

GENS PER A LA MALALTIA: PATOLOGIA INDIVIDUAL, AVANTATGE COL·LECTIU

JAUME BERTRANPETIT* i ANTONIO MARÍN**

*Departament d'Antropologia. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.

**Departament de Genètica y Antropologia.

Facultat de Ciències. Universitat Autònoma de Madrid.

Individu i població en la malaltia

L'última fita de la medicina d'eliminar la malaltia sembla tan necessària com el desig, tan legítim, del malalt de curar-se. Amb tot i això, l'equiparació entre salut individual i salut de la població pot fer-se problemàtica i en alguns casos pot donar-se el fet paradoxal que l'eliminació total de les causes d'una malaltia tingui conseqüències negatives. En cap cas es tracta de justificar la persistència del sofriment de l'home emprant els arguments científics de la genètica. Es tracta, únicament, de posar en relleu que a vegades, i com a conseqüència dels propis mecanismes evolutius, els interessos dels individus i els de les poblacions poden no coincidir.

Revisarem, ara, alguns d'aquests casos des de les perspectives de l'epidemiologia i la genètica de poblacions, dues branques de la ciència obligades a compenetrar-se des de fa temps i que fa uns 30 anys donaren lloc a una nova disciplina, l'epidemiologia genètica, que es troba en ràpida expansió i que ha estat formalment definida per Morton (1982) com la ciència que tracta de l'etiologia, distribució i control de la malaltia en els grups familiars i de les causes hereditàries de la malaltia en les poblacions. En aquesta definició, el terme hereditari fa referència tant a l'herència biològica com a l'herència cultural, i el terme grup familiar inclou des dels bessons fins als grups ètnics.

La potent metodologia analítica de l'epidemiologia genètica la fa una disciplina única a l'hora d'entendre les malalties de difícil etiologia, i en darrer terme per a l'elaboració d'estratègies que permetin llur control.

El problema, tal com està plantejat, admet formulacions ben senzilles: cal que l'espècie humana vetlli pel seu patrimoni genètic? Els avenços moderns de la medicina tenen un efecte disgenèsic? És a dir, en permetre la vida o fins i tot la reproducció d'individus portadors de gens perjudicials –deleteris–, es deteriora el nostre patrimoni hereditari? Aquestes preguntes, sovint convertides en tòpiques afirmacions, no tenen una resposta senzilla. I les conclusions ens mostraran que tota resposta dogmàtica està mancada de sentit a curt o a llarg termini.

Gens per a la malaltia: per què no desapareixen?

La malaltia representa una pèrdua d'eficàcia biològica sempre que redueix la viabilitat o la fertilitat dels individus que la sofreixen. Aquests termes, clàssics en genètica de poblacions, signifiquen simplement que la freqüència d'un gen que té un efecte perjudicial disminueix en el transcurs de les generacions per acció de la selecció natural. Però potser cal alguna puntualització. La reducció de la viabilitat implica sempre la disminució de la freqüència dels gens que la provoquen, excepte si l'expressió d'aquest gens es produeix després d'acabar el període reproductor. Gran part dels gens letals o deleteris es manifesten a poca edat, però alguns no ho fan fins més tard, com el cas ben conegut de l'al·lel dominant que provoca la corea de Huntington. En aquest cas, havent completat la descendència, no pot haver-hi un efecte selectiu. Amb tot i això, en el transcurs de l'evolució humana, l'eficàcia d'aquests gens d'expressió tardana no pot, de cap manera, ésser considerada màxima ja que la duració de la vida més enllà del final del període reproductor ha estat un factor important per a la supervivència, no al nivell individual però sí al col·lectiu: és ben clara l'existència d'un avantatge selectiu de la duració de la vida més enllà del pas dels gens estrictament, sobretot en la nostra espècie on el fet cultural pot tenir implicacions biològiques directes.

En els models que proposem com exemple fem servir casos d'acció gènica en els quals és possible l'aplicació directa dels conceptes teòrics.

La fertilitat, el segon dels termes emprats, cal també discutir-lo. Potser el problema més conflictiu en aquest cas sigui el fet que en l'home el terme fertilitat –potencialitat per a deixar descendència– és ben diferent de la realització d'aquest potencial, és a dir, del nombre de fills que realment té –fecunditat–. El control de natalitat, allunyant la fecunditat de la fertilitat, pot portar-nos a falses conclusions en el potencial reproductor diferencial depenent dels gens. El problema, però, es redueix a la dificultat d'estratificar adequadament la mostra i emprar l'aparell estadístic correcte. Cal, en intentar detectar una pèrdua de fertilitat, que l'estratificació del grup de control sigui la mateixa que en el grup portador del tret genètic que intentem analitzar, i a vegades els factors implicats –biològics, socials, geogràfics– poden ésser molt complexos.

