

09 DE SEPTIEMBRE DE 2005

El cerebro sigue evolucionando

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes que han analizado variaciones en la secuencia en dos genes que regulan el tamaño del cerebro de poblaciones humanas han encontrado evidencia de que el cerebro humano todavía está evolucionando.

Especulan que si la especie humana continúa sobreviviendo, el cerebro humano puede seguir evolucionando, mediante presiones de la selección natural. Sus datos sugieren que variantes importantes en estos genes se presentan aproximadamente al mismo tiempo que el origen de la cultura en las poblaciones humanas así como durante el advenimiento de la agricultura y de la lengua escrita.

"Deseamos saber qué tan amplia es la tendencia que estos dos genes representan. ¿Tuvimos realmente suerte y dimos con dos ejemplos raros de tales genes? O, son representantes de muchos otros genes que se encuentran a lo largo del genoma."

— Bruce T. Lahn

El equipo de investigación, que fue conducido por Bruce T. Lahn, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Chicago, publicó sus resultados en dos artículos en el número del 9 de septiembre de 2005, de la revista *Science*.

Sus análisis se centraron en la detección de cambios en la secuencia en dos genes - *Microcefalina* y "el gen asociado a la microcefalia de tipo huso anormal" (*ASPM*) - a través de distintas poblaciones humanas. En seres humanos, las mutaciones en cualquiera de estos genes pueden hacer que el gen pierda su función y cause microcefalia -síndrome clínico en el cual el cerebro llega a tener un tamaño mucho más pequeño del normal-.

En estudios anteriores con primates no humanos y con seres humanos, Lahn y sus colegas determinaron que *Microcefalina* y *ASPM* presentaban cambios significativos bajo la presión de la selección natural durante la creación de la especie humana. "Nuestros estudios anteriores mostraron que *Microcefalina*

presentaba evidencia de evolución acelerada a lo largo del linaje completo de primates que llevó a los seres humanos, durante entre los treinta y treinta y cinco millones de años que estudiamos”, dijo. “Sin embargo, parecía haber evolucionado un poco más lento después. Por el contrario, *ASPM* ha evolucionado más rápidamente en los últimos seis millones de evolución homínida, después de la divergencia de los seres humanos y chimpancés”.

Para identificar los cambios en la secuencia de *Microcefalina* y *ASPM* que ocurrieron en el linaje evolutivo que llevó a los seres humanos, Lahn y a sus colegas siguieron la siguiente metodología: determinaron las secuencias de ADN de los dos genes entre una gran cantidad de especies de primates y buscaron diferencias en las secuencias entre los seres humanos y los primates no humanos. Al realizar el análisis estadístico en estas diferencias en las secuencias, pudieron demostrar que las diferencias se debían a la selección natural que llevó a cambios significativos en la secuencia del linaje que llevó a los seres humanos. Estos cambios se acumularon probablemente porque confirieron una cierta ventaja competitiva.

La evidencia de que *Microcefalina* y *ASPM* evolucionaban bajo una selección natural fuerte en el linaje que llevó a los seres humanos hizo que Lahn y sus colegas consideraran la posibilidad de explorar si estos dos genes todavía están evolucionando por selección en las poblaciones humanas modernas. “En los estudios anteriores, observamos diferencias que ya se habían fijado en el genoma humano”, dijo. “La pregunta lógica siguiente fue si todavía existe el mismo proceso, dado que estos genes han estado bajo una presión selectiva tan fuerte que ha llevado a la acumulación de cambios ventajosos en el linaje humano. Si ése era el caso, pensamos que podríamos observar variantes dentro de la población humana cuya frecuencia estuviera aumentada debido a la selección positiva, pero que no se han completado todavía”.

Los investigadores primero secuenciaron los dos genes de una selección étnica diversa de aproximadamente 90 individuos. Los investigadores también secuenciaron genes en el chimpancé para determinar el estado “ancestral” de polimorfismos en los genes y para determinar el grado de divergencia entre el humano y el chimpancé.

En cada gen, los investigadores encontraron conjuntos distintivos de polimorfismos, que son diferencias de secuencias entre distintos individuos. Los bloques de polimorfismos ligados se llaman haplotipos, por lo que cada haplotipo es, esencialmente, una variante genética distinta del gen. Encontraron que podían dividir aún más a los haplotipos en variantes relacionadas llamadas haplogrupos. Su análisis indicó que para cada uno de los dos genes, un haplogrupo ocurre con una frecuencia mucho más alta de lo que se esperaba por azar, lo que indicó que la selección natural ha aumentado la frecuencia del haplogrupo. Se refirieron al haplogrupo de alta frecuencia como haplogrupo D.

Cuando los investigadores compararon grupos étnicos en la muestra del haplogrupo D de *ASPM*, encontraron que ocurre más frecuentemente en poblaciones europeas y relacionadas, entre los que se encuentran individuos

ibéricos, vascos, rusos, africanos del norte, del Medio Oriente y de Asia del Sur. Ese haplogrupo se encontró en una incidencia más baja en asiáticos del este, africanos subsaharianos e indios del nuevo mundo. Para *Microcefalina*, los investigadores encontraron que el haplogrupo D es más abundante en poblaciones fuera de África que en poblaciones del África subsahariana.

