Perspectiva evolucionaria de la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento

An evolutionary perspective on Alzheimer's disease an ageing

Wilhelm Uslar N.

Departamento de Neurología, División de Neurociencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia: Dr. Wilhelm Uslar N. (wfuslar@uc.cl)

Resumen

La medicina evolucionaria es una disciplina reciente, que ofrece nuevas herramientas para comprender los procesos biológicos y las enfermedades que los afectan. El envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer pueden analizarse a la luz de estos conocimientos, lo que ayuda a comprender mejor la razón de la existencia de esta enfermedad y sus características clínicas. Se han postulado variadas teorías que expliquen la ocurrencia de esta condición como fenómeno adaptativo, su aparición en la adultez tardía y posibles ventajas de los cambios estructurales cerebrales asociados en fomentar la supervivencia del individuo en el medio ambiente paleolítico.

Medicina y Evolución

La biología evolucionaria, el campo de la biología que estudia los procesos evolutivos que han generado la diversidad de vida en la Tierra, es un eje central de las ciencias de la vida hace ya muchos años, pero sólo desde la publicación de Williams y Nesse, "The Dawn of Darwinian Medicine" (Williams 1991), esta disciplina ha comenzado a adentrarse en las ciencias médicas, generando una nueva forma de ver la salud y la enfermedad la que se ha denominado "medicina evolucionaria". Aunque aún esté sub-representada en los currículos de educación médica, esta disciplina ofrece respuestas complementarias a la fisiología y embriología, sobre la estructura y funcionamiento de los mecanismos biológicos (Harri, 2004).

Se han planteado enfoques evolutivos de distintos grupos de enfermedades, sobre todo en la comprensión de las enfermedades infecciosas, accidentes, toxinas, enfermedades genéticas y causadas por el medio ambiente, tanto nutricionales como conductuales (Williams 1991).

Es esencial aclarar que, actualmente, el concepto original de Charles Darwin de "supervivencia del más fuerte" puede considerarse incompleto y está, en gran parte,

obsoleto. El motor del proceso evolutivo no implica una mejoría progresiva de los organismos, sino que la transmisión efectiva de los genes de un organismo a la generación siguiente. Para lograr esto no se necesitan organismos "óptimos", sino organismos adaptados al medio, capaces de resistir las diferentes presiones selectivas del ambiente, hasta el momento de la reproducción exitosa y la supervivencia de la prole. De esto surgen dos elementos importantes para el resto de la discusión. En primer lugar el concepto de "Aptitud Reproductiva", que es la capacidad de un rasgo de potenciar su paso a la siguiente generación, por lo que se espera que su frecuencia aumente en forma progresiva en el tiempo. En segundo lugar, el concepto de "Pleiotropismo Antagónico", según el cual un rasgo puede tener una alta aptitud darwiniana, siendo beneficioso en la primera etapa de la vida, pero pasada la edad reproductiva, puede producir efectos dañinos para el organismo. Como la etapa post reproductiva tiene poco peso para la trasferencia de genes a la generación siguiente, estos rasgos tienen una baja presión selectiva negativa (Williams 1957).

Todo lo expuesto es, indudablemente, muy importante a la hora de analizar las enfermedades relacionadas al envejecimiento, como por ejemplo la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Enfermedad de Alzheimer

La EA es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente de la especia humana y la demencia más frecuente, afectando hasta al 40% de los adultos mayores de 85 años. No es objetivo del presente texto analizar las bases moleculares de la EA, pero escuetamente, es una enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC), caracterizada por depósito de β-amiloide (Aβ), un polipéptido proveniente de la degradación de la Proteína Precursora del Amilode (*amyloid precursor protein, APP).* La APP es una proteína transmembrana de función incierta. Mediante la acción secuencial de las enzimas β- y γ-secretasa, que producen los fragmentos de Aβ de 40 y 42 aminoácidos (Aβ40 y Aβ42, respectivamente), que se depositan en el espacio interticial, formando las llamadas Placas Seniles (PS). Además, en la EA ocurre la formación de Ovillos Neurofibrillares (ON), acúmulos intracitoplasmáticos de proteína tau (tubulin associated unit), una proteína involucrada en la estructura del citoesqueleto, en su forma hiperfosforilada. Estas dos alteraciones, mediante mecanismos no del todo dilucidados, provocarían el daño cerebral característico de la EA (Wick 2003), resultando finalmente en destrucción neuronal y reducción del volumen cerebral.