L'estudi de les freqüències dels gens a les poblacions es basa en la coneguda llei de Hardy-Weinberg que, en el model més senzill, s'aplica a una parella d'al·lels A i a autosòmics amb unes freqüències gèniques p i q. Si la població és infinita, els creuaments són a l'atzar –panmixi– i en absència de selecció, mutació i migració, les freqüències dels gens es mantenen constants en el transcurs de les generacions, així com les freqüències dels genotips, i ambdues freqüències es relacionen per les següents expressions:

genotips:	AA	Aa	aa
freqüència genotípica:	P	H	Q
	$P=p^2$	$H=2pq$	$Q=q^2$

Aquest equilibri s'aconsegueix amb una única generació de panmixi.

Vegem ara les variacions que poden haver-hi en aquestes freqüències en el cas que un dels dos al·lels causi un desavantatge als individus que el portin en doble dosi, els homozigots recessius. Suposem que l'al·lel a es presenta en una freqüència $q = 0,02$. En les condicions abans esmentades, en la població hi haurà una freqüèn-

cia $q^2 = 0,0004$ (0,4 per mil) d'homozigots recessius. Si en aquest cas apliquem unes mesures eugenèsiques totalment dràstiques, no permetent a cap individu que presenti el fenotip a que es reproduïxi, per a reduir el nombre d'individus afectats a la meitat (0,2 per mil), caldrien 21 generacions, és a dir entorn de 600 anys, temps que resulta extraordinàriament llarg.

Podem ara discutir l'efecte de mesures disgenèsiques, és a dir no permetent que la selecció actuï i que s'aconsegueixi que tots els individus, tot i portant gens deletaris, es reproduïxin. Les freqüències en què es troben alguns d'aquests gens deletaris en les poblacions són, a vegades, extraordinàriament altes i no poden ésser explicades per mutació recurrent, tenint en compte la forta pressió selectiva a què estan sotmesos. Ha d'haver-hi algun altre mecanisme i avui únicament pot explicar-se per la superioritat dels heterozigots –heterosi–, fenomen en el qual l'heterozigot té una eficàcia biològica superior que la d'ambdós homozigots. Si no existís aquesta superioritat i la pèrdua d'eficàcia de l'homozigot fos l'única força selectiva, en aplicar mesures terapèutiques que els permetés viure i reproduir-se com els altres, la freqüència del gen es mantindria en els valors que presentés en el moment d'emprendre les mesures, sempre, és clar, que no actuessin els altres factors modificadors de la llei de Hardy-Weinberg. És a dir, que les mesures terapèutiques no provocarien un augment de la freqüència del gen deletari, sinó el seu manteniment.

Què passaria en aplicar aquestes mesures en el cas proposat on el polimorfisme es manté per heterosi? En aquest cas si que es produiria un augment de la freqüència del gen, però hi ha dos fets que cal ressaltar i que posen en dubte la creença general sobre els efectes disgenèsics:

a) L'augment és extraordinàriament lent. Si suposem que les eficàcies biològiques (w) dels tres genotips són

$$w_{aa} = 0 \quad w_{Aa} = 1 \quad w_{AA} = 0,98$$

si ara suposem una eficàcia alta pels individus que haguessin estat letals, l'augment produït seria, com a màxim de 0,02p per generació, és a dir, passaria del 2 al 2,04 % en una generació i per arribar a una freqüència doble caldrien trenta generacions, o sia, gairebé 900 anys.

b) S'augmenta el nombre d'individus homozigots, als quals caldrà atendre, però l'augment més important és en el nombre d'heterozigots, que són els més ben adaptats. Suposem que s'ha doblat la freqüència del gen; amb això hem quadruplicat el nombre d'homozigots recessius, passant de 4 per cada 10000 afectats a 16. Això representa un augment per a Catalunya de 2000 a 8000 afectats i per a l'Estat Espanyol de 14000 a 56000. De fet hi ha més individus que necessiten mesures terapèutiques però que de cap manera poden considerar-se com a tarats ja que llurs condicions físiques són, per les esmentades mesures, totalment normals.

Hi ha però una contrapartida important. El nombre d'heterozigots, i per tant d'individus més ben adaptats, haurà variat a Catalunya de 196000 a 384000 i a Espanya de 1372000 a 2688000, que representen persones beneficiades pel canvi «disgenèsic». Poden, doncs, considerar-se com un llast social les despeses destinades a oferir una supervivència –i evidentment una qualitat de vida– normal als individus que altrament no viurien? Poblacionalment hi ha una compensació.

