

**RELAJACION DE LA SELECCION NATURAL:
¿CONTROVERSIA ACADEMICA O FUTURO PROBLEMA MEDICO? (1)**

*Por: Gustavo Olarte C.(2)
Francisco Rothhammer(3)*

RESUMEN

En el presente trabajo se pone a prueba la hipótesis de relajación de la selección natural para la visión anómala de colores. Considerando que el aumento de frecuencias génicas de 0,01 a 0,06 ocurrió en un lapso de 15.000 años, éste difícilmente puede ser explicado exclusivamente en base a mutaciones recurrentes, siempre que se postule la existencia de 1 o 2 genes responsables de la manifestación de esta característica. En caso que mas de 2 genes estén involucrados, es posible explicar el aumento de discromatopsias congénitas por un mecanismo de relajación de la selección natural.

Partiendo de algunas suposiciones simplificadoras se calcula que la probabilidad de que un individuo esté afectado de una enfermedad genética dominante o ligada al sexo se duplica después de 5 generaciones de relajación completa de la selección natural. La probabilidad de ser portador de enfermedades genéticas recesivas aumenta levemente en este mismo lapso. Se concluye que a pesar de los aumentos pronosticados, las probabilidades de ser portador de alguna enfermedad genética tratable, no alcanzarán cifras alarmantes en el lapso considerado debido a las frecuencias bajas que actualmente exhiben. Las proyecciones presentadas no abarcan un período mayor de 150 años, debido a que el vertiginoso avance de la genética molecular podría permitir cambiar la constitución genética de un individuo a nivel germinal en un futuro relativamente cercano.

Estudios realizados durante varias décadas han demostrado diferencias significativas entre las frecuencias de individuos afectados por discromatopsias congénitas en grupos poblacionales aborígenes de Africa, Australia y América, y poblaciones tecnológicamente más avanzadas de Europa. Las frecuencias promedian en poblaciones aborígenes 1,50/o, mientras que alcanzan en poblaciones europeas un 70/o^{1,2,3,8}. Para explicar este hecho, Neel y Post⁴ postulan que los genes responsables de las discromatopsias congénitas, han experimentado en poblaciones tecnológicamente avanzadas un aumento substancial debido a un mecanismo de relajación de la selección natural en contra de los individuos afectados. Esta hipótesis es atractiva para los biólogos humanos darwinistas, puesto que proporcionaría uno de los contados ejemplos de la presencia de mecanismos selectivos

en el hombre. Post (1971)³ ha agragado otros ejemplos de características que obedecen a control genético parcial que podría igualmente estar aumentado en poblaciones "civilizadas" mediante el fenómeno de relajación de la selección natural. Ellas son: miopía, anomalías del septum nasal y apertura anormalmente pequeña del conducto auditivo externo.

A la luz de los nuevos descubrimientos científicos que se han realizado dentro del marco de la revolución bioquímica, la hipótesis de la relajación de la selección natural teóricamente podría sobrepasar el ámbito de las discusiones académicas y tener implicaciones médico sociales importantes. Por ejemplo, la enfermedad autosómica recesiva fenilcetonuria puede ser actualmente diagnosticada en forma precoz.

(1) Tomado de Rev. Méd. Chile 102: 140, 1974.

(2) Depto. de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(3) Unidad de Genética y Evolución Humana, Departamento de Genética y Biología Celular, Universidad de Chile, Sede Santiago-Norte.

Esto permite someter a los individuos que la padecen a una dieta carente de fenilalanina en fases tempranas del desarrollo, evitándose por consiguiente el daño cerebral que provoca la acumulación del aminoácido mencionado a nivel de las células nerviosas. El tratamiento de esta enfermedad genética trae como consecuencia una disminución o anulación de la selección que existía en contra de los portadores. Es decir una relajación de la selección natural. El caso de la fenilcetonuria constituye sólo un ejemplo entre varias enfermedades genéticas que pueden ser diagnosticadas precozmente y tratadas en el presente. Si consideramos que el número de características genéticas cuyos mecanismos de transmisión son relativamente bien conocidos asciende a 1876 (McKusick, 1971)⁵, y la gran mayoría de éstas son patológicas, la relajación de la selección natural podría muy bien llegar a constituir un problema serio en un futuro próximo debido al aumento de genes con efecto desfavorable en las poblaciones.

