo ES, Brox J, Eilertsen KE, Lund T, et al. Enhanced incorporation of n-3 fatty acids from fish compared with fish oils. *Lipids* 2006;41:1109-1114.
22. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, Racimo F, Bjerregaard P, Jørgensen ME, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 2015;349:1343-1347.
23. Tahergorabi R, Jaczynski J. Seafood proteins and human health. In: Raatz SK, Bibus DM, editors. *Fish and fish oil in health and disease prevention*. Amsterdam: Elsevier/ Academic Press; 2016. p. 323-332.
24. Sears B. Anti-inflammatory Diets. *J Am Coll Nutr* 2015;34 Suppl 1:14-21.
25. Church TS, Earnest CP, Wood KA, Kampert JB. Reduction of C-reactive protein levels through use of a multivitamin. *Am J Med* 2003;115:702-707.
26. Brighenti F, Valtueña S, Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Salvatore S, et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr* 2005;93:619-625.
27. Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:477-491.
28. Schuppan D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015;33:260-263.
29. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960-2984.
30. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J* 2014;13:61.

31. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr* 2009;139:2365-2372.
32. Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:922-932.
33. Daschner A. Risks and possible health effects of raw fish intake. In: Raatz SK, Bibus DM, editors. *Fish and fish oil in health and disease prevention*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2016. p. 341-354.
34. Hehemann JH, Kelly AG, Pudlo NA, Martens EC, Boraston AB. Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:19786-19791.
35. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. Microbes Drive Evolution of Animals and Plants: the Hologenome Concept. *MBio* 2016;7:e01395.
36. Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res* 2012;32:947-955.
37. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.
38. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152-158.
39. Magnusson J, Kull I, Westman M, Håkansson N, Wolk A, Melén E, et al. Fish and polyunsaturated fat intake and development of allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1247-1253.e1241-1242.
40. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 2015;114:999-1012.
41. Alcock J, Franklin ML, Kuzawa CW. Nutrient signaling: evolutionary origins of the immune-modulating effects of dietary fat. *Q Rev Biol* 2012;87:187-223.
42. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78:517S-520S.
43. Keys A, Keys M. *How to eat well and stay well the Mediterranean way*. Garden City, N. Y.: Doubleday; 1975.

Enfermedad Celíaca: Prevención y Tolerancia

Juan Ignacio Serrano Vela

Resumen

La enfermedad celíaca es un desorden sistémico con base inmunológica desencadenado en el intestino delgado de sujetos genéticamente predispuestos, al consumir alimentos con gluten. Se puede manifestar a cualquier edad y su prevalencia es del 1%.

El gluten es la proteína de reserva de trigo, cebada, centeno, avena y de sus variedades antiguas e híbridas. Aporta las propiedades viscoelásticas de las masas obtenidas de sus harinas, por lo que el contenido en gluten ha sido un factor clave en la selección de variedades a lo largo de la historia desde que se empezaron a cultivar en Oriente Próximo hace 10.000 años.

La 'epidemia sueca' de enfermedad celíaca propició la hipótesis de que la prevención podría ser factible. Cambios en la edad de introducción del gluten, el contenido de gluten en alimentos infantiles y la lactancia materna fueron los tres factores que se asociaron con el aumento en 4 veces de la incidencia de enfermedad celíaca en bebés menores de 2 años entre 1985 y 1987 en Suecia, a lo que siguió un descenso hasta valores normales en 1995.

Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos, aunque las investigaciones más recientes han demostrado que dichos factores no modifican el riesgo de enfermedad celíaca.

La enfermedad celíaca

La definición vigente de la enfermedad celíaca está recogida en una guía diagnóstica que fue publicada en 2012 por un comité de expertos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, www.espghan.org) [1].

Según esta nueva guía diagnóstica, la enfermedad celíaca es un desorden sistémico con base inmunológica causado por la ingesta de gluten que afecta a personas con predisposición genética. Se caracteriza por:

- Una combinación variable de manifestaciones clínicas digestivas y extradigestivas (neurológicas, endocrinas, reproductivas, cutáneas, osteomusculares, etc.) dependientes de gluten, de ahí su carácter sistémico.
- La presencia de al menos una de las dos variantes proteicas de riesgo, HLA-DQ2 o HLA-DQ8, codificadas en dos genes, HLA-DQA1 y HLA-DQB1, de forma que la combinación de los alelos DQA1*05 y DQB1*02 da lugar a la proteína DQ2 y la combinación de los alelos DQA1*03 y DQB1*03:02 da lugar a la proteína DQ8. La práctica totalidad de los celíacos presenta al menos una de ellas, aunque están también presentes en más del 30% de la población general. Por este motivo, su presencia no predice la enfermedad, pero su ausencia permite descartarla con una certeza cercana al 99%.
- La producción de dos especificidades de anticuerpos: unos dirigidos contra el gluten (anticuerpos antigliadina y anticuerpos antipéptidos desamidados de gliadina) y otros dirigidos específicamente contra la enzima intestinal transglutaminasa tisular (anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antiendomiso). Estos anticuerpos pueden valorarse en sangre y, a pesar de ser un rasgo definitorio de la enfermedad celíaca, un porcentaje de pacientes, especialmente en edad adulta, no los presentan.
- La existencia de una enteropatía en el duodeno que puede variar entre la enteritis linfocítica o lesión Marsh tipo 1 (elevación inespecífica del porcentaje de linfocitos T intraepiteliales por encima del 25%) y la atrofia de las vellosidades intestinales o lesión Marsh tipo 3 (que puede ser parcial, subtotal o total y que siempre va acompañada de enteritis linfocítica e hiperplasia de criptas).

El diagnóstico nace de una sospecha clínica que debe estar basada en:

- La presencia de síntomas y signos compatibles con la enfermedad, aunque en ciertos casos puede cursar de manera subclínica o asintomática.
- La historia familiar del paciente.
- La existencia de enfermedades asociadas, especialmente diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, déficit selectivo de inmunoglobulina A y los síndromes cromosómicos de Down, Turner y Williams.

Se apoya en el resultado del análisis de anticuerpos específicos en sangre y en el estudio de anatomía patológica realizado en las biopsias de duodeno obtenidas mediante endoscopia. El estudio genético es una prueba adicional de apoyo a la que se recurre en casos dudosos.

En la actualidad, la prevalencia estimada de la enfermedad celíaca se sitúa en torno al 1% de la población, y el porcentaje de casos no diagnosticados es todavía elevado: por cada paciente diagnosticado existen entre 5 y 8 sin diagnosticar. El único tratamiento es la dieta sin gluten estricta y de por vida [1].

El gluten

El gluten es una proteína compleja, insoluble en agua y en soluciones salinas, que representa el componente proteico mayoritario de reserva en el grano de los cereales trigo, cebada y centeno. También está presente en la avena, aunque en una proporción muy inferior, y en variedades de los citados cereales, como la espelta y el khorasan (variedades antiguas de trigo), el *triticale* (variedad híbrida de trigo y centeno) y el *tritordeum* (variedad híbrida de trigo y cebada).