La preocupació, doncs, no s'ha de centrar en aquest aspecte, i altres fites en la recerca poden ésser més importants en el plantejament del futur del nostre patrimoni genètic: si els heterozigots són més eficaços, això implica una pèrdua relativa d'eficàcia per part de l'homozigot «normal», pèrdua que sol venir per susceptibilitat a malalties infeccioses, de les quals veurem alguns exemples. La salut de la comunitat

milloraria si es coneguessin i s'erradiquessin aquestes malalties a les quals gran part de la població és susceptible. El polimorfisme, llavors, seria neutre i el concepte de disgenèsia quedaria buit de sentit.

Gens deleteris i resistència a la infecció: protecció davant la malària

Els mecanismes de resistència a la malària són el prototipus dels estudis que relacionen els mecanismes moleculars d'un defecte genètic amb l'epidemiologia i el futur evolutiu. L'exemple paradigmàtic d'avantatge de l'heterozigot en l'espècie humana és, sens dubte, l'anèmia falciforme i el mecanisme de resistència a la malària.

L'anèmia falciforme, nom que prové de la morfologia en forma de falç que adopten els glòbuls vermells quan la tensió d'oxigen és baixa, es produeix perquè a l'interior d'aquests glòbuls vermells en lloc de l'hemoglobina normal de l'adult (Hb A) s'hi troba una variant anomenada Hb S en la qual, en la posició 6 de la cadena β , el glutàmic ha estat substituït per valina. Aquest canvi provoca una disminució dràstica de la solubilitat de l'Hb S, que a baixes tensions d'oxigen forma agregats aciculars (tacetoides), distorsiona la membrana cel·lular i motiva la típica morfologia falciforme. Quan es torna a una tensió normal d'oxigen, la cel·lula torna a l'aspecte primitiu, però algunes queden deteriorades irreversiblement, amb forma arrugada i es destrueixen ràpidament, originant l'anèmia.

Les cèl·lules falciformes augmenten la viscositat de la sang, impedeixen la circulació en els capil·lars més primers, potencien per hipòxia la deformació de més cèl·lules i produeixen crisis episòdiques amb dolors abdominals i muscular. Els símptomes trombòtics provoquen problemes renals, necrosi en els teixits menys vascularitzats i finalment la mort.

Aquesta malaltia servi per a encunyar el terme «malaltia molecular», que emfasitza com la simple substitució d'un aminoàcid entre els 146 de la cadena β de l'hemoglobina, i finalment la substitució d'una base en un triplet de l'ADN pot ésser responsable d'efectes dramàtics al nivell de l'organisme. Els individus heterozigots AS tenen només entre un 25 i un 40 % d'Hb S i la resta és Hb A i no presenten gairebé anomalies clíniques; llurs glòbuls vermells adquireixen l'aspecte falciforme únicament en condicions extremes de baixa tensió d'oxigen.

L'aspecte més interessant, tant des del punt de vista epidemiològic com des de la genètica de poblacions, és la peculiar distribució mundial de la malaltia i l'elevada freqüència en què es presenta aquest gen gairebé letal. La malaltia és localitzada en un ampli cinturó periequatorial des del Camerun i el Congo fins a Tanzània, assolint la freqüència d'heterozigots AS valors fins i tot del 40 % en algunes poblacions. Es troba també en freqüències més baixes a l'àrea mediterrània i a l'Índia, i es tracta sempre de gens importats quan es detecta en altres llocs.

L'estreta correlació geogràfica entre l'anèmia falciforme i les àrees endèmiques de malària portà en la dècada dels 40 a proposar un avantatge adaptatiu pels heterozigots AS, que presentarien una resistència a la infecció pel *Plasmodium falciparum*. En els anys següents una sèrie de treballs, elegantment dissenyats, d'estadística epidemiològica, confirmaren el valor de la hipòtesi. En els anys 80 s'ha aconseguit la contrastació definitiva en el laboratori, establint la base bioquímica de la resistència, que en últim terme rau en una sortida de potassi eritrocitari que fa morir el paràsit per debilitament o inanició.

L'acció selectiva de la malària actua per una viabilitat diferencial dels heterozigots AS, tot i que s'ha assenyalat que part de llur eficàcia biològica pot també donar-

se per fertilitat diferencial. Els homozigots SS tenen una eficàcia biològica $w_{SS} = 0,17$ davant $w_{AS} = 1$ i $w_{AA} = 0,83$. En aquestes condicions, la freqüència d'equilibri pel gen és $q = 0,19$, que correspon a una proporció aproximada d'heterizots del 32 %, que és el que s'ha trobat en algunes poblacions.

Aquests valors concorden amb la hipòtesi d'un polimorfisme equilibrat que s'hauria assolit amb una rapidesa relativa, essent suficients 40 generacions o uns mils anys. La malària és una malaltia molt antiga i probablement ha existit durant més de dos mil anys en els països mediterranis i se suposa que la seva difusió fou afavorida amb el desenvolupament de l'agricultura, l'establiment de concentracions humanes i la desforestació, que ajudaren a la difusió del paràsit i del vector.