Lo expuesto nos ha motivado a efectuar una puesta a prueba de la hipótesis de la teoría de relajación de la selección natural para el caso específico de visión anómala de colores y un análisis teórico de las consecuencias genético-poblacionales que podría tener ese fenómeno en contra de portadores de enfermedades genéticas tratables.

TASA DE MUTACION Y COEFICIENTES DE SELECCION

El mecanismo más importante de mantención de variabilidad genética a nivel no polimórfico en poblaciones mendelianas es el equilibrio entre selección natural y mutaciones. Las mutaciones aportan genes nuevos a las poblaciones y la selección natural elimina a aquellos que confieren desventajas adaptativas al portador. J.B.S. Haldane (1927)⁶ derivó las fórmulas de equilibrio entre mutaciones y selección. Estas son para genes dominantes:

$$p = \frac{\mu}{s} \quad (1)$$

y para genes recesivos:

$$q = \sqrt{\frac{\mu}{s}} \quad (2)$$

Si los coeficientes de selección (s) en contra de un determinado gen se aproximan a 0, la frecuencia del gen (p o q) aumentará en la población debido a la presión de mutaciones recurrentes (μ). Debido a la importancia que este parámetro tiene para hacer predicciones acerca del aumento de frecuencias génicas como consecuencia del fenómeno de relajación de la selección natural, nos referiremos a continuación brevemente a los métodos utilizados para obtener su estimador. Se emplean dos estrategias, la primera, que es indirecta, se basa en estimar los coeficientes de selección en contra de los portadores de una determinada mutación do-

minante y luego conociendo la frecuencia del gen en la población, estimar la tasa de mutación utilizando la fórmula:

$$\mu = \frac{1}{2} ms \quad (3)$$

donde m es la frecuencia fenotípica de individuos portadores de un gen dominante y s y μ se definen como en (1) y (2). Esta estrategia adolece de varias fallas. Por ejemplo dentro de m pueden estar considerados o no, individuos con mutaciones somáticas, fenocopias, individuos con alteraciones que son el resultado de mutaciones en varios loci y finalmente casos con penetración incompleta. Es preferible utilizar por lo tanto una estrategia directa que consiste en estudiar todos los individuos que presentan una determinada anomalía genética dominante en una población extensa y luego averiguar si los progenitores de los individuos afectados presentan o no la enfermedad; en caso negativo se puede concluir que el individuo afectado es portador de una mutación. Esta estrategia desafortunadamente también adolece de limitaciones. Las enfermedades genéticas que el investigador considera en su análisis probablemente han llamado su atención por presentar frecuencias altas de mutaciones. Cavalli-Sforza y Bodmer (1971)⁷ han calculado que mediante ésta última estrategia se incurre en un error bastante alto (se sobreestimarían las tasas de mutaciones en un mil por ciento). Los autores citados concluyen que 2×10^{-6} podría ser una tasa de mutación razonable para el hombre.

LAS DISCROMATOPSIAS CONGENITAS Y LA RELAJACION DE LA SELECCION NATURAL

Si aceptamos que las frecuencias génicas de visión anómala de colores aumentaron de 0.01 a 0.06 (ver introducción) debido a mutaciones recurrentes y relajación de la selección natural en un lapso de aproximadamente 10 a 15 mil años (período en que probablemente se produjo en el hombre la transición de un tipo de economía basado en la caza y recolección de alimentos, a la pequeña agricultura) y utilizamos la fórmula dada en Cavalli-Sforza y Bodmer (1971)⁷.