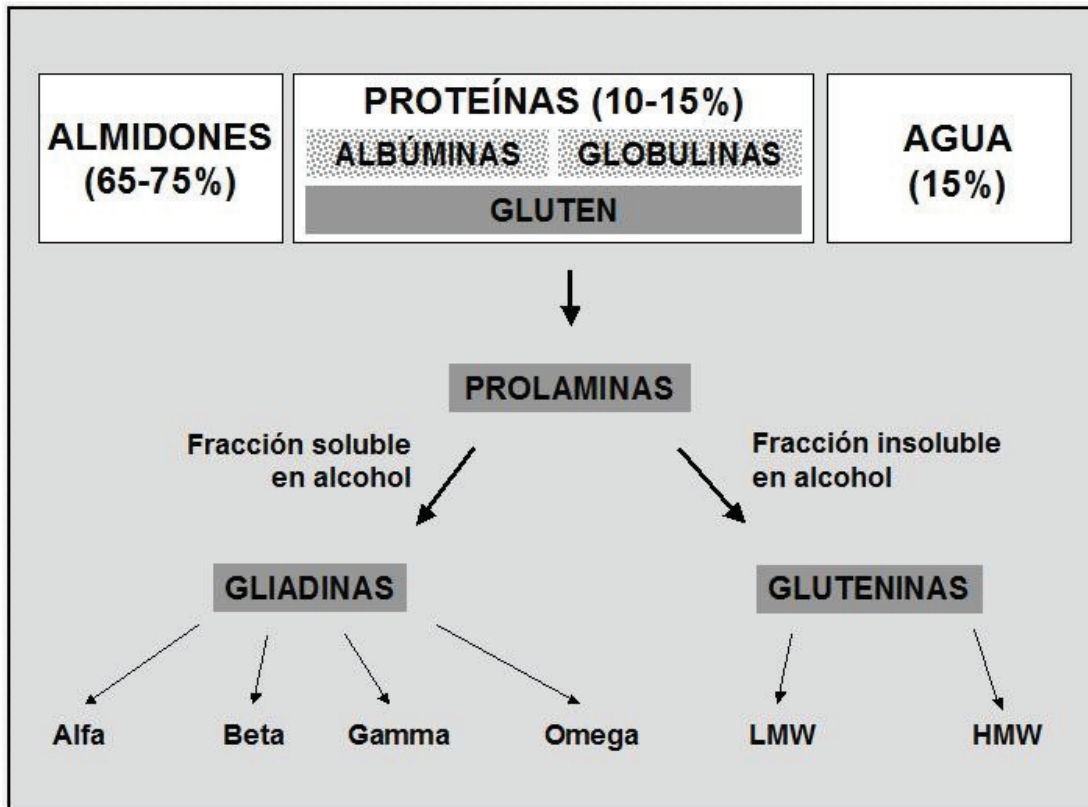
Está constituido por dos fracciones proteicas (Figura 1): unas monoméricas, que son solubles en soluciones alcohólicas, y otras poliméricas, que requieren detergentes, agentes disgregantes o soluciones ácidas o básicas para ser solubilizadas. La combinación de ambas fracciones proteicas, que de forma genérica se denominan prolaminas, hace del gluten un ingrediente tecnológico fundamental, ya que como se mencionó anteriormente, es el responsable de las propiedades viscoelásticas de las masas obtenidas con las harinas de dichos cereales a la hora de elaborar pan y productos derivados.

En el caso del trigo, las prolaminas monoméricas se denominan **gliadinas** y se subdividen en alfa-, beta-, gamma- y omega-gliadinas (Tabla 1). Las poliméricas, por su parte, se denominan **gluteninas** y se subdividen en gluteninas de alto y bajo peso molecular (HMW, *high molecular weight*, y LMW, *low molecular weight*, respectivamente). Existen prolaminas equivalentes que se denominan de forma genérica **hordeinas** en la cebada y **secalinas** en el centeno. Las fracciones proteicas del gluten de avena, las **aveninas**, no muestran homología con las citadas anteriormente [2].

El valor nutritivo del gluten es más bien escaso, ya que carece de la mayoría de los aminoácidos esenciales. Sin embargo, el trigo ha constituido la base de la alimentación humana desde que se empezó a cultivar a finales del Neolítico, hace aproximadamente 10.000 años, en Oriente Próximo, desde donde se expandió hasta ser hoy el cereal más

cultivado, más extendido y más consumido del planeta. La razón, además de sus propiedades tecnológicas, es su elevado valor nutricional, ya que supone un importante aporte de fibra, vitaminas y minerales, además de la glucosa que compone su almidón.

Figura 1. Esquema de la composición del endosperma del grano de trigo



El gluten representa el componente proteico mayoritario (hasta un 80%), que es insoluble en agua y soluciones salinas. Los péptidos de gluten (prolaminas) se clasifican en gliadinas, solubles en alcohol, y gluteninas, insolubles en alcohol. En función de su movilidad electroforética en geles de poliacrilamida, las gliadinas se subdividen en las fracciones alfa, beta, gamma y omega, y las gluteninas en las fracciones de bajo peso molecular (LMW, *low molecular weight*) y de alto peso molecular (HMW, *high molecular weight*).

Estos dos factores han sido clave en los procesos de selección de variedades a lo largo de la historia. Para mejorar el rendimiento de los cultivos, que se han ido adaptando a los diferentes suelos y condiciones climáticas, y para mejorar las propiedades panificables de las masas obtenidas con sus harinas a base de incrementar su contenido en gluten, se han generado variedades que poco tienen que ver con las variedades

ancestrales, como resultado de la acumulación de mutaciones, la duplicación de genes implicados en la síntesis de gluten y la poliploidía.

Así, el denominado trigo panadero, el más cultivado en la actualidad, es un trigo hexaploide consistente en 3 genomas diploides ancestrales, que contiene más gluten que ninguna otra variedad existente de trigo, con centenares de genes implicados en su síntesis [3].

Tabla 1. Clasificación comparada de las diferentes prolaminas de trigo, cebada, centeno y avena. Si bien existen secuencias proteicas homólogas entre trigo, cebada y centeno, tanto en el grupo de las prolaminas solubles en alcohol como en las insolubles, no se han encontrado secuencias equivalentes en las prolaminas de la avena.

	PROLAMINAS					
	Solubles en alcohol				Insolubles en alcohol	
Trigo	α -gliadinas	β -gliadinas	γ -gliadinas	ω -gliadinas	Gluteninas LMW	Gluteninas HMW
Cebada	-	-	γ -hordeínas	C-hordeínas	B-hordeínas	D-hordeínas
Centeno	-	-	γ -secalinas	ω -secalinas	Secalinas LMW	Secalinas HMW
Avena	¿?					

No en vano, son cada vez más numerosas las voces que achacan a este fenómeno el aumento de la prevalencia de la enfermedad celíaca y de enfermedades alérgicas asociadas al consumo de cereales hasta el punto de considerar aberrante que el ser humano se alimente de cereales con gluten, dado que la mayor parte de la historia evolutiva de la especie humana ha transcurrido sin contacto con el gluten y sólo las últimas 400 ó 500 generaciones lo han incorporado a su alimentación, sin haber tenido oportunidad aún de adaptarse a ello.

En cualquier caso, la prevalencia de la enfermedad celíaca ha aumentado en las últimas décadas, y no sólo es atribuible a un mejor diagnóstico. Ello otorga protagonismo a factores ambientales en el desarrollo de esta patología, ya que desde un punto de vista genético no se han producido cambios relevantes en la proporción de sujetos de la población portadores de las variantes de riesgo. La cantidad de gluten que se ingiere actualmente en el mundo desarrollado se estima muy superior a la de hace medio siglo, en parte debido al enriquecimiento en gluten de las

variedades más modernas de trigo, fruto de intensos procesos selectivos a lo largo del siglo XX, y al extendido empleo de ingredientes con gluten por parte de la industria alimentaria [4].

Inmunopatogenia

Una peculiaridad del gluten, que es una rareza si se comparara con el resto de las proteínas que constituyen la dieta del ser humano, es el alto contenido en dos aminoácidos: la prolina y la glutamina. La concentración de ambos aminoácidos en ciertas regiones de la proteína impide su digestión completa, al no disponer de las enzimas digestivas necesarias para ello. Y esta es una de las claves de la enfermedad celíaca, ya que los péptidos no digeridos, que pueden alcanzar longitudes de más de 30 aminoácidos, son los responsables de la reacción inmunológica adversa que tiene lugar en el intestino de las personas celíacas.

