

## Epistasis y persistencia de la enfermedad

**Epistasis** es la interacción de dos o más genes en *locus* diferentes. **Locus** (plural *loci*) es el sitio que ocupa un gen en un determinado cromosoma. **Gen** es el material genético heredable, constituido por un segmento de DNA (secuencia de nucleótidos) que codifica para una proteína. **Alelo** es una de las formas alternativas de un gen. **Genotipo**, definido como el conjunto de genes de un organismo, es equivalente a genoma; convenientemente, también se define como la composición alélica en un *locus* específico. Los alelos en un determinado *locus* se presentan en pares, diferentes en el estado **heterocigoto** o portador, e iguales en el estado **homocigoto**, que puede ser normal o patológico. Se denomina **doblo heterocigoto** al genotipo en el cual ambos alelos son mutantes, pero diferentes. **Fenotipo** es la totalidad de las características observables morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y del comportamiento de un organismo. El fenotipo es el resultado de la interacción entre el genotipo y el ambiente.

La evolución biológica es entendida como el cambio en las frecuencias alélicas y genotípicas -y de sus fenotipos resultantes- que ocurre en los organismos a través de generaciones. La **selección natural** es el motor de la evolución; la variación alélica, genotípica y fenotípica es el combustible. La selección natural consiste en la eliminación de variaciones deletéreas, y la conservación de variaciones heredables que confieren **valor adaptativo**, el término más aproximado al español de *Darwinian fitness*, o sea, la capacidad para sobrevivir y producir descendencia. Las variaciones conservadas son entonces **adaptaciones**.

Es preciso enfatizar: lo que evoluciona es el pool de genes en una población; los individuos no evolucionan. Este enfoque poblacional es indispensable para entender la forma en que la evolución encaja en la medicina.

Las enfermedades mendelianas -o defectos de un solo gen- como los errores congénitos del metabolismo, se deben a mutaciones deletéreas que afectan una proteína, muchas veces una enzima específica, lo que resulta en el fenotipo alterado. Aun en estos casos de causa genética determinante, el ambiente es un factor precipitante de la patología, generalmente la dieta, como es el caso de la fenilalanina en la fenilcetonuria. Ha llamado la atención, sin embargo, que individuos con la misma mutación y un ambiente más o menos controlado, presentan diferente severidad en sus manifestaciones clínicas, lo que ha llevado a la búsqueda e identificación de genes modificadores de la expresión del gen original, o sea, genes que tienen un efecto epistático en el fenotipo.

Por otro lado, como una pretendida extensión de las enfermedades mendelianas, se ha postulado que enfermedades en principio poligénicas como la diabetes y la hipertensión arterial, están determinadas por el efecto aditivo de varios genes y su interacción con ciertos ambientes. Este esquema se ha visto frustrado, precisamente por no considerar un efecto epistático, no solo aditivo, entre los genes supuestamente involucrados. La evidencia de estos efectos epistáticos en enfermedades comunes del humano, es difícil de obtener. Sin duda, un enfoque evolutivo de la salud y la enfermedad es necesario para abordar el tema. Es aquí donde las hemoglobinopatías representan un valioso puente entre las enfermedades mendelianas y las enfermedades poligénicas. El estado de portador de la hemoglobina S (HbS) -explicado por un efecto de **ventaja del heterocigoto o selección balanceante**- así como el estado de portador de las  $\alpha$  y  $\beta$  talasemias, independientemente confieren protección contra la malaria, no obstante que en el estado homocigoto resultan por lo general en anemias severas. La persistencia de estos genotipos y fenotipos resultantes en las poblaciones respectivas, se explica porque el efecto protector contra la malaria supera el valor adaptativo promedio (la capacidad para reproducirse), que la disminución de ese valor en el estado homocigoto. La HbS es el resultado de una mutación que altera la estructura normal de la Hb, mientras que en las talasemias se presenta un déficit en la producción de las cadenas respectivas, de manera que el fenotipo alterado resulta del desbalance entre las cadena  $\alpha$  y  $\beta$ . Se ha observado que en poblaciones de alta prevalencia de  $\beta$  talasemia, aumenta de manera concomitante la prevalencia de  $\alpha$  talasemia, o sea, los niveles entre  $\beta$  y  $\alpha$  tienden a equipararse, con lo que se logra disminuir la severidad de la  $\beta$  talasemia homocigota a nivel del paciente, y aumentar el valor adaptativo a nivel poblacional. Este proceso de **epistasis positiva** explica la propagación de

una enfermedad, en este caso la  $\alpha$  talasemia, en una población que presenta otra enfermedad, la  $\beta$  talasemia, en el tanto que el doble heterocigoto conserve alguna protección contra la malaria. Nótese que el homocigoto para  $\alpha$  talasemia, generalmente resulta en enfermedad severa, con la consiguiente disminución del valor adaptativo en poblaciones con un genotipo normal para las cadenas  $\beta$ . Por otro lado, en algunas poblaciones coevolucionan los rasgos de la HbS y de las  $\alpha$  talasemias. En este número de la Revista, Cartín, Calderón y Acevedo presentan el primer caso estudiado en Costa Rica.<sup>1</sup> Aquí también la  $\alpha$  talasemia confiere un efecto protector mejorando los parámetros hematológicos y, aunque selectivamente, también disminuye la severidad del estado homocigoto, o sea, la anemia drepanocítica o de células falciformes. Sin embargo, a diferencia de la interacción entre las  $\alpha$  y las  $\beta$  talasemias, en la coevolución de la HbS y el rasgo  $\alpha$  talasémico se pierde el efecto protector contra la malaria. En este caso se presenta un efecto epistático positivo en cuanto a la mejoría hematológica y clínica, y un efecto de **epistasis negativa** a nivel poblacional, ya que se ha observado una disminución del rasgo de la HbS en presencia de la talasemia, que al no responder a la presión selectiva de la malaria, disminuye su propagación, e inclusive puede llegar a desaparecer como es el caso de poblaciones mediterráneas, en que puede decirse que el rasgo falciforme ha sido desplazado por el rasgo talasémico. Estas interacciones epistáticas son complejas a nivel clínico, celular, molecular y poblacional, aun

en modelos “simples” de trastornos monogénicos como las hemoglobinopatías. No obstante la mucho mayor complejidad impuesta por las enfermedades poligénicas, estas observaciones ayudan a entender por qué se mantienen rasgos genéticos y enfermedades en una población, ya que en algún momento llegaron a mitigar el efecto de otras.

Otros procesos genéticos como la pleiotropía y genes “polizón” contribuyen a mantener la presencia de enfermedades en determinadas poblaciones. Por otro lado, como señalan los autores del artículo con el ejemplo de la  $\alpha$  talasemia, el **flujo génico**, o sea, la inmigración de poblaciones foráneas, introduce alelos y genotipos que resultan en nuevas enfermedades en la población receptora. Estos procesos genéticos y otras fuerzas evolutivas como la mutación y deriva genética que, además de la selección natural contribuyen a cambiar las frecuencias alélicas, inclusive contrarrestando la función “purificante” de la selección natural, explican en parte por qué persiste la enfermedad, lo cual trataremos en una publicación posterior.

Carlos de Céspedes Montealegre  
Editor Acta Médica Costarricense

1. Cartín-Sánchez W, Calderón-Brenes M; Acevedo-Viales K. Herencia conjunta de  $\alpha^+$ -talasemia y portador de hemoglobina S. Acta Méd Costarric. 2019; 190-194