Els avantatges dels heterozigots es manifesten únicament en els ambients en els quals la malària és una causa important de mortalitat infantil i el gen Hb S ja no serà interessant quan la malària sigui erradicada. Es tracta d'un fenomen clarament ecològic i el gen S serà «bo» o «dolent» segons l'ambient.

A més del ja esmentat, hi ha altres polimorfismes implicats en mecanismes de resistència a la malària, amb una base ben establerta. La β -talassèmia o anèmia mediterrània és una anèmia greu, gairebé sempre letal quan està en homozigosi, i és deguda a un dèficit en la síntesi de cadenes β de l'hemoglobina. En els heterozigots, el caràcter talassèmic no sol ésser patològic.

L'associació geogràfica entre β -talassèmia i malària és ben clara en els països mediterranis, i experimentalment s'ha demostrat que la més gran resistència dels heterozigots a la malària és per una gran sensibilitat de la membrana eritrocitària a l'oxidació. Com a resultat del metabolisme del plasmodi es generen grans quantitats d'agents oxidants –peròxid d'hidrogen– que desnaturalitzen els lípids, desorganitzen la membrana plasmàtica i permeten la sortida de potassi que impossibilita el desenvolupament normal del paràsit.

Un mecanisme protector del mateix tipus l'ofereix el polimorfisme que afecta l'enzim glucosa 6-fosfat deshidrogenasa– G6PD–. Aquest enzim genera el poder reductor per tal de mantenir el nivell de glutatió reduït (GSH) en l'eritròcit. Al mateix temps, el GSH manté l'equilibri d'oxidoreducció intracel·lular. La deficiència en G6PD és una anomalia lligada al sexe –el locus G6PD està en el cromosoma X– i es troba en poblacions tropicals i subtropicals en una distribució similar a la malària.

Els individus deficients en G6PD sintetitzen un enzim inestable que en cèl·lules com els eritròcits, en els quals no hi ha síntesi de nova proteïna, provoca un ràpid dèficit d'activitat i un baix nivell de GSH. En aquestes condicions, la membrana eritrocitària és extraordinàriament vulnerable a qualsevol agent oxidant, el qual facilitarà, per desorganització de la membrana, la sortida de potassi que mata el paràsit. Una malaltia típicament mediterrània, el favisme, ben conegut a Menorca, caracteritzada per crisis hemolítiques després de menjar llavors de *Vicia faba*, està associada amb aquesta deficiència. El fet de menjar faves o prendre medicaments antipalúdics com la primaquina són estímuls oxidants que afavoreixen la curació de la malària, i el consum d'aquest llegum ha d'haver tingut un paper important des del Neolític com a protector antipalúdic.

Fums, sobrealimentació i gens: complicació dels models

a) El polimorfisme Pi

Entre els polimorfismes de les proteïnes plasmàtiques pocs han estat més atractius i més estudiats recentment que el sistema Pi (inhibidor de la proteasa) de l' α_1 -

antitripsina humana (α_1 AT) (Fagerhol i Cox, 1981). Una de les raons fonamentals d'aquest interès es basa en la forta associació d'alguns al·lels amb malalties.

L'estudi de les proteases i llurs inhibidors té interès no únicament pels bioquímics, sinó també pels clínics, ja que aquestes substàncies tenen un important paper en el manteniment de l'homeòstasi en el cos: el balanç entre hemorràgia i trombosi es manté per una activació adequada de la proteasa, la qual és compensada pels inhibidors.

D'entre més de 30 al·lels descrits per aquest gen, alguns es troben en forma polimòrfica en les poblacions, i entre ells ens fixarem en l'al·lel Pi^Z , la variant catòdica de més mobilitat. Es tracta d'un al·lel deficient, amb una concentració d' α_1 AT entre el 10 i el 15 % de la que presenten els individus de tipus M (homozigots per Pi^M). Aquesta reduïda concentració sèrica és deguda a la síntesi d'una proteïna deteriorada, que s'acumula, en forma d'inclusions, en el reticle endoplasmàtic rugós dels hepatòcits.

Les freqüències de l'al·lel Pi^Z en les diferents poblacions, si bé són baixes, són gairebé sempre superiors a 0,01 i entra per tant dins del concepte de polimorfisme, amb el valor més alt descrit de 0,035 per als maoris de Nova Zelanda. Tot i això redueix fortament l'eficàcia biològica dels homozigots, ja que les proteases no estan inhibides i es produeixen diferents destruccions de teixits. Les proteases neutres dels leucòcits i macròfags són les dianes més importants de l' α_1 AT.