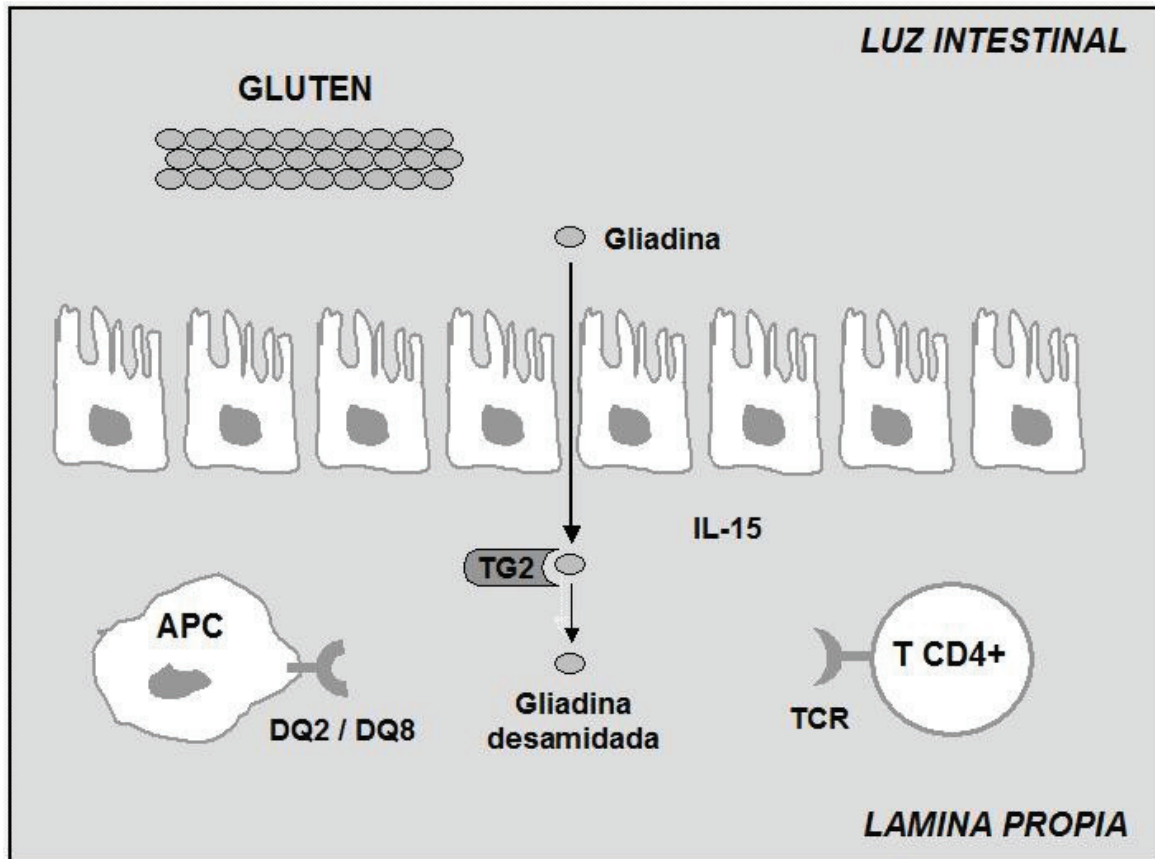
Dado que el requisito de digestión incompleta lo cumplen todos los seres humanos, son necesarios más elementos para explicar esta enfermedad. Y uno de ellos es el aumento de la permeabilidad intestinal, que permite el trasiego de péptidos desde la luz intestinal hacia el espacio subepitelial, la lamina propia, inicialmente por vía paracelular, pero también por vía transcelular, mediante un transporte activo a través de los propios enterocitos.

También es necesario un proceso inflamatorio incipiente en la mucosa intestinal, que revela una activación de la respuesta inmune innata, cuyo origen es incierto. Si bien estudios de laboratorio han probado la capacidad de ciertos péptidos de gluten para inducir un estrés intestinal que activa ciertas vías inflamatorias, no parece suficiente porque es algo que también ocurre en sujetos sanos.

Lo que sí es exclusivo en el intestino delgado de las personas celíacas, y es otra de las claves de esta enfermedad, es la producción masiva de una citoquina, la interleuquina 15 (IL-15), implicada en fenómenos inflamatorios y de pérdida de tolerancia oral. En este ambiente inflamatorio con presencia de IL-15 se activan mecanismos citotóxicos que destruyen las células intestinales y se promueve la proteólisis de la matriz proteica sobre la que se sustenta el epitelio intestinal (Figura 2).

Esta lesión intestinal, que ocurre en las primeras etapas de la enfermedad, da lugar a la liberación de la enzima transglutaminasa tisular, cuya actividad es necesaria para reconstruir la matriz proteica subepitelial, mediante reacciones de transamidación, que establecen enlaces entre diferentes proteínas o entre diferentes dominios de una misma proteína.

Figura 2. Representación esquemática del modelo de inmunopatogenia de la enfermedad celíaca



El gluten es parcialmente digerido. Al intestino delgado llegan péptidos sin digerir que pueden superar los 30 aminoácidos de longitud, entre los que las gliadinas son los que más capacidad tienen para inducir respuestas inmunológicas adversas. La permeabilidad aumentada del epitelio intestinal permite la entrada de las gliadinas hacia la lámina propia, donde serán desamidadas por la enzima transglutaminasa tisular o transglutaminasa 2 (TG2). Éstas pueden ser captadas y procesadas por células presentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cell*), que las exhibirán en su superficie en caso de expresar las variantes proteicas HLA-DQ2 ó HLA-DQ8. El complejo formado por la proteína HLA-DQ y el péptido desamidado de gliadina puede ser específicamente reconocido por linfocitos T cooperadores (T CD4+) a través de su receptor (TCR, *T cell receptor*). En presencia de interleuquina 15 (IL-15), éste se activará como linfocito T reactivo frente al gluten, que pondrá en marcha la respuesta inmune adaptativa característica de la enfermedad celíaca [5, 6].

Pero además, la enzima transglutaminasa es capaz de actuar sobre las propias gliadinas y modificarlas químicamente mediante reacciones de desamidación, que transforman los aminoácidos de glutamina en ácido glutámico. Esta modificación química genera lo que denominamos “péptidos desamidados de gliadina”, que son reconocidos con alta afinidad por las variantes proteicas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígeno (especialmente las células dendríticas, pero también macrófagos y linfocitos B) de los sujetos genéticamente susceptibles.

Como consecuencia de ello, tiene lugar la presentación antigénica de los péptidos de gluten (gliadinas nativas o desamidadas), en la que participan por un lado la célula presentadora de antígeno exhibiendo el complejo formado por la proteína HLA-DQ y el péptido que lleva unido, y por otro el linfocito T cooperador, que reconoce de manera específica dicho complejo a través de su receptor (TCR, *T cell receptor*).

En el entorno intestinal, en condiciones normales, la presentación de un péptido procedente de una proteína alimentaria no da lugar a la activación de la respuesta inmune adaptativa, gracias al fenómeno conocido como “tolerancia oral”, que promueve que el linfocito T cooperador se active como linfocito T regulador, que libera citoquinas antiinflamatorias preservando la homeostasis intestinal y el estado de anergia inmunológica.

Sin embargo, en situaciones patológicas, falla la tolerancia oral y el linfocito T cooperador se activa como linfocito T reactivo, en este caso contra el gluten, liberando citoquinas proinflamatorias que potencian los fenómenos de citotoxicidad ya existentes en el epitelio, incrementando con ello el daño intestinal, y que activan dos clones de linfocitos B: uno productor de anticuerpos antigliadina (nativa o desamidada) y otro productor de anticuerpos antitransglutaminasa. El mecanismo por el que se genera esta doble batería de anticuerpos no está plenamente dilucidado.

Todo este proceso se detiene una vez retirado el gluten de la alimentación, y se reactiva cuando el gluten vuelve a ser ingerido, aunque no siempre de manera inmediata. La reactivación puede ocurrir al cabo de varios años o incluso décadas desde la reintroducción del gluten en la dieta en un sujeto que fue diagnosticado de enfermedad celíaca y que ha seguido una dieta sin gluten durante años. Este fenómeno de latencia tras la reintroducción del gluten no tiene fácil explicación y se contempla como un fenómeno de tolerancia transitoria que plantea nuevamente la posibilidad de intervención para inducir tolerancia [5, 6].

¿Alergia o autoinmunidad?

Si bien nadie discute la base inmunológica de la enfermedad celíaca, dados los evidentes fenómenos de activación de la respuesta inmune innata y adaptativa que tienen lugar, aún existe controversia sobre el tipo de respuesta que se produce, a caballo entre la reacción alérgica y la reacción autoinmune.

Está demostrado que el gluten es capaz de provocar reacciones alérgicas clásicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE), aunque muy poco frecuentes, como es el caso de la anafilaxia dependiente de trigo inducida por ejercicio, un tipo de alergia alimentaria grave cuyo alérgeno es la omega-5-gliadina del gluten de trigo y que nada tiene que ver con la enfermedad celíaca.

En la enfermedad celíaca no se observan fenómenos de alergia alimentaria mediada por IgE. Sin embargo, de forma recurrente se postula que tal vez se trate de una alergia alimentaria no mediada por IgE, postura que se apoya fundamentalmente en el hecho de que al retirar el alérgeno, el gluten, cesa la reacción, algo impensable en las enfermedades autoinmunes, que se mantienen activas independientemente de la presencia o ausencia de agentes externos.

Sin embargo, la opción más aceptada es que se trata de una enfermedad autoinmune, ya que está descrito el autoantígeno, la transglutaminasa, revelado por la presencia de (auto)anticuerpos antitransglutaminasa. No obstante, se discute que lo sea porque un elemento clave y definitorio para considerar autoinmune una enfermedad es la existencia de un clon de linfocitos T reactivos frente al autoantígeno (que sería la transglutaminasa en este caso), lo cual no se da en la enfermedad celíaca. Como hemos comentado, sólo existen linfocitos T reactivos frente al gluten, y la generación de anticuerpos antitransglutaminasa sigue siendo un misterio, pese a existir ya hipótesis que lo explican con suficiente solidez [1,4-6].