$$\mu = \frac{q_n - q_0}{n} \quad (4)$$

en que q_0 y q_n son respectivamente las frecuencias génicas en las generaciones 0 y n , y n es el número de generaciones, obtenemos tasas de mutaciones de 8.3×10^{-5} (si consideramos que una generación dura 25 años) y de 1×10^{-4} (si consideramos que una generación dura 30 años). Estas tasas de mutación aparecen algo abultadas si las comparamos con la cifra de 2×10^{-5} dada con anterioridad. Cabe, sin embargo, hacer notar que los genes responsables de las discromatopsias congénitas son probablemente 2 o más (Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971)⁷ y por lo tanto las tasas de mutaciones obtenidas podrían encontrarse incrementadas por esta razón. Concluimos que para dar respuesta definitiva a este problema, se necesitaría conocer exactamente el número de loci genéticos implicados en la visión anómala de

colores. Si este número fuese relativamente alto, el aumento de frecuencias de las discromatopsias congénitas podría explicarse por relajación de la selección natural.

ENFERMEDADES GENÉTICAS Y RELAJACION DE LA SELECCION NATURAL

Suponiendo que las tasas de mutación en el hombre son efectivamente del orden de 2×10^{-6} , que la población se encuentre en equilibrio de Hardy-Weinberg y que los coeficientes de selección son iguales a 0, se puede calcular utilizando la fórmula (4), que el número de generaciones (una generación 25 años) para aumentar la frecuencia de un gen q de 0.01 a 0.02 es de 5.050 generaciones, vale decir 126.250 años.

Este cálculo parecería indicar que la relajación de la selección natural difícilmente podría llegar a constituir un problema médico serio en el futuro. No debemos olvidar, sin embargo, que este cálculo ha sido realizado para una enfermedad genética solamente. Si estamos dispuestos a hacer algunas suposiciones sobre la homogeneidad en las tasas de mutación, la independencia de aparición de las enfermedades genéticas, el número de enfermedades genéticas conocidas y, por último, la homogeneidad a nivel interpoblacional y la magnitud de las frecuencias de las mismas, podemos derivar la probabilidad aproximada que un individuo esté afectado en el momento de nacer por alguna de ellas. Las frecuencias génicas de enfermedades dominantes y recesivas ligadas al sexo oscilan alrededor de 0.00001, mientras que las frecuencias génicas de enfermedades recesivas son aproximadamente de 0.01. Estas últimas son mayores, debido a que la selección actúa en contra de los individuos homocigotos solamente. Estos constituyen una proporción q^2 del total $p^2 + 2pq + q^2$ de genotipos. En el caso de las enfermedades dominantes, la selección actúa en contra de homocigotos y heterocigotos, que representan una proporción mayor, $2pq + q^2$, del total. Se desprende de lo señalado que los genes dominantes son eliminados con mayor rapidez de una población y por lo tanto las frecuencias génicas no alcanzan niveles altos. Otro tanto ocurre con las enfermedades recesivas ligadas al sexo. En este caso los genes se manifiestan en los varones y en las mujeres homocigotas, implicando este hecho que una proporción $q + q^2$ del total de genotipos estarán expuestos a la selección.

En el catálogo de McKusick (1971)⁵ figuran 943 características genéticas dominantes, 783 recesivas y 150 ligadas al sexo, de las cuales, la mayoría son recesivas. Estas características son patológicas en su mayor parte. Podemos, por lo tanto, utilizar estas cifras como un estimador preliminar del número de enfermedades genéticas conocidas, la probabilidad que tiene un individuo de nacer con una enfermedad dominante es igual a:

$$1 - [(1 - 2pq + q^2)^{943}] \quad (5)$$

vale decir 0.0187. Realizando cálculos similares para enfermedades recesivas y ligadas al sexo y utilizando las fórmulas,

$$1 - [(1 - q^2)^{783}] \quad (6)$$

y

$$1 - [(1 - q + q^2)^{150}] \quad (7)$$

respectivamente, obtenemos probabilidades de 0.0753 y 0.0015. En la Tabla 1, se puede apreciar cómo estas probabilidades se incrementan en relación con el número de generaciones que transcurren, existiendo relajación total de la selección para todas las enfermedades genéticas conocidas. Es muy posible que las probabilidades presentadas sobrestimen las probabilidades reales (y deban considerarse por este motivo como extremas), debido a dos razones fundamentales. Las frecuencias génicas utilizadas en el cálculo son exageradamente altas, especialmente las de enfermedades recesivas. Además, es poco probable que se descubra algún tratamiento para la totalidad de las enfermedades genéticas. Incluso en el supuesto que esto ocurriese, los tratamientos serían descubiertos en forma progresiva y no simultáneamente.