La primera i més important associació entre al·lels de l' α_1 AT i processos patològics fou la trobada entre l'al·lel Pi^Z i la malaltia pulmonar oclusiva crònica (MPOC). L'enfisema es produeix de tipus panacinar difós, comença per la base del pulmó i progressa cap al vèrtex, amb una pèrdua d'elasticitat bronquial. Tot i que el risc relatiu no ha estat establert, valors trobats a Suècia poden ésser d'interès: el 39 % de pacients menors de 40 anys i el 85 % de més grans que eren Pi^Z (homozigots) desenvoluparen MPOC. El risc dels heterozigots ha estat controvertit, i és un fet de gran interès, ja que la freqüència és elevada (entre el 3 i el 5 % de la població). Com a conclusió general es pot dir que el risc és d'unes tres vegades el dels individus sense l'al·lel Pi^Z . La funció pulmonar resta afectada en els Pi^MZ , amb una disminució de l'elasticitat pulmonar amb l'edat, que s'accelera espectacularment pels efectes del fum, i s'observa especialment en fumadors. El risc, doncs, està fortament augmentat per l'habitud de fumar: en els individus Pi^Z el fet de fumar redueix un mínim de 10 anys la duració de la vida. Aquesta influència de factors externs és un nou punt important de reflexió en la consideració poblacional de la malaltia.

La deficiència d' α_1 AT està també fortament associada a malalties hepàtiques de la infantesa, normalment en forma de síndrome d'hepatitis neonatal, amb icterícia prolongada, impossibilitat de desenvolupar-se, hepatomegàlia i a vegades esplenomegàlia. Entorn del 30 % dels infants amb la síndrome d'hepatitis neonatal són Pi^Z . En estudis de seguiment d'infants nascuts, aproximadament el 17 % dels Pi^Z desenvoluparen anomalies hepàtiques reconegudes clínicament. A més, en els no afectats, el risc de desenvolupar cirrosi i fibrosi del fetge en l'adult està augmentat en els Pi^Z i segurament també en les Pi^MZ .

S'ha comprovat, també, un augment en la freqüència de carcinoma hepatocel·lular per als individus Pi^Z i MZ , que es desenvolupa sense una cirrosi preexistent. Tenen també un alt risc pel carcinoma de cèl·lules escamoses, paraproteïnèmies (mieloma i limfoma), proteïnúria, artritis reumàtica, desordres de tipus autoimmune i molts altres.

El risc, doncs, dels individus Pi^Z és extraordinari, i s'eleva considerablement en

els Pi MZ. Per què persisteix aquest gen en les poblacions? De fet, no pot explicar-se per un equilibri entre mutació recurrent i eliminació per selecció contra els individus Pi Z i MZ, aquests darrers molt freqüents. L'al·lel Pi^Z, a més dels desavantatges ha de provocar també avantatges detectables a nivell poblacional. No pot ésser considerat com un al·lel deleteri i prou.

La presència amb altes freqüències suggereix un avantatge selectiu per als heterozigots o per als homozigots supervivents. I tot fa pensar que un increment en la fertilitat podria estar en la base del manteniment. Les proteases són importants en la fecundació: l'acrosina, proteasa capaç de dissoldre la zona pel·lúcida de l'òvul, és essencial per la penetració de l'espermatozou. L' α_1 AT és un inhibidor de l'acrosina i redueix la capacitat de fecundació dels espermatozous. Així, nivells reduïts d' α_1 AT en les dones homozigotes o heterozigotes poden incrementar llur eficàcia reproductora.

Semba que existeix també una transmissió preferencial de l'al·lel Pi^Z en els heterozigots MZ, tot i que les dades no són concloents. Alguns estudis han mostrat que els pares MZ i llur esposes M han produït una descendència MZ més alta de l'esperada teòricament. Aquest fet té un interès addicional ja que suggereix que l' α_1 AT podria estar activa en l'espermatozou.

b) La diabetis mellitus

Es tracta d'una malaltia d'expressió molt variable, però amb una base familiar ben documentada per a la qual s'han proposat models d'herència molt diferents, des d'herència autosòmica recessiva en un gen únic amb penetració incompleta, fins a herència multifactorial. A més, però, la manifestació diabètica és molt sensible a l'ambient: durant molt de temps se l'ha considerada una malaltia de rics, degut a l'elevat consum calòric, i les dades actuals de mortalitat mostren encara una associació positiva amb els estàndards econòmics superiors.

Abans del desenvolupament de la teràpia antidiabètica aquesta malaltia era letal, i escurçava suficientment el període reproductor com per ésser considerada un agent selectiu fort. Un altre cop se'ns plantegen els interrogants de com ha pogut persistir amb una freqüència tan elevada durant tant de temps amb una selecció en contra tan forta. I encara que es tracti d'un fenomen més recent, quins canvis ambientals són responsables d'aquest increment i quines conseqüències pot tenir l'aplicació d'una teràpia.