En todo caso, de tratarse de una enfermedad autoinmune, sería un caso único por varios motivos:

- Es la única enfermedad autoinmune en la que se conoce el agente disparador: el gluten.
- Es la única enfermedad autoinmune en la que se conoce el motivo de la asociación con determinadas variantes HLA: el gluten es presentado como antígeno por las variantes DQ2 y DQ8, y no por las demás. En el resto de enfermedades autoinmunes, la asociación con ciertas variantes de los genes HLA se ha establecido estadísticamente y en ningún caso se ha podido demostrar el mecanismo que explica dicha asociación.

- Es la única enfermedad autoinmune reversible: al eliminar el gluten se desactiva la reacción autoinmune.

Otro dato que apoyaría la condición de autoinmune es el mayor riesgo de autoinmunidad que presentan los pacientes celíacos y sus familias, rasgo habitual en este tipo de enfermedades [7].

En definitiva, la singularidad inmunológica de la enfermedad celíaca ha dado pie a investigar la posibilidad de la prevención en sujetos genéticamente predispuestos que aún no han desarrollado la enfermedad o de la inducción de tolerancia en personas que ya la han manifestado.

La “epidemia sueca”

En la década de 1980 se produjo en Suecia un fenómeno sin precedentes: entre 1985 y 1987 la incidencia de casos de enfermedad celíaca en bebés menores de 2 años se cuadruplicó, pasando de 50-60 casos a 200-240 casos por cada 100.000 personas y año, y se mantuvo así hasta 1995, año a partir del cual la incidencia en ese grupo de edad se redujo hasta los valores previos a la desde entonces denominada “epidemia sueca de enfermedad celíaca”.

Este fenómeno dejó perplejos a los expertos en epidemiología, que nunca antes, y nunca después, y en ningún otro lugar, habían observado un hecho similar en enfermedades con base inmunológica o asociadas a alimentos. Sorprendentemente, la curva de incidencia era muy similar a la que se observa cuando se producen epidemias de enfermedades infecciosas, caracterizadas por un aumento brusco seguido de un descenso también brusco tras un periodo estacionario.

Investigando las posibles causas de la epidemia se vio que se produjeron dos grandes cambios en los años previos: la edad de introducción del gluten en los bebés se retrasó del 4º al 6º mes de vida, y la cantidad de gluten ingerida se incrementó al popularizarse las leches de continuación, en detrimento de las típicas papillas de avena, conocidas como *porridge*. A ello había que sumar que sólo la mitad de los bebés que seguían con lactancia materna en el 6º mes de vida.

En torno al año 1995, la incidencia descendió hasta los valores previos a la epidemia, coincidiendo en el tiempo con una introducción más temprana del gluten, hacia el 4º mes, una menor cantidad de gluten ingerido, al prevalecer nuevamente las papillas de avena sobre las leches de fórmula de continuación, y un mayor porcentaje de bebés seguían con lactancia materna en el 6º mes.

Estos hallazgos fueron publicados en el año 2000 por un equipo de investigadores suecos que postularon que la edad a la que el gluten es

introducido en la alimentación de los bebés, la cantidad de gluten que consumen en esas primeras etapas y la coincidencia o no con la lactancia materna podrían estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad celíaca [8].

Dos años más tarde, estos investigadores publicaban otro trabajo en el que se analizaba con más detalle la influencia de estos factores utilizando los datos recogidos en un registro de casos de enfermedad celíaca en sujetos menores de 15 años creado en Suecia en 1991 que permitió comparar hasta un 40% del total de casos registrados. Concluyeron que efectivamente el riesgo de desarrollar la enfermedad celíaca con menos de dos años se reducía si los bebés seguían con lactancia materna cuando el gluten era introducido en su alimentación, y se incrementaba cuando era introducido en grandes cantidades, lo que llevó a plantear la pauta de una introducción gradual del gluten coincidente con la lactancia materna [9].

Por otro lado, investigadores norteamericanos publicaron en 2005 que la introducción de cereales con gluten antes del 4º mes de vida multiplicaba por 5 el riesgo de desarrollo de la enfermedad celíaca, y la introducción a partir del 7º mes también incrementaba ligeramente ese riesgo. Estos datos se obtuvieron gracias al estudio DAISY (*Diabetes Autoimmunity Study in the Young*), un estudio prospectivo encaminado a conocer la historia natural y los factores ambientales desencadenantes de la diabetes mellitus tipo 1 en población pediátrica de riesgo. La base genética compartida por la diabetes y la enfermedad celíaca (HLA-DQ2 y HLA-DQ8) permitió ampliar el estudio y evaluar en los mismos sujetos ya seleccionados los anticuerpos antitransglutaminasa en sangre para obtener datos epidemiológicos de enfermedad celíaca y su asociación con posibles factores ambientales [10].

Con todo ello, la recomendación de la ESPGHAN al respecto fue introducir gluten de forma gradual entre el 4º y el 6º mes de vida coincidiendo con la lactancia materna [1].

Prevención de la enfermedad celíaca

A la vista de los resultados que se han expuesto anteriormente y de otros similares, todos ellos fruto de estudios observacionales, un equipo de expertos se planteó llevar a cabo un estudio de intervención dietética de carácter multicéntrico, prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo para analizar la influencia de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad celíaca.

Así surgió el Proyecto Europeo Prevent CD (www.preventcd.eu), en el que se involucraron un total de 20 equipos de 8 países europeos,

coordinados por la Dra. María Luisa Mearin desde la Universidad holandesa de Leiden, y que contó con un presupuesto de más de 3,5 millones de euros.

El proyecto se inició en 2007 y fue diseñado para evaluar si la introducción controlada de gluten entre el 4º y el 6º mes de vida, junto con la lactancia materna, ayuda a prevenir el desarrollo de la enfermedad celíaca en bebés con predisposición genética. El objetivo era ambicioso: reducir en un 50% el número de casos de enfermedad celíaca a la edad de 3 años.

Para ello, se seleccionaron cerca de un millar de bebés con predisposición genética y al menos un familiar celíaco, que fueron divididos en dos grupos de estudio de manera aleatoria. A uno de los grupos se le administró gluten (100 mg/día) y al otro placebo (2 g lactosa) entre el 4º y el 6º mes de vida. A partir del sexto mes, los bebés de ambos grupos siguieron la pauta habitual de consumo de cereales con gluten. Además, se registró qué bebés fueron alimentados con lactancia materna y durante qué periodo.

El reclutamiento finalizó en 2011 y el seguimiento en 2013, cuando el último bebé incorporado al estudio había alcanzado la edad de 3 años. En 2014 se hicieron públicos los resultados [11], realmente sorprendentes y algo decepcionantes, pues no se pudo detectar ningún efecto de los factores evaluados sobre el riesgo de la enfermedad celíaca. Las principales conclusiones fueron:

- La introducción de pequeñas cantidades de gluten entre los 4 y los 6 meses de vida no reduce el riesgo de enfermedad celíaca.
- La lactancia materna no influye en el riesgo de desarrollo de la enfermedad celíaca.

Por su parte, otro ensayo clínico de intervención dietética realizado en Italia, el estudio CELIPREV (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639444>), evaluó si la introducción tardía de gluten (a los 12 meses en vez de a los 6) influye en el riesgo de enfermedad celíaca. En este caso participaron 20 hospitales y cerca de un millar de bebés reclutados entre 2003 y 2008 que fueron seguidos hasta la edad de 5 años. Los resultados, publicados en 2014 [12], llegan a una conclusión similar:

- La introducción tardía de gluten no modifica el riesgo de enfermedad celíaca, pero sí retrasa su aparición.

Con toda esta información, la ESPGHAN publicó en 2016 unas nuevas recomendaciones de cara a la introducción de gluten [13], que se resumen en lo siguiente:

- El gluten puede ser introducido entre los 4 y los 12 meses. En bebés con alto riesgo, una introducción temprana se asocia con un desarrollo más temprano de la enfermedad.
- La lactancia materna, coincida o no con el momento de introducción del gluten, no influye en el riesgo de desarrollo de la enfermedad celíaca. No obstante, es aconsejable por sus beneficios.
- Debe evitarse el consumo de grandes cantidades de gluten en las primeras semanas posteriores a su introducción y durante la infancia, en base a observaciones previas, aunque no se ha podido establecer aún cuáles son las cantidades óptimas.

Inducción de tolerancia

La inducción de tolerancia inmunológica frente al gluten en enfermedad celíaca se aborda desde dos perspectivas, según sea concebida como una enfermedad inflamatoria con características de autoinmunidad o bien desde el punto de vista de las alergias.

