



El comunicado de prensa del Pasteur del mes pasado se refería al artículo científico que investigadores de ese instituto, asociados con la Universidad de París, el Hospital Necker y el Collège de France y con la Universidad Rockefeller y el Howard Hughes Medical Institute en Nueva York, habían publicado bajo el título de “Adaptación genética a patógenos y aumento del riesgo de desórdenes inflamatorios en Europa pos-neolítica” (Kerner *et al.*, 2023).

Este grupo de investigadores, liderados por Lluís Quintana-Murci, catedrático de Genómica y Evolución Humana en el Collège de France, adoptó un enfoque basado en la paleogenómica, una disciplina que estudia el ADN de restos fósiles y que ha dado lugar a importantes descubrimientos sobre la historia y la evolución del ser humano y sus enfermedades, como lo ilustró bien el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2022 otorgado al paleogenetista sueco Svante Pääbo (Gómez-Gutiérrez, 2022).

En el estudio dirigido por el Instituto Pasteur, publicado el 13 de enero en la revista *Cell Genomics*, los científicos analizaron la variabilidad de los genomas de más de 2.800 individuos que vivieron en Europa durante los últimos diez milenios, abarcando el Neolítico, la Edad de Bronce, la Edad de Hierro, la Edad Media y el presente. Al reconstituir la evolución de cientos de miles de mutaciones genéticas, los científicos constataron que la frecuencia de algunas aumentaba rápidamente, lo que indicaba que eran probablemente ventajosas. Estas mutaciones, que evolucionaron bajo selección natural positiva, se encontraron principalmente en genes que tienen funciones relacionadas con la respuesta inmune antimicrobiana. Sorprendentemente, la mayoría de estos eventos de selección positiva, que demuestran una adaptación genética al entorno patógeno, comenzaron a aparecer en el inicio de la Edad de Bronce, hace unos 4.500 años. Los científicos explican esta aceleración de la adaptación por el aumento de la población humana durante este periodo y por las fuertes presiones selectivas ejercidas por los patógenos en la Edad de Bronce, eventualmente relacionadas con enfermedades infecciosas graves como la peste.

Asimismo, los investigadores analizaron la situación contraria, es decir, las mutaciones cuya frecuencia disminuyó significativamente en los últimos diez milenios, mutaciones probablemente sometidas a una selección natural negativa que derivó en el aumento del riesgo de enfermedad. Muchas de estas mutaciones desfavorables también se localizaban en genes asociados con la respuesta inmune innata, pero con un efecto deletéreo, no protector, en términos de riesgo de enfermedades infecciosas.

El grupo de Quintana-Murci y sus colegas franceses y norteamericanos exploró la teoría de que la selección ejercida por los agentes patógenos en el pasado hubiera dado una ventaja a los alelos que confieren resistencia frente a las enfermedades infecciosas, pero que, a su vez, estos alelos hubieran aumentado el riesgo de sufrir trastornos autoinmunes o inflamatorios. Para comprobar este postulado, investigaron las mutaciones que aumentan la propensión a la tuberculosis, la hepatitis, el Sida o la Covid-19 y, en segundo lugar, a la artritis reumatoide, al lupus eritematoso sistémico o a la enfermedad inflamatoria intestinal. En la evolución de estas mutaciones a lo largo del tiempo observaron que aquellas asociadas a procesos inflamatorios o autoinmunes, como la enfermedad de Crohn, se hicieron más frecuentes en los últimos 10.000 años, mientras que disminuyó la frecuencia de las mutaciones asociadas al riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas. Quintana-Murci fue explícito: “Estos resultados sugieren que el riesgo de trastornos inflamatorios ha aumentado en los europeos desde el Neolítico debido a una selección positiva de mutaciones que mejoran la resistencia a las enfermedades infecciosas”.

Los resultados del estudio, que aprovecha el enorme potencial de la paleogenómica, muestran que la selección natural de los genes asociados a la inmunidad humana a lo largo de los últimos diez milenios en Europa, especialmente desde el inicio de la Edad de Bronce, ha contribuido a las disparidades actuales en cuanto al riesgo de enfermedades infecciosas y enfermedades inflamatorias en ese Continente.

✉ **Alberto Gómez Gutiérrez**

Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## Referencias

- Gómez-Gutiérrez, A.** (2022). Premio Nobel de fisiología o medicina en 2022: una revalidación de la evidencia molecular de los parentescos más recientes del *Homo sapiens* en el árbol de la vida. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 46(181), 863-865. [https://raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/premio\\_nobel\\_de\\_fisiologia\\_o\\_medicina\\_en\\_2022\\_una\\_revalidacion\\_d/3293](https://raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/premio_nobel_de_fisiologia_o_medicina_en_2022_una_revalidacion_d/3293)
- Haldane, J.B.S.** (1949). The rate of mutation of human genes. *Hereditas*, 35 (S1), 267-273. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1601-5223.1949.tb03339.x>
- Institut Pasteur.** (2023). “Using paleogenomics to elucidate 10,000 years of immune system evolution”. *Press Release*, 2023.01.13. <https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/using-paleogenomics-elucidate-10000-years-immune-system-evolution>
- Kerner, K., Neehus, A-L., Philippot, Q., Bohlen, J., Rinchai, D., Kerrouche, N., Puel, A., Zhang, S-Y., Boisson-Dupuis, S., Abel, L., Casanova, J-L., Patin, E., Laval, G., Quintana-Murci, L.** (2023). Genetic adaptation to pathogens and increased risk of inflammatory disorders in post-Neolithic Europe, *Cell Genomics* 3, 100248 (en imprenta), <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100248>