L'explicació versemblant és, altra vegada, que el genotip de propensió a la diabetis pot tenir algun avantatge selectiu o l'havia tingut en un passat llunyà. En aquest cas es tractaria d'un avantatge dels homozigots recessius si es tracta d'una herència autosòmica recessiva, o de genotips amb predomini d'al·lels per a la diabetis si és herència poligènica, i es pot suposar que els heterozigots podrien retenir en part els efectes dels gens.

Entre la simptomatologia dels individus predisposats a la diabetis alguns trets es poden observar des del naixement: sobrepès en néixer i precocitat general en el desenvolupament, amb menarquia a baixa edat. Tot i que les dades són controvertides, s'ha descrit una fertilitat superior en els individus diabètics. Per tot això, en termes col·loquials sol dir-se que el genotip diabètic pot resultar «interessant» en els primers anys de vida, en el sentit d'una gran eficiència en la utilització dels aliments.

Les particularitats metabòliques esmentades pels individus que patiran diabetis ens porta a contemplar aquesta malaltia en estadis anteriors de l'evolució humana

com un mecanisme d'estalvi energètic quan la ingesta d'aliments era irregular. La penetració del genotip diabètic seria menor en els períodes d'escassetat d'aliments i fins i tot es podria assumir que el genotip diabètic podria estar més ben adaptat a una economia caçadora-recol·lectora que a una economia d'abundància.

Els pobles pre-agrícoles, d'aquesta manera, degueren patir la diabetis amb molta menys freqüència, al mateix temps que afavorien la selecció de genotips pro-diabetis. Les economies posteriors, en canvi, amb una abundància relativa i continuada de dietes ensucrades degueren augmentar la pressió selectiva contra aquests genotips i *llur freqüència tendria a disminuir*. En aquest cas, la *teràpia antidiabètica* que eleva altre cop les freqüències genotípiques ha restaurat la tendència a l'increment gradual. El dilema ètic per la medicina que pot plantejar l'expansió de la diabetis potser no sigui tal si el futur demogràfic i econòmic ens poden portar a un descens en el nivell de vida, tornant a fluctuacions en la disponibilitat d'aliments.

Hem seleccionat alguns dels exemples més significatius de la persistència de gens deletoris en les poblacions, però el nombre d'aquest tipus de mecanismes descrits actualment abasta una gran quantitat d'anomalies com la mucoviscidosi, la luxació congènita de l'anca, i casos tan dramàtics com la fenilcetonúria, hemofília o corea de Huntington.

L'augment de gens deletoris, un cas de precaució numérica

Hem tractat un aspecte important que moltes vegades es malinterpreta: en absència de selecció negativa la freqüència de gens deletoris no augmenta. Tota mesura disgenèsica, si no existeix una superioritat de l'heterozigot, com a màxim pot arribar a mantenir la freqüència del gen, mai no l'augmenta. L'únic fenomen que podria fer-ho seria la mutació recurrent, però la freqüència és tan baixa que haurien de passar milers de generacions per a detectar-ho, i a més existeix la retromutació que en disminuiria la freqüència.

A més d'això, altres factors són importants a l'hora de valorar críticament possibles augments d'anomalies. En primer lloc, cal tenir molt present la distinció entre defectes congènits i innats. Un defecte de naixement pot no ésser degut a la constitució genètica de l'individu, sinó a raons externes relacionades amb l'embaràs o el part. Aquests casos –innats i no congènits– no han d'ésser inclosos dins el present discurs.

Tal com assenyala Stern (1979) hi ha altres artefactes en l'estimació de la incidència de malalties congènites. No té sentit, així, parlar de l'increment d'individus amb defectes en valor absolut sense tenir en compte l'augment en el nombre d'habitants. Potser, però, l'aspecte més important es troba en la detecció de les anomalies. Hi ha hagut una millora substancial en el diagnòstic i recollida d'informació que ha provocat que fossin falsos alguns casos d'augments descrits, com és el de l'epilèpsia a Suècia. A més, el canvi d'estructures socials i l'augment d'oportunitats en l'assistència sanitària ha fet que el nombre d'individus depenents dels serveis socials augmenti, fet no indicatiu d'un augment real. Un preu assistencial més elevat no és indicatiu d'un canvi en la incidència.

Els canvis demogràfics tenen també, en aquest cas, un interès especial, ja que l'augment de l'esperança de vida ha fet que en arribar molts individus a edats elevades, malalties congènites d'aparició tardana s'expressin més freqüentment, com pot ésser el cas de la diabetis o la corea de Huntington.

Totes aquestes consideracions, lluny d'aportar un coneixement a la realitat genètica de la malaltia, ens ajuden a ésser crítics i observar acuradament les xifres que puguin emmascarar les repercussions poblacionals de defectes genètics. No és un punt de reflexió; és, únicament, un punt de precaució.

Mesures disgenèsiques, des de quan?