En el primer caso, al igual que se ha ensayado recurrentemente con otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la artritis reumatoide, la infección con parásitos del grupo de los helmintos ha sido una estrategia de inducción de tolerancia. Los resultados del ensayo más reciente realizado en enfermedad celíaca se publicaron en 2015 [14]. Concluyen que la infección con 20 larvas de anquilostoma (*Necator americanus*) seguida de la administración creciente de cantidades de gluten que oscilaron entre los 50 mg al día durante las primeras 12 semanas hasta los 3 g al día en las semanas 25 y 26, indujeron tolerancia en 8 de los 12 pacientes celíacos estudiados, a la vista de los parámetros clínicos, serológicos, histológicos e inmunológicos evaluados.

Respecto al segundo tipo de estrategias, la inducción de tolerancia por desensibilización inmunológica tras la inyección subcutánea del alérgeno ha dado lugar al desarrollo de una “vacuna” contra la enfermedad celíaca cuyos ensayos clínicos se encuentran aún en fase 1.

Esta vacuna experimental, denominada NexVax2, consiste en 3 péptidos de gluten que han demostrado ser los que tienen mayor capacidad para activar a linfocitos T cooperadores reactivos frente al gluten, extraídos de las biopsias de pacientes celíacos, cuando les son presentados a través de las proteínas HLA-DQ2 [15].

En mayo de 2016 se hicieron públicos nuevos resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo por la empresa ImmusanT (www.immusant.com),

en los que se inyectaron dos dosis semanales de la vacuna durante 8 semanas, tras las cuales los pacientes consumieron gluten durante 3 días. En paralelo, otro grupo de pacientes siguió la misma pauta con un placebo.

Los pacientes que recibieron la inyección del fármaco, tras consumir gluten experimentaron menos síntomas intestinales y mostraron valores inferiores en algunos indicadores de activación inmunológica en sangre en comparación con los que recibieron la inyección del placebo, lo que sugiere que, tal como se esperaba, NexVax2 tiene capacidad para atenuar la respuesta inmunológica tras una posterior exposición al gluten. (www.immusant.com/docs/Immusant%20DDW%20Data%20Release%20FINAL%205.24.16.pdf).

Conclusiones

La enfermedad celíaca es un complejo desorden inmunológico de carácter multifactorial con un importante componente genético, que explica hasta un 75% de su heredabilidad, y una variedad de factores ambientales como agentes desencadenantes, entre los que se encuentran el gluten, las infecciones gastrointestinales, la disbiosis intestinal, la cirugía, el embarazo o el estrés.

Se consideran factores necesarios para el desarrollo de la enfermedad celíaca las variantes genéticas en las que están codificadas las proteínas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 (que representan el 40% de la base genética de la enfermedad) y el gluten. Sin embargo, ni el componente genético HLA ni el gluten como factor ambiental son suficientes para que la enfermedad se manifieste.

La mayor parte de la base genética adicional aún se desconoce, y el papel del gluten en lo que respecta a la edad a la que es introducido en la alimentación de los bebés, su coincidencia con la lactancia materna y la cantidad con que es consumido durante la infancia ha demostrado no ser relevante en la modificación del riesgo de enfermedad celíaca.

Así, las estrategias de prevención se vislumbran complicadas, y las estrategias que se ensayan para inducir tolerancia y que han demostrado ser efectivas a corto plazo, son cuestionables a largo plazo. La microbiota intestinal es ahora la que más interés concentra en este campo.

Referencias

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-60.
2. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357:133-42.
3. Shewry PR. Wheat. *J Exp Bot* 2009;60:1537-53.
4. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42:530-8.
5. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.
6. Hardy MY, Tye-Din JA. Coeliac disease: a unique model for investigating broken tolerance in autoimmunity. *Clin Transl Immunology* 2016;5:e112.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Cellular and Molecular Immunology, 8th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.
8. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000; 89:165-71.
9. Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood--epidemiological evidence. *Adv Exp Med Biol* 2002; 503:115-23.
10. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293:2343-51.
11. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371:1304-15.
12. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371: 1295-303.
13. Szajewska H, Shamir R, Mearin L et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:507-13.
14. Croese J, Giacomini P, Navarro S et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:508-16.

15. Camarca A, Anderson RP, Mamone G et al. Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease. *J Immunol* 2009;182:4158-66.

Jornadas y Seminarios en Medicina Evolucionista

En este apartado se muestran nuestras actividades relacionadas con la Medicina Evolucionista de los años 2009 a 2016.

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?

J.E. 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 Cavero. 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 María-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, María-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 patógenos 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 Cavero. 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 María-José Trujillo Tiebas

Virus oncogénicos y evolución

C. 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

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

De Freud a la epigenética

ML. Martínez Frías. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Madrid

Sobre mitocondria y evolución: patología y adaptación

MJ. Trujillo Tiebas. Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria- Fundación Jiménez Díaz, Madrid

La enfermedad como precio por la diversidad

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

Inmunovigilancia o inmunoección

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

2013: V. Jornada de Medicina Evolucionista:

Retando la Medicina Evolucionista. Niveles de adaptación y enfermedad

(3 de diciembre de 2013)

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

Las diferentes caras de la Medicina Evolucionista

A. 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

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

Epigenética y adaptación a corto plazo

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

Programación fetal: ¿enfermedad programada?

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

Límites de la adaptación fisiológica y plasticidad fenotípica

JF. 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

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

2015: VI. Jornada de Medicina Evolucionista:
Personalidad y conducta. Los límites entre normalidad y enfermedad.

Un enfoque evolucionista.

(20 de enero de 2015)

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

Las Enfermedades neurodegenerativas en el debate evolutivo

V. Volpini, Centro de diagnóstico Genético Molecular, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Durán i Reynals, Hospitalet de Llobregat, Barcelona

¿Es la hiperactividad una enfermedad moderna?

JJ. Carballo, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz (área Psiquiatría Infantil), Madrid.
C.I. Gómez Sánchez, Área de Genética y Genómica del IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Obesidad: biología, nutrientes y emociones

JA. Cabranes, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Cambios morfológicos evolutivos cerebrales y trastornos del movimiento. ¿Que hemos conseguido y a qué precio?

P. García Ruiz-Espiga, Servicio de Neurología, IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Correlaciones clínico-genéticas en demencias degenerativas

E. Gómez Tortosa, Servicio de Neurología, IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Trastornos del humor. Ventaja vs. desventaja evolutiva

E. Baca, Servicio de Psiquiatría, IIS, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

2015: VII. Jornada de Medicina Evolucionista:
Compromisos y compensaciones en evolución y salud

(1 de diciembre de 2015)

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

Logros de la medicina: ¿cambiamos unas enfermedades por otras?

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

El porqué de las compensaciones: la imposibilidad del diseño óptimo.

JC. Álvarez Ruiz. Colegio Fuentelarreyna, Madrid & Á. Pérez Menchero, Canal Isabel II Gestión, Madrid.

El envejecimiento como compromiso evolutivo

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

La ventaja del heterocigoto frente al enfermo homocigoto

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

Pleiotropía antagonica: el ejemplo de la APOE4

A. Barabash Bustelo. Laboratorio de Endocrinología, IIS- Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Obesidad y ADHD: ¿contrapartida de ventajas heredadas?

E. Barbudo. Servicio de Psiquiatría, IIS- Hospital Universitario San Carlos, Madrid.

¿Son los ensayos clínicos la mejor herramienta para evaluarlos efectos de los medicamentos?