Para producir datos estadísticos más informativos sobre la frecuencia del haplotipo D entre los grupos de la población, los investigadores aplicaron sus métodos a una muestra más grande que consistía en una población de más de mil personas. Ese análisis también demostró la misma distribución de haplogrupos.

Su análisis estadístico indicó que el haplogrupo D *Microcefalina* apareció hace aproximadamente 37.000 años, y el haplogrupo D *ASPM* apareció hace aproximadamente 5.800 años -los dos aparecieron bastante después de la aparición de los seres humanos modernos hace aproximadamente 200.000 años-. “En el caso de *Microcefalina*, el origen de la nueva variante coincide con la aparición de seres humanos culturalmente modernos”, dijo Lahn. “Y la nueva variante de *ASPM* se originó en un momento que coincide con la diseminación de la agricultura, del establecimiento de ciudades y del primer registro de lengua escrita. ¿Así que una pregunta importante es si la coincidencia entre la evolución genética que vemos y la evolución cultural de los seres humanos es de tipo causal, o si existió sinergismo entre las dos?”

Lahn dijo que en este momento sólo se puede especular sobre el origen geográfico y las circunstancias que rodearon la diseminación de los haplogrupos. “Uno puede hacer conjeturas, pero nuestro estudio no revela cómo se presentaron estas variantes seleccionadas positivamente”, dijo. “Podieron haberse presentado en Europa o el Medio Oriente y diseminarse más rápidamente al este y al oeste debido a las migraciones humanas, en lugar de hacia el sur, a África, debido a barreras geográficas. O, podrían haberse presentado en África, y aumentar su frecuencia una vez que los humanos iniciales emigraron de África”.

Aunque las funciones de *Microcefalina* y de *ASPM* en la regulación del tamaño del cerebro sugieren que la presión selectiva en las nuevas variantes puede estar relacionada con la cognición, Lahn enfatizó que esta posibilidad sigue siendo especulativa. “Lo que podemos decir es que nuestros resultados proporcionan evidencia de que el cerebro humano, el órgano más importante que distingue a nuestra especie, es evolutivamente plástico”, dijo. El haber encontrado evidencia de selección en esos dos tipos de genes sirve de apoyo mutuo, precisó. “El encontrar este efecto en un gen podría ser anecdótico, pero el encontrarlo en dos genes marcaría una tendencia. Aquí tenemos dos genes microcefalias que presentan evidencia de selección en la historia evolutiva de la especie humana y que también presentan evidencia de la selección que está ocurriendo en los seres humanos”.

Lahn enfatizó que no sería correcto interpretar los resultados como que indican que un grupo étnico es más “evolucionado” que otro. Cualquier diferencia entre grupos sería mínima comparada con las diferencias grandes

en características tales como la inteligencia dentro de esos grupos, dijo. “Estamos hablando del impacto promedio de tales variantes”, dijo. “Todavía tenemos que tratar individualmente a cada individuo. Sólo porque se tiene un gen que hace más probable que uno sea más alto, no significa que se será alto, dado el efecto complejo del resto de los genes y del ambiente”. Lahn también dijo que es probable que exista una multiplicidad de otros genes que influyan en el tamaño y desarrollo del cerebro, y que investigación adicional podría revelar efectos mucho más complejos de la selección natural en tales genes.

Lahn especuló que los nuevos resultados sugieren que el cerebro humano continúa evolucionando bajo presión de selección natural. “Nuestros estudios indican que es probable que la tendencia que es la característica que define la evolución humana -el crecimiento del tamaño y de la complejidad del cerebro- que todavía esté ocurriendo. Si nuestra especie sobrevive otro millón de años más o menos, me imaginaría que el cerebro para entonces presentaría diferencias estructurales significativas en comparación con el cerebro humano de hoy”.

Lahn y sus colegas están intentando descubrir las características exactas que están bajo selección natural para *Microcefalina* y *ASPM*. También están realizando más estudios detallados de los dos genes en poblaciones humanas para entender mejor su historia evolutiva. Y están buscando otros genes relacionados con el cerebro que han cambiado bajo presión de selección natural. “Deseamos saber qué tan amplia es la tendencia que estos dos genes representan”, dijo Lahn. “¿Tuvimos realmente suerte y dimos con dos ejemplos raros de tales genes? O, son representantes de muchos otros genes que se encuentran a lo largo del genoma. Apostaría, sin embargo, que encontraremos evidencia de selección en muchos más genes”.

Lahn y sus colegas ahora están trabajando para entender cómo los cambios sutiles en las secuencias de estos dos genes pudieron alterar su función de forma tal que se diera lugar a la selección favorable. A pesar de que hay una cierta evidencia de estudios anteriores de que *Microcefalina* y *ASPM* codifican para proteínas que regulan la proliferación de las células del cerebro a partir de células nerviosas troncales e inmaduras, todavía no se ha determinado su función, dijo Lahn.