El presente artículo busca analizar los fundamentos propuestos para, en forma general, el envejecimiento normal y, más específicamente, la enfermedad de Alzheimer, desde un punto de vista evolutivo.

Envejecimiento y adaptación

El envejecimiento es un proceso global, que compromete todas las células, tejidos, órganos y organismos (Wick 2003). Es un proceso complejo, que en los seres humanos sigue un patrón asincrónico para los distintos órganos y tejidos. Por ejemplo, un individuo puede presentar un deterioro de capacidades cognitivas e intelectuales, con un sistema cardiovascular completamente funcional. Los mecanismos de envejecimiento son una activa área de investigación, debido a la cada vez mayor longevidad de la especie.

Esto tiene un importante fundamento evolutivo. Tanto la longevidad de la especie, como la expectativa de vida individual, han ido aumentando progresivamente en los últimos miles de años. En el paleolítico, la expectativa de vida para el Homo *sapiens* era de aproximadamente 25-30 años, habiendo aumentado hasta cerca de los 90 años en algunas regiones del planeta.

Probablemente la explicación de esta mayor longevidad sea multifactorial. Se ha propuesto que durante la evolución de los primates, se ha seleccionado el programa reproductivo orientado a la longevidad y sobrevida de los individuos; en contraposición del programa orientado a optimizar la mayor frecuencia de reproducción con individuos de vidas más cortas (por ejemplo los roedores). Por esto durante la evolución de todo el género Homo y, en especial, de su especie *sapiens*, se ha seleccionado progresivamente la mayor longevidad de los individuos. Esto va de la mano con un mayor período de crianza (que abarca los primeros 10 años de vida aproximadamente en los humanos) y una mayor dependencia de las crías a su madre, que requiere que estas últimas se mantengan activas y capaces por un período prolongado de tiempo tras el parto. Todo esto favorece la selección de rasgos que permitan una mayor longevidad libre de deterioro cognitivo (Sapolsky 2000).

Se ha postulado incluso un efecto adaptativo de la presencia de las abuelas, tanto mediante la educación de sus hijas en la crianza, como con el aporte a la nutrición de las crías mediante funciones recolectoras (Hawke 1998).

Existen múltiples genes y mecanismos fisiológicos que se han relacionado con el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo. La mayor parte de estos genes explican sólo un pequeño porcentaje de los casos de demencia, la gran mayoría corresponde a casos esporádicos, sin una causa monogénica identificable. Esta gran mayoría probablemente está relacionada a herencia poligénica, fuertemente influenciada por el ambiente; su alta prevalencia en la población humana mundial hace sospechar la existencia de factores que hayan favorecido la presencia del deterioro cognitivo.

Evolución de la Enfermedad de Alzheimer

Globalmente, las presiones adaptativas podrían haber favorecido la selección de genes que favorecen la mayor longevidad de los individuos, permitiendo una mejor crianza de las crías. Aún así, es evidente la mayor prevalencia de patología asociada a la edad, en especial la gran prevalencia de deterioro cognitivo, siendo la Enfermedad de Alzheimer la etiología más frecuente.

Uno de los elementos centrales de la medicina evolutiva es la noción postulada por Williams y Nesse (William 1991), de que toda patología altamente prevalente en una población debe estar asociada a una ventaja adaptativa, que permita que la susceptibilidad genética se seleccione ante las presiones ambientales. Se plantearon cuatro criterios para determinar que una patología fuese adaptativa: que sea relativamente prevalente, con un componente genético heredable, con susceptibilidad variable en la población y que los beneficios de estos rasgos superen a los costos ambientales.