F. Abad. Servicio de Farmacología, IIS- Hospital Universitario de la Princesa, 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

María-José Trujillo Tiebas

Tratamientos actuales en alergia

Isabel Ojeda

Parásitos Tricúridos y Ancilostómidos

Carmen Cuéllar

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

Mari Carmen Vegas Sánchez

Posibilidades de tratamientos que surgen de un enfoque evolucionista

Alvaro Daschner

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

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Breve introducción a la epigenética

María-José Trujillo Tiebas

Estrategias de reproducción y sociobiología en primates

José-Luis Gómez Pérez

Epigenética del periodo pre-implantación

María-Luisa Martínez-Frías

Aspectos éticos de la reproducción asistida

Isabel 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

José Luis Gómez Pérez

La sífilis y su determinación en los restos esqueléticos

Jesús Herrerín López

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

Manuel Campo Martín

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

Silvia Sánchez-Ramón

2011: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Segundo ciclo:

1.Seminario: Alimentos y evolución

(Coordinadora: Isabel Ojeda)

Introducción a los aspectos evolucionistas de la alimentación

Isabel Ojeda

Enfermedad celíaca y Evolución

Juan-Ignacio Serrano Vela

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

Carlos Blanco Guerra

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

Isabel Ojeda

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

(Coordinador: Hilario Blasco Fontecilla)

Muerte celular programada: del cáncer a las neuronas

Conchi Vaquero Lorenzo

El Determinismo Biológico en el marco de la Medicina Evolucionista

Ingrid Grueso

La cultura de la muerte en las diversas sociedades humanas

José-Luis Gómez Pérez

Suicidio y evolución: una paradoja aparente

Hilario Blasco Fontecilla

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

(Coordinador: José Luis Gómez Pérez)

Introducción a aspectos evolucionistas de la obesidad

José-Luis Gómez Pérez

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

María-Dolores de Marrodán Serrano

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

Marisa González Montero de Espinosa

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

Maria-Soledad Mesa

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

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Introducción a los aspectos evolucionistas de la pubertad

María-José Trujillo Tiebas

Desarrollo sexual en primates

Ingrid Grueso

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

Leandro Soriano Guillén

Síndromes genéticos que cursan con trastornos de la pubertad

Isabel Lorda Sánchez

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

(Coordinadora: Silvia Sánchez-Ramón)

Dimorfismo sexual en la percepción del dolor

Eduardo Sánchez Pérez

Dimorfismo sexual inmunológico

Marta Tejera-Alhambra

Tratamiento del Dimorfismo sexual en la Historia de la Ciencia

Carine Mournaud

6. Seminario: Infecciones como motor de evolución

(Coordinador: Alvaro Daschner)

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

Alvaro Daschner

Los parásitos del pasado

Carmen Cuéllar

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

Silvia Sánchez-Ramón

Variabilidad de los genes HLA

Miguel Fernández Arquero

2012: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Tercer ciclo:

1.Seminario: Cáncer y evolución I

(**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

(**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

(**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 susituir los pre-, pro-, y postbióticos?

Alvaro Daschner

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

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Aspectos antropológicos de la talla en la especie humana

José-Luis Gómez Pérez

Aspectos genéticos de la talla baja patológica

María-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 interdisciplinares 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

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

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

José-Luis Gómez Pérez

Genes implicados en el crecimiento y desarrollo craneofacial.

María-José Trujillo Tiebas

La salud buco-dental hoy, perspectiva evolutiva.

José Ignacio Zalba

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

(Coordinadora: María-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

(Coordinador: José-Ramón Regueiro González-Barros)

Mecanismos inmunitarios con potencial antitumoral: lo que podría funcionar

José-Ramón Regueiro Gomzález-Barros

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

4. Seminario: Cereales: domesticación, adaptación y enfermedad

(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

**2014: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista.
Quinto ciclo:**

1. Seminario: La Alergia a *Anisakis simplex*: consideraciones evolutivas para su comprensión

(Coordinador: Alvaro Daschner)

El nematodo *Anisakis*: Biología, adaptación, co-evolución

Carmen Cuéllar

Estudios filogenéticos de los alergenitos de *Anisakis* y su interpretación evolutiva

Juan González Fernández

Comprender la alergia a *Anisakis* a través de nuestra historia evolutiva.

Alvaro Daschner

2. Seminario: Bases neurológicas y genéticas de la personalidad y la conducta

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Trastornos neurológicos de origen genético. Algunos ejemplos.

M^a José Trujillo Tiebas

Correlaciones clínico-genéticas en demencias

Estrella Gómez Tortosa

¿Es la hiperactividad una enfermedad moderna?

Clara Isabel Gomez Sanchez

3. Seminario: Ecología externa- ecología interna. Abordaje en salud y enfermedad

(Coordinadores: Alvaro Daschner & José-Luis Gómez Pérez)

Hipótesis introductiva

José-Luis Gómez Pérez

Ecología evolutiva: conceptos básicos

Juan Moreno Klemming

Alteraciones en la ecología de la microbiota humana y enfermedad

Alvaro Daschner

Efecto de pre- y probióticos sobre la ecología intestinal

Diego Domingo

4. Seminario: Embarazo y parto. Del proceso natural a la atención especializada.

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Evolución, gestación y malformaciones congénitas.

Carmen Ramos Corrales

Embarazo y parto: De los primates a la asistencia clínica actual.

Cristina Bernis Carro

Embarazo y parto: Experiencia profesional.

Joaquín Díaz Recasens

**2015: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista.
Sexto ciclo:**

1. Seminario: Alimentos e inflamación (I)

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Introducción a la perspectiva evolutiva de los efectos inflamatorios de los alimentos

Alvaro Daschner

Bases inmunológicas de la inflamación

José-Ramón Regueiro González-Barros

Mecanismos inmunológicos de la intolerancia a los AINES

Gabriela Cantó

2. Seminario: Evolución y pérdida de memoria: Quejas de pérdida de memoria, Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer

(Coordinadores: Ana Barabash Bustelo y José Antonio Cabranes Díaz)

Alteraciones cognitivas en el DCL y su utilidad como marcadores de evolución a EA

Alberto Marcos Dolado

Papel de la genética en la demencia de tipo degenerativo

Ana Barabash Bustelo

Neuroimagen y pérdida de memoria

José Antonio Cabranes Díaz

3. Seminario: Envejecimiento en una perspectiva evolutiva

(Coordinadores: María-José Trujillo Tiebas & José-Luis Gómez Pérez)

El proceso biológico del envejecimiento

José-Luis Gómez Pérez

El sistema inmunitario: un marcador y modulador del envejecimiento

Mónica de la Fuente del Rey

Envejecimiento y hueso: un malentendido biológico de posible solución

Pedro Esbrit Argüelles

4. Seminario: Alimentos e inflamación (II)

(Coordinadores: Alvaro Daschner y Manuela-Belén Silveira)

Carbohidratos, resistencia a la insulina e inflamación

Alfonso Arranz Martín

Ácidos grasos e inflamación

Mabuela- Belén Silveira

¿Existe una dieta anti-inflamatoria?

Alvaro Daschner

2016: Seminarios interdisciplinarios en Medicina Evolucionista. Séptimo ciclo:

1. Seminario: Lenguaje, sordera y comunicación

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

Breve introducción

María-José Trujillo Tiebas

Genética de las Sorderas

Ignacio del Castillo

La Lengua de Signos

Sheila Díaz Marqués

Fisiología auditiva, audición, presbiacusia y lenguaje

M^a Visitación Bartolomé Pascual

2. Seminario: Vacunar o no vacunar..esa es la cuestión. Individuo frente especie vs. interés personal frente a interés público

(Coordinadora: María-José Trujillo Tiebas)

La vacunación desde el punto de vista del Pediatra

Nelmar Valentina Ortiz Cabrera

Vacunación infantil. Recomendaciones desde Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Aurora Limia Sánchez

La vacunación desde el punto de vista poblacional

Fernando González Romo

3. Seminario: “Fight or flight”. Aplicación práctica en alergia

(Coordinador: Alvaro Daschner)

Perspectiva evolutiva de la inmunoterapia específica

Alvaro Daschner

Inducción a la tolerancia alimentaria como nuevo paradigma alergológico

Isabel Ojeda

¿Influye la edad de introducción al gluten al pronóstico de su tolerancia posterior?

Juan-Ignacio Serrano Vela

4. Seminario: Luz, ritmos y evolución

(Coordinadores: Alvaro Daschner y Manuela-Belén Silveira)

Visión y evolución

Carmen Ayuso

Luz y civilización: consideraciones endocrino-metabólicas

Manuela-Belén Silveira

Enfermedades psiquiátricas, luz y ritmo

Eduardo Barbudo



MedEvo

Los futuros Seminarios y Jornadas se anunciarán en

www.medicinayevolucion.com

Índice Analítico

A

A. Pegreffii 86, 87
Accidente cerebro-vascular 99
Aceites procesados 102
Ácido docosahexanoico 76
Ácido eicosapentaenoico 97
Ácidos grasos mono-insaturados 97
Ácidos grasos poli-insaturados ... 76, 91
Ácidos grasos saturados.. 75, 95, 99, 101
Actividad física 91, 101, 105
Adaptación 3, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 35, 44, 57, 86, 88, 102, 122
Adaptación cultural 23
Adaptación génica 19, 22
ADN 43, 47, 61, 62, 74, 80, 82
Afasia no fluente 69
AG-trans 99, 103
Alelos 13, 17, 33, 34, 51, 54, 62, 63, 97, 138
Alelos pleiotrópicos 51, 54
Alergenicidad 79, 82, 83, 88
Alérgeno.. 3,79,81, 82, 84, 127, 132, 145, 149
Alergia ... 3,4,82, 106, 113,119, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 145
Alergia a alimentos ... 127, 128, 130, 131, 132
Alimentación anti-inflamatoria 92
Alimentos funcionales 110
Almidón 20, 102, 140
Alopátrica..... 32
Alostasis..... 22
Altruismo 29, 35, 37, 38
AMY1 20
Anafilaxias 6, 127, 132
Anergia..... 144