El plantejament general respecte a la disgenèsia es preocupa de les conseqüències genètiques dels avenços moderns de la medicina i anuncia amb sentit catastrofista la degeneració genètica de la humanitat. Però podem preguntar-nos fins a quin punt és correcta la visió que centra en aquest progrés recent la problemàtica disgenèsica, sense donar cap valor a actituds culturals adoptades en temps antics.

La pregunta podria formular-se de manera contundent: fins a quin punt el descobriment dels antibiòtics ha tingut uns efectes disgenèsics superiors al descobriment del foc? o, quines foren les conseqüències genètiques de la revolució neolítica, amb els profunds canvis que es derivaren del pas d'una activitat caçadora-recol·lectora a una d'agrícola o ramadera? De fet tota resposta als desafiaments ambientals pot tenir efectes disgenèsics, i aquesta activitat modificadora de l'ambient per tal d'obtenir millors adaptacions és definidora, des del seu origen, de la nostra espècie.

No ens és possible conèixer els canvis genètics que implicaren el desenvolupament dels diferents modes de vida, però algunes dades poden ésser il·lustratives. En primer lloc els estudis paleo-antropològics, i en concret els paleo-patològics, ens mostren que la supervivència d'individus incapacitats –per traumatisme o malaltia– gràcies a l'ajuda dels seus companys és un fet de gran antiguitat, amb exemples patents i dramàtics com és el cas del jaciment de Shanidar, a l'Iran o l'assentament de Columnata al Nord d'Àfrica.

L'altre enfocament de l'estudi –desenvolupat fonamentalment per Post– tracta d'examinar molts caràcters que es presenten en diferent freqüència en societats amb desenvolupaments culturals diferents. Si comparem societats caçadores-recol·lectores amb d'altres d'industrials, trobem un augment de caràcters anormals en les societats més desenvolupades. L'exemple que resulta més atractiu és la diferent incidència dels defectes de la visió dels colors, pràcticament absents en les societats caçadores-recol·lectores i amb una incidència superior al 7 % en els homes de societats desenvolupades. Altres exemples descrits han estat les deformitats en l'envà nasal o el gruix del conducte lacrimal.

En tot cas, si existeix una preocupació disgenèsica, cal tenir present que es tracta d'un fet intrínsec a la natura humana i que en un sentit estricte s'hauria de considerar disgenèsica tota resposta adaptativa que impliqués una pèrdua de variabilitat, sigui del tipus que sigui, i més enllà d'una consideració maniquea de gens «bons» o «dolents».

Els gens són mes llestos que els homes

No pretenem sota aquest títol recórrer a la sociobiologia per a reivindicar el paper preponderant del gen sobre l'individu. Pretenem, únicament, fer una reflexió de com alguns mecanismes bàsics de selecció segueixen i seguiran actuant en la nostra espècie més enllà de possibles mesures disgenèsiques.

L'actuació de la selecció per mortalitat o fertilitat diferencials són dos aspectes que no sempre poden mostrar-se totalment separats. Efectes letals dels gens poden manifestar-se en les primeres fases del desenvolupament –molts avortaments prematurs passen desapercebuts– o en les primeres fases de la infantesa, sense que, a efectes selectius, difereixin gaire entre ells, tot i que el primer cas es tracta com si fos infertilitat i el segon es considera com inviabilitat del nou nat.

L'anàlisi de la mortalitat fetal resulta moltes vegades inexacta i és difícil emprar-la per tal d'observar possibles efectes selectius. Per això ens servirem del concepte de mortalitat perinatal, que s'ofereix com un paràmetre més eficaç.

La mortalitat infantil (relació entre el nombre de morts menors d'un any i el de nascuts, expressat en tants per mil) ja des dels treballs clàssics de Bourgeois-Pichat es parteix en dos components: la mortalitat infantil endògena, que respon a causes intrínseques del nou nat, i l'exògena, basada en causes ambientals com infeccions, mala alimentació, etc... Els mètodes biomètrics són una eina excel·lent per a calcular aquests components, ja que l'anàlisi directa de les causes de defunció resulta, normalment, de poca precisió.

La mortalitat infantil endògena es concentra en el primer temps de vida i presenta una forta relació amb la mort en els últims estadis de gestació –mortinatalitat–, la qual es quantifica amb el nombre de nascuts morts respecte al total de nascuts. Les distincions entre nascut mort, mort en néixer i mort en els primers moments de vida solen ésser confoses, i més encara per diferències en els codis civils de diferents estats: a l'espanyol, per exemple, fins fa poc temps els morts en les primeres 24 hores de vida es consideraven amb els nascuts morts i morts en néixer, i no entraven en el càlcul de la mortalitat infantil tal com feien els altres estats europeus. Tot això es pot resoldre tractant el concepte de mortalitat perinatal que inclou la mortinatalitat –originada per causes endògenes en la majoria de casos– i la mortalitat infantil endògena.