La EA probablemente cumple estos criterios. Las secuelas de la EA avanzada, que más preocupan en la práctica clínica, deben haber sido muy infrecuentes en el contexto paleolítico de cazadores-recolectores.

En primer lugar, es importante mencionar que la EA es exclusiva del Homo sapiens, pero se han identificado cambios similares a los de las PS y los ON en muchas especies de primates no humanos y otros mamíferos carnívoros (Finch 1999). No se ha identificado la aparición de un cuadro de deterioro similar a la EA en otros animales, pero los cambios anatómicos generalmente ocurren cercanos al fin de la edad reproductiva, mientras en los humanos las manifestaciones clínicas de la EA comienzan transcurridos varios años después de la menopausia en las mujeres. Como ya se planteó, existe evidencia de ventajas adaptativas de la supervivencia de las mujeres en la etapa postmenopáusica, en la supervivencia de sus nietos. En relación a esto, uno de los genes mejor identificados en el riesgo de desarrollar EA es la Apolipoproteína E (ApoE) (Charlesworth 1996). Existen en los humanos tres posibles alelos de esta lipoproteína, los ε2, ε3 y ε4. El alelo ε4 es el factor de riesgo más fuertemente relacionado con el desarrollo de EA; los homocigotos tienen 10 veces más riesgo de desarrollarla y los heterocigotos 4 veces. Los animales no humanos tienen sólo un alelo para este gen, estructuralmente relacionado al ε4 humano. Esto significa que los alelos ε2 y ε3, que confieren protección para la EA, aparecieron exclusivamente en la evolución del género Homo, apoyando las propuestas ventajas adaptativas de un mejor nivel cognitivo en la adultez tardía.

Pero, aún así, la EA es extremadamente prevalente en la población. Considerando que los principales motores de los cambios evolutivos son la exitosa reproducción y la supervivencia de las crías, es posible la existencia de rasgos que confieran una ventaja en la primera etapa de la vida, hasta lograr una exitosa reproducción y crianza, pero que determinen un riesgo de enfermedad en la adultez tardía, ya trascurrida la edad reproductiva. El daño en edades avanzadas no estaría sujeto a las mismas presiones selectivas, al no afectar la posibilidad de supervivencia de la descendencia. La existencia de estos rasgos que confieren ventajas en etapas tempranas, pero que condicionan un daño en la adultez postreproductiva se ha denominado pleiotropismo antagónico (Bufill 2006).

Este efecto pleiotrópico antagónico incluso ha sido retardado en la especie humana para aumentar las aptitudes de los individuos mayores en apoyo de los individuos más jóvenes. Considerando la mucho menor expectativa de vida del humano paleolítico, sólo podrían haberse seleccionado los rasgos determinados por las manifestaciones pre-clínicas o iniciales de la EA. Se ha postulado que la EA podría haber otorgado una ventaja adaptativa para resistir períodos de escasez nutricional, muy frecuentes en el contexto de los cazadores-recolectores (Reser 2009).

La corteza humana ha tenido un desarrollo desproporcionado en el género Homo y ha habido un gran aumento de volumen de la sustancia blanca, sobre todo en los lóbulos frontales. Esto va de la mano con las mayores capacidades de planificación y resolución de

problemas de la especie, pero tiene el costo de una mayor demanda energética. El cerebro humano recibe cerca del 20% del débito cardíaco y tiene una demanda metabólica enorme; la EA se asocia a una disminución del volumen y del metabolismo cerebral, disminuyendo la demanda de nutrientes del organismo (Trollor 2005). Pero la alteración metabólica de la EA no es homogénea en todo el cerebro; está claro que la mayor carga patológica se la llevan los hipocampos, la corteza cerebral y estructuras subcorticales definidas (núcleo basal de Meynert, cuerpo amigdalino, corteza entorrinal). La distribución del daño cortical tampoco es homogénea, si no que afecta principalmente a las cortezas de asociación frontales y parietotemporales.