TABLA I

AUMENTO DE LAS PROBABILIDADES APROXIMADAS DE NACER CON ENFERMEDADES GENÉTICAS EN GENERACIONES SUCESIVAS, SUPONIENDO RELAJACION TOTAL DE LA SELECCION NATURAL EN LA GENERACION 0

Generaciones	Enfermedades dominantes Probabilidad	Enfermedades recesivas Probabilidad	Enfermedades ligadas al sexo Probabilidad
0	0.0187	0.0753	0.0015
1	0.0224	0.0754	0.0018
2	0.0260	0.0754	0.0021
3	0.0297	0.0754	0.0024
4	0.0334	0.0754	0.0027
5	0.0370	0.0755	0.0030

El análisis de la Tabla 1 demuestra que las probabilidades de ser portador de enfermedades dominantes y ligadas al cromosoma X se duplica en un lapso de 150 años, mientras que las probabilidades respectivas para enfermedades recesivas aumentan levemente. Sin embargo, a pesar de este aumento, las probabilidades siguen siendo en general bastante reducidas.

Se podría argumentar que las proyecciones presentadas han sido obtenidas para un lapso relativamente corto (en térmi-

nos evolutivos) y que las probabilidades aumentarían en forma dramática considerando períodos mayores (por ejemplo 100.000 años). Nos parece, sin embargo, poco conducente basarse en cálculos que incluyan lapsos tan exagerados. Basta con recordar los progresos que las ciencias biomédicas han experimentado solamente en los últimos 50 años y los cambios que estos progresos han provocado en las condiciones de vida del hombre. No podemos descartar la posibilidad de que en un futuro relativamente cercano se pueda cambiar la constitución genética de un individuo a nivel germinal a través de un conjunto de técnicas conocidas bajo el nombre de ingeniería genética (Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971)⁷.

CONCLUSIONES

Podemos terminar concluyendo que la relajación de la selección natural aumentará considerablemente la incidencia de enfermedades genéticas dominantes y ligadas al sexo en un lapso desde el punto de vista evolutivo, relativamente corto. Sin embargo, debido a las frecuencias bajas que estas enfermedades presentan en las poblaciones actuales, este incremento, no alcanzará cifras alarmantes. Nos abstenemos de realizar proyecciones que abarquen un período de más de 150 años, por considerar que las consecuencias desventajosas de la relajación de la selección natural podrían ser neutralizadas por el vertiginoso avance de las ciencias biomédicas, especialmente la genética molecular.

REFERENCIAS

1. IGLESIAS, R. y COVARRUBIAS, E. Frecuencias genéticas y fenotípicas de los defectos de la visión de los colores en Chile. *Rev. Méd. Chile* 90:866, 1962.
2. POST, R. H. Population differences in red and green color vision deficiency: a review, and a query on selection relaxation. *Eugen. Quart.* 9:131, 1962.
3. POST, R. H. Possible cases of relaxed selection in civilized populations, *Humangenetik* 13:253, 1971.
4. NEEL, J. V., and POST, R. H. Transitory positive selection for color blindness? *Eugen. Quart.* 10:33, 1963.
5. MC KUSICK, V. A. Mendelian inheritance in man. The Johns Hopkins Press. Baltimore and London, 1971.
6. HALDANE, J. B. S.—A Mathematical theory of natural and artificial selection. Part V. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 23:838, 1927.
7. CAVALLI-SFORZA, L. L. y BODMER, W. F. The genetics of human populations. W. H. Freeman and Company, San Francisco, 1971.
8. CRUZ-COKE, R. Color Blindness: an evolutionary approach. Thomas, Springfield, 1970.