Ani s 13 79, 80, 84
Ani s 3 79, 80, 82
Anisakiosis 80, 84
Anisakiosis gastroalérgica 80
Anisakis ... 3, 5, 6, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90
Antibióticos 110, 118, 119, 129
Anticuerpos antitransglutaminasa 138, 144, 145, 147
Anti-inflamatorios 76, 91, 95, 97, 98, 100
Anti-oxidantes 98, 99, 104
Apoptosis..... 45
ARN 80, 82, 116
Arquea 83
Ascaris..... 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90
ASPM..... 73
Astaxantina 98
ATI's 100
Avena 137, 139, 141, 146
Aveninas 139
Ayunos 102
Azar 29, 34, 39, 68, 69

B

Bacteria 27, 83, 89, 122, 124
Bacterias lácticas 110
Bacterias liofilizadas 112
Bacteroides..... 23, 116
Batrachochytrium dendrobatidis 123
Beta-amiloide 70
Bienestar 12, 92, 109
Bifidobacterium ... 98.110, 111, 112, 117, 118, 120
Bilaterios 48, 49, 54
Biodiversidad bacteriana 115, 130

C

C9orf72 69, 70, 77
Caenorhabditis elegans 81
Cambios epigenéticos 74, 75
Campillo Álvarez, JE 15

Canis lupus familiaris 86
 Capacidad cognitiva 73
 Carácter adaptativo 38
 Caracteres 12
 Caracteres adquiridos 31, 32
 Carga glucémica 104
 Causa última 12, 44, 20, 95
 Causas evolutivas 12
 Causas finales 31
 Causas próximas 11, 12, 20, 21, 26, 44
 Cebada 137, 139, 141
 Células germinales 48, 52
 Centeno 137, 139, 141
 Cerdo 86, 87
Chironomus thummi 84
 Citoquina 93, 142
Clostridium difficile ... 118, 123, 125
 Código genético 80
 Co-evolución 14, 88, 92
 Colon irritable 58, 114, 115, 118
 Compromisos 13, 16, 43
 Consejo genético 32, 67, 71, 76
 Correns 32
COX5A 73
 Crohn 58, 118, 121
 Cultura Neolítica 57

D

Darwin, Ch.... 12, 26, 29, 30, 31, 32,
 34, 35, 40, 79, 88
 Dawkins, R. 34, 35, 41
 Inflamación sistémica de bajo grado
 91, 92
Defensa 17, 18, 20, 99, 104
 Deleciones 69
 Delfín 86
 Demencia asociada a ELA 69
 Demencia con miositis 69
 Demencias... 3, 5, 67, 68, 69, 70, 71,
 73, 76, 78
 Deriva génica 12
 Desadaptación 11, 13, 21, 23, 24, 25,
 26
Desarrollo embrionario 79
 Descanso 91

Detector de humos 17, 18
 Deterioro celular 44
 DHA 97
 Diabetes... 15, 16, 24, 27, 75, 94, 96,
 109, 113, 115, 116, 117, 124,
 129, 138, 147
 Diarrea 110, 114, 118, 119
Dictyostelium 81
 Dieta ... 4, 16, 21, 24, 63, 76, 91, 92,
 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102,
 103, 104, 105, 109, 115, 116,
 122, 130, 131, 132, 139, 142,
 144
 Dieta anti-inflamatoria 4, 24, 91, 92,
 104, 105, 109
 Dieta mediterránea 91, 101, 104
 Digestibilidad 61, 63, 95
 Disbiosis 25, 109, 114, 115, 118,
 150
 Dislipemia 117
 Dobzhansky, Th 12, 25, 32
 Dominios 83, 86, 87, 142
Drosophila 53, 55, 56
 Duplicaciones 69, 81

E

Ecología 3, 6, 109
 Ecología intestinal 25
 Ectotermos 83
 Eczema atópico 119
 Edades post-reproductivas 67, 74
 Efecto colateral 72
 Efecto fundador 12
 Eficacia biológica 13, 20, 24, 32, 51,
 53
 Eldredge, N 37
 Enf. De Huntington 69
 Enfermedad cardio-vascular 91
 Enfermedad celíaca 58, 99, 137, 138,
 139, 141, 142, 143, 144, 145,
 146, 147, 148, 149, 150
 Enfermedad de Alzheimer 67, 68,
 72, 78
 Enfermedades crónicas 16, 92, 95,
 96, 118

Enfermedades de la civilización... 13
 Enfermedades inflamatorias
 crónicas 16, 24, 94, 98, 104, 106,
 129
 Enfermedades metabólicas.. 91, 109,
 115
 Enfermedades neurológicas 109
 Enjutas 38
 Enterocolitis necrotizante..... 119
Enterotipos 116
 Envejecimiento . 3, 9, 13, 16, 43, 44,
 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,
 54, 67, 68, 71, 76, 93, 98, 106
 EPA..... 97
 Epidemia sueca 137, 146
 Epigenética..... 11, 21, 24, 26
 Epítomos 83, 84, 85
 Equilibrio puntuado 37, 38, 39
Escherichia 110, 111, 112
 Esquizofrenia 71, 76
 Estasis 39
 Estilo de vida 11, 24, 26, 91, 92, 96,
 103, 105, 128, 129
 Estrés 22, 53, 74, 75, 76, 95, 98, 119,
 142, 150
 Estrés fisiológico..... 53
 Estrés oxidativo..... 74, 75, 76, 98
 Eucariota 83
 Evolución molecular 79, 83, 84
 Ewald, P..... 14
 Exaptación 38
 Expansión de tripletes 69

F

Factores antropogénicos.. 13, 91, 92,
 94
 FADS1 98
 FADS2 98
 Falsas alarmas 17, 18
 Fecundidad..... 52, 53
 Fermentados... 61, 91, 101, 102, 105
 Fertilización *in vitro*..... 71
 Fibra.. 91, 96, 97, 98, 100, 101, 103,
 104, 115, 140
 Fibrinógeno..... 92, 103

Filogenia..... 14, 79
Firmicutes 117
 Fisher 32, 34
 Fisiopatología 12, 20, 25
Fitness 32, 33, 34, 35, 36, 122
 Fitoquímicos..... 91, 98
 Foca 86, 87, 88
 Fodmaps 58
 Fósiles 34, 79, 86
FOXP2..... 73
 Foxp3..... 130
 Frecuencias alélicas..... 33, 34
 Fundador 67, 68, 69, 70

G

Gasto energético 74, 95
 Gen egoísta..... 34, 41
 Genes de APP..... 70
 Genética de poblaciones 6, 13, 32
 Genotipado 62
 Gliadinas ... 100, 139, 140, 141, 143,
 144
Globicephala macrorhynchus 36
 Gluckman, PD 22, 27
 Glutamina 142, 144
 Gluten..... 4, 99, 107, 137, 138, 139,
 140, 141, 142, 143, 144, 145,
 146, 147, 148, 149, 150, 151,
 152
 Gluteninas 139, 140
 Gould, SJ 37, 38, 41
 Gprs 129

H

Hábitat 11, 13, 26, 32
 Hábitos alimentarios 102, 109
 Haldane, JBS 32
 Harinas 100, 137, 139, 140
 Hélice alfa 81, 82, 83
Helicobacter pylori 5, 119, 125
 Helminto 80
 Heredabilidad 150
 Herencia dominante..... 70
 Herramientas bioinformáticas 79, 88
 Hiperactividad 76

Hipercolesterolemia 75
 Hipertensión 16
 Hipertensión 75
 Hipolactasia 59, 60, 63
 Hipótesis adaptativa 63
 Hipótesis de Barker 24
 Hipótesis de la biodiversidad 96
 Hipótesis de la higiene 20, 93, 96,
 106, 128
 Hipótesis de la Higiene 128
 Hipótesis de la tasa de vida 47
 Hipótesis de los nutrientes como
 señal 104
 Hipótesis de los Viejos Amigos 129
 Hipótesis del genoma ahorrador... 24
 Hipótesis del *tejido costoso* 95
 Hipótesis mecanísticas 47
 Histonas 74
 HLA-DQ2 . 138, 143, 144, 147, 149,
 150
 HLA-DQ8 .. 138, 143, 144, 147, 150
 Holobionta 23
 Holobionte 121, 122
 Hologenoma.. 11, 13, 21, 23, 24, 26,
 102, 121, 122, 123
 Homeostasis 22, 144
Homo Heilderbengensis 36
Homo neanderthalensis 35
Homo sapiens 68, 86, 102
 Homocisteína 92, 103
 Homología 85, 139
 Hordeinas 139
 Hospedador . 14, 23, 85, 86, 88, 102,
 104, 111, 116, 120, 122
 Huésped 111, 128
 Huntington 33, 70
 Huxley 30