Todas estas estructuras tienen en común que están involucradas en los circuitos de memoria y en el aprendizaje de nuevos conocimientos, pero es muy infrecuante que haya compromiso de circuitos relacionados con capacidades básicas como los sistemas motores y sensitivos o la memoria procedural. En el contexto paleolítico, el individuo adulto ya debería haber aprendido todas las destrezas necesarias para asegurar la sobrevivencia, permitiéndole un bagaje de habilidades que asegurarían su alimentación y protección, sin necesidad de exponerse a nuevas situaciones, que podrían causar errores y daño.

La menor demanda energética asociada a la atrofia cerebral selectiva de la EA ayudaría a disminuir los requerimientos nutricionales globales del individuo adulto, permitiendo que éste sobreviva a pesar de recursos escasos, además de significar una menor carga para su grupo social, el que puede centrar sus esfuerzos en cuidar a las crías. La EA avanzada produce un compromiso global de las capacidades que, evidentemente, impedirían a un individuo sobrevivir en condiciones paleolíticas, pero esto ocurre habitualmente a edades que sobrepasan enormemente la expectativa de vida de estos individuos, por lo que es posible presumir que sólo en tiempos modernos ha comenzado a ser evidente el deterioro asociado con la demencia avanzada. Probablemente en el período paleolítico, los individuos mayores alcanzarían a desarrollar sólo las etapas iniciales de la EA, con pérdidas selectivas de funciones inútiles en su situación, con beneficios claros para su supervivencia y la de su grupo.

Las condiciones de vida civilizada, presentes sólo durante los últimos 7000 años aproximadamente y, sobre todo, el aumento de las expectativas de vida en el último siglo, han permitido que esta estrategia adaptativa manifieste sus características más avanzadas, desconocidas para la naturaleza hasta estos momentos, en un período temporal muy pequeño desde el punto de vista evolutivo, de manera que las presiones selectivas no han tenido prácticamente ningún efecto sobre la carga que estas enfermedades le causan a la sociedad actual.

Referencias

Bufill E, Blesa R. [Alzheimer's disease and brain evolution: is Alzheimer's disease an example of antagonistic pleiotropy?]. Rev Neurol. 2006 Jan 1-15;42(1):25-33.

Charlesworth B. Evolution of senescence: Alzheimer's disease and evolution. Curr Biol. 1996 Jan 1;6(1):20-2.

Finch CE, Sapolsky RM. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. Neurobiol Aging. 1999 Jul-Aug;20(4):407-28.

Harris EE, Malyango AA. Evolutionary explanations in medical and health profession courses: are you answering your students' "why" questions? BMC Med Educ. 2005 May 10;5(1):16.

Hawkes K, O'Connell JF, Jones NG, Alvarez H, Charnov EL. Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Feb 3;95(3):1336-9.
Reser JE. Alzheimer's disease and natural cognitive aging may represent adaptive metabolism reduction programs. Behav Brain Funct. 2009 Feb 28;5:13.

Sapolsky RM, Finch CE. Alzheimer's disease and some speculations about the evolution of its modifiers. Ann N Y Acad Sci. 2000;924:99-103.

Trollor JN, Sachdev PS, Haindl W, Brodaty H, Wen W, Walker BM. Regional cerebral blood flow deficits in mild Alzheimer's disease using high resolution single photon emission computerized tomography. Psychiatry Clin Neurosci. 2005 Jun;59(3):280-90.

Wick G, Berger P, Jansen-Dürr P, Grubeck-Loebenstein B. A Darwinian-evolutionary concept of age-related diseases. Exp Gerontol. 2003 Jan-Feb;38(1-2):13-25.

Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. Q Rev Biol. 1991 Mar;66(1):1-22.

Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. Evolution. 1957:(11):398-411.