En analitzar l'evolució en el temps de tot aquest conjunt de paràmetres en les poblacions occidentals, s'observa que la forta disminució de la mortalitat infantil en l'últim segle es basa en el descens del component exogen. La taxa de mortalitat perinatal disminuí lleugerament per les atencions hospitalàries al part, però posteriorment s'ha mantingut i en alguns països s'ha demostrat un increment recent. Aquesta mortalitat perinatal, tot i que no mesura d'una manera estricta un efecte selectiu sobre la constitució genètica dels individus, sí que és un índex suficientment precís per a permetre caracteritzar les variacions d'aquests efectes genètics en el temps o en l'espai.

De tot això podem deduir que els efectes selectius en contra de gens letals o deleteris són ben vigents, tot i que poden variar en llur forma d'actuar. La selecció en les poblacions humanes no pot, doncs, entendre's com un mecanisme que ha estat o pot estar anul·lat per mesures terapèutiques. Les seves possibilitats d'acció estan lluny de les nostres possibilitats de manipulació: la vida dels gens, en gran part, està lluny del nostre control i prevalen llurs ancestrals mecanismes de vigilància. Únicament varien lleugerament en la forma d'actuar.

Cloenda

Hem posat de relleu, o si més no hem intentat de fer-ho, que gairebé mai no està justificada la preocupació eugenèsica d'un increment en la freqüència de malalties

genètiques com a conseqüència de la relaxació de la selecció. Hi ha casos on és palesa la manca de significat, com en la resistència al paludisme: un homizogot és més sensible a la malària, l'altre a una malaltia genètica.

Hi ha moltes malalties genètiques que actualment tenen una possibilitat total de cura fenotípica. La fenilcetonúria o la galactosèmia poden corregir-se subministrant una dieta adequada en la infantesa, la diabetis i altres malalties endocrines admeten una teràpia de substitució, i finalment altres anomalies genètiques poden pal·liar-se per la cirurgia –tant a nivell funcional com plàstic–, l'ortopèdia o programes de rehabilitació més o menys complexos. En tot cas, cal insistir en el fet que els canvis que es podrien produir com a conseqüència de l'aplicació generalitzada d'aquestes mesures terapèutiques seran extraordinàriament lents, i sempre s'ha de tenir molt en compte la possibilitat d'una eficàcia biològica superior de l'heterozigot.

L'actitud més raonable és, doncs, la de preservar el més preciat dels béns de la nostra espècie, la variabilitat genètica, capaç d'assegurar la supervivència d'*Homo sapiens* enfront d'impredecibles canvis ambientals. Les nocions de bé i de mal són poc compatibles amb la complexitat del fet biològic, i múltiples fenòmens –interaccions gèniques, heterosi, interaccions entre genotip i ambient– poden fer impossible el fet d'afirmar si un gen és favorable o perjudicial. Resten condicions genètiques clarament desfavorables, i tota disminució de llur incidència serà sempre benvinguda; cal tenir ben present, en aquest cas, les mesures de què continua disposant la selecció més enllà de la nostra acció.

Podem acabar amb la reflexió de Jacquard que el fet de creure en els efectes disgenèsics de la medicina pot revelar una esperança en l'eugenèsia i, cosa pitjor, una tentació racista.

Bibliografia

- ASCHNER, B.M., POST, R.H. (1956-57). *Modern Therapy and Hereditary Diseases*. I Int. Cong. Hum. Genet. Copenhagen, 1956. Acta Genet 6: 363-369.
- CAVALLI-SFORZA, L.L., BODMER, W.F. *Genética de las poblaciones humanas*. Ediciones Omega. Barcelona, 1981.
- FAGERHOL, M.K., COX, D.W. *The Pi Polymorphism. Genetic, Biochemical and Clinical Aspects of Human α_1 -Antitrypsin*. *Advances in Human Genetics*, vol. 11. Harris and Hirschorn eds. pp. 1-62. Plenum Press. Nova York i Londres, 1981.
- JACQUARD, A. *Transition Démographique et Dévenir du Patrimoine Génétique*. Conférence Mondiale de la Population. Bucarest, 1974. Document de Base.
- JACQUARD, A. *Eloge de la différence. La génétique et les hommes*. Editions du Seuil. Paris, 1978.
- MORTON, N.E. *Outline of Genetic Epidemiology*. Karger. Basilea, 1982.
- NEEL, J.V. (1962). *Diabetes Mellitus: A «Thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «Progress»?* Am. J. Hum. Genet. 14: 353-362.
- STERN, C. *Genética Humana*. Editorial Alhambra. Madrid, 1979.
- VOGEL, F., MOTULSKY, A.G. *Human Genetics. Problems and Approaches*. Springer-Verlag. Berlin, 1982.