I

IgE. 20, 80, 82, 83, 84, 85, 130, 132,
 133, 135, 145
 IgG4 133
 IL-10 133
 IL-15 142, 143
 IL-18 130

IL1-Beta 103
 IL-22 130
 IL6 103
 IL-6 92
 IL-6 103
 Impuesto por vivir 43, 46
 Índice glucémico 100, 103
 Inducción de tolerancia 127, 132,
 146, 149
 Inducción oral de tolerancia ... 4, 127
 Inflamación crónica... 94, 95, 96, 98,
 103, 105
 Inflamm-aging 93
 Inhibidores de amilasa/tripsina... 100
 Inmortalidad 48, 54
 Inmunidad adaptativa 22, 25
 Insulino-resistencia 94, 95
 Intolerancia a la glucosa 117
 Intolerancia al trigo/gluten 100
 Intrones 84
 Invertebrados 46, 81, 82, 83
 Islas simbióticas 123

K

Keys 105, 108
KIF3A 73
 Kimura 34
 Kirkwood, T 52, 53, 54, 55
 Kuhn, T 30, 31, 39, 40
 Kuzawa 22, 108

L

La programación fetal 22
 Lactancia 36, 94, 119, 131, 132, 137,
 146, 147, 148, 149, 150
 Lactasa 57, 58, 60, 61, 62, 63, 65
 Lactobacilos 98
Lactobacillus rhamnosus 132
 Lactosa 15
 Lamarck, JB 31, 32, 40
 Lenguaje simbólico 74
 Límite de Hayflick 45, 46
 Linajes somáticos 49
 Línea germinal 43, 48, 49, 52
 Locke, J 30

Longevidad ... 29, 35, 36, 37, 38, 43,
44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 67,
68, 71, 75, 76, 110

Lyell, Ch 30

M

Malthus, RT 30, 31, 40

Margulis, L 23, 27, 121

MCPHI 73

Mecanismos epigenéticos 13, 22, 92

Mecanismos heredados 13

Medawar, PB 50, 51, 53, 55

Mendel, G 32

Mendeléyev, DI 40

Menopausia 35, 36, 37, 38, 45

Metagenoma 23

Metchnikoff, I 110

Microbiota... 6, 9, 13, 23, 24, 27, 92,

96, 98, 102, 103, 104, 109, 115,

117, 119, 121, 122, 123, 124,

125, 129, 150

Microevolución 15, 20

Microflora 115

Micronutrientes 97

Microorganismos 109, 110, 111,

113, 114, 116, 120, 122, 129

Mimetismo molecular 79, 85, 86, 88

Minerales 91, 98, 99, 104, 140

Mortalidad 24, 36, 43, 47, 48, 49, 50,

51, 52, 53, 97, 117, 118, 119,

123

Motivo conservado 81

Mutación 33, 61, 62, 63, 69, 70, 102

Mutaciones 43, 44, 46, 49, 50, 52,

54, 67, 69, 70, 79, 80, 83, 122,

141

N

Necator americanus 149

Nematodo 79, 80, 85

Neocórtex 73

Neolítico 19, 75, 139

Neotenia neuronal 73, 74

Nesse, R 14

Next generation sequencing 34

Nexvax2 149, 150

O

Obesidad 16, 24, 75, 95, 109, 115,
116, 117, 129

Omega 3 76

Omega 6 76

Ontogenia 14

Oreochromis mossambicus 81, 89

Ötzi 14

Ovillos neurofibrilares 70, 71

P

Paget 69

Paleodieta 17, 19

Paleofantasia 17

Paleolítica 101, 102

Paleolítico 17, 20, 102

Paleolítico 62

Panalérgenos 83

Paradigma Th1/Th2 128

Parálisis supranuclear progresiva .69

Parásito 5, 79, 80, 84, 85, 86, 88

Pastoralistas 57, 61, 62

Patrones de alimentación 97

Pauling, L 79, 88

PCR 91, 92, 93, 94, 99, 101, 103

Pechinas 38

Penetrancia 76

Permeabilidad 100, 113, 114, 142,

143

Permeabilidad de la barrera
intestinal 100

Perro 86, 87

Persistencia de la lactasa 22

Phoca vitulina 86

Phylum 116

Plasticidad 22, 67, 73, 74

Pleiotropía 13, 24, 43, 51, 52, 71, 74,

75, 78

Pleiotropía antagónica 13, 16, 24, 43,

52

Pleiotropía antagonista 68

Plinio el Viejo 110

Poiquiloterms 83

Polimorfismos 71
 Popper, K 30, 40
Porphyra 23
 Portadores ... 20, 34, 61, 63, 71, 110,
 141
Portfolio 100, 101
 Post-reproductiva 37, 74
 Prebióticos 109, 111
Prevotella 116
 Probióticos 109, 110, 116, 118, 119,
 120
 Programación fetal 11, 21, 24, 26
 Pro-inflamatorio 93, 94, 95, 99, 100,
 104
 Propiedades anti-inflamatorias.... 91,
 92, 97, 98, 99
 Proteína C-reactiva..... 91
 Proteína tau hiperfosforilada 71
 Proteínas de alto valor nutritivo ... 98
 Protozoos 84
Prudent diet..... 100
PSEN1 70, 77
PSEN2 70
Pseudoterranova decipiens 84
 Psicobióticos 120

R

Radicales libres 44, 46, 74, 98
 Rasgos adaptativos 12, 20
 Reacción cruzada 81, 85
 Relación gen-entorno 20
 Relaciones filogenéticas..... 79
 Respuesta inmune . 79, 85, 142, 143,
 144, 145
 Resveratrol 99
 Retraso genómico..... 68, 71, 75
 Revolución agrícola 95, 101
 Revolución industrial 75, 95
 Riesgo genético 17
Ruminococcus 116

S

Saccharomyces cerevisiae..... 81
Salmonella 110
 Sanjuan, J 15

Secalinas..... 139, 141
 Selección natural . 11, 12, 13, 17, 20,
 21, 22, 24, 25, 26, 29, 31, 32, 34,
 36, 38, 39, 43, 44, 47, 50, 51, 52,
 57, 63, 67, 68, 74, 80, 92
Selfish gene..... 34, 41
 Serotonina 120
Shigella..... 110
 Sicam-1 92
 Simbiontes microbianos 122
 Simpátrica 32
 Síndrome córtico-basal..... 69
 Síndrome metabólico. 16, 24, 94, 95,
 117
 SNP 62
 Sociobiología..... 37
 Soma desechable 43, 52
 Stearns, SC 15
Struggle for life..... 30, 31, 40, 88
 Superhélice 81
Sus scrofa 86
 Susceptibilidad 67, 71, 72, 74, 75, 76
SYN47 73

T

T cell receptor 143, 144
 Tasa metabólica 45
 TCR 143, 144
 Telomerasa 45, 46
 Telómeros 43, 45, 46
 Teoría de la evolución 15, 23, 29,
 41, 78
 Teoría de la Evolución 12, 16
 Teoría neutralista 34
 Th1 128
 Th17 128
 Th2 85, 128
 Tiempo de divergencia 80
 TNF-alpha 103
 Tolerancia oral..... 142, 144
 Toll like receptor 129
 TPM1 81
 Transferencia horizontal . 11, 21, 23,
 26, 80

Transmisión autosómica dominante	69
Transmisión cultural	13, 35, 36
Treg.....	128, 130, 133
Trigo ...	99, 100, 111, 131, 132, 137, 139, 140, 141, 142, 145
<i>Triticale</i>	139
<i>Tritordeum</i>	139
Tropomiosina	79, 80, 81, 82, 83
<i>Trypanosoma cruzi</i>	85
<i>Tursiops truncatus</i>	86
V	
Variante conductual	69
Variantes alélicas	57

Ventaja de los heterocigotos.....	24
Vitaminas	25, 76, 91, 98, 99, 104, 120, 140
Vulnerabilidad.....	12, 14, 16, 24, 72
Vulnerabilidades.....	17

W

<i>Wallace, AR</i>	12
Weismann, A.....	32
Williams, G	14, 51
Wilson, EO.....	37

Z

<i>Zuckerlandl, E</i>	79, 88
-----------------------------	--------

