

Descubriendo los paradigmas de la evolución humana: la paleogenómica en investigación médica

Paloma del Consuelo Montoya-Zamora

Sin afiliación institucional.

ABSTRACT

Discovering the paradigms of human evolution: Paleogenomics in medical research

El estudio de la evolución humana en la época moderna fue galardonado en el año 2022, con el premio Nobel de Fisiología y Medicina otorgado al sueco-estonio Svante Pääbo (Figura 1), estableciendo con ello la base para explorar lo que nos hace únicos a los seres humanos, al crear una nueva disciplina: la paleogenómica. El mismo Pääbo, en uno de sus manuscritos, desvelaba el fascinante camino en la investigación de la misma y al mismo tiempo destacaba lo difícil o imposible de abordar su estudio de manera imparcial. Dos disciplinas claves fueron la antropología y la genética moderna (1).



Figura 1. Imagen de Svante Pääbo. Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2022

La investigación sobre el ADN antiguo (ADNa), material genético que puede extraerse de la gran mayoría de los restos biológicos de las últimas decenas de miles de años (huesos, folículo piloso, fragmentos de piel, escamas de pescado, dientes, sedimentos, por mencionar algunos), comenzó en 1984 con la extracción de fragmentos mitocondriales cortos del extinto *Equus quagga quagga* (cebra común). A esto le siguió un artículo en el que Svante Pääbo publica la primera secuencia

Historial del artículo

Recibido: 26 nov 2024

Aceptado: 04 feb 2025

Disponible online: 1 may 2025

Palabras clave

Paleogenómica, evolución humana, medicina

Keywords

Paleogenomics, human evolution, medicine

Copyright © 2025 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Paloma del Consuelo Montoya-Zamora, Victoria de Durango, Dgo. Méx.

Número celular: 6181279118.

ORCID: 0000-0001-9462-8592

E-mail: mzpc@msn.com

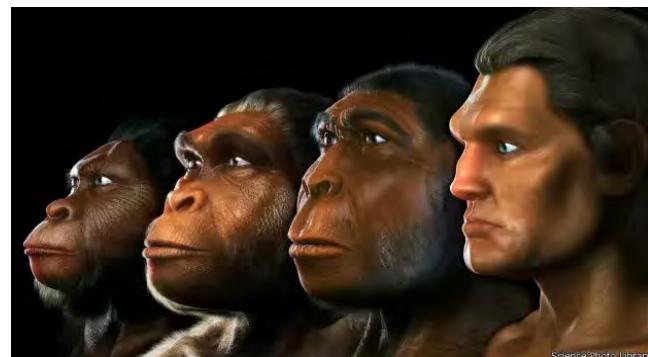
<https://revistabiomedica.mx>

del ADN humano antiguo, de 340 pb de longitud, aislada de una momia egipcia (2).

Los avances en los protocolos de preparación de ADN y las tecnologías de secuenciación, han permitido desentrañar los orígenes evolutivos y, aún más, han permitido comprender las migraciones, interacciones y las desapariciones de poblaciones humanas pasadas (2).

La antropología estudia las diversidades étnicas y todas las expresiones de variabilidad humana, incursionando en el conocimiento del proceso de hominización y en este sentido, analiza la coevolución del *Homo sapiens* (*H. sapiens*) con otras especies. Los neandertales, son los parientes evolutivos más cercanos de los humanos actuales, vivieron en grandes regiones de Europa y Asia occidental antes de desaparecer hace 30,000 años; de tal forma que las comparaciones del genoma humano moderno con los de éstos y los simios, permiten identificar características que distinguen a los humanos de otras formas de homínidos. Un desafío clave fue detectar señales de flujo genético, es decir, el desplazamiento de los genes entre neandertales y los ancestros humanos modernos, debido a que estos grupos comparten ancestros comunes en los últimos 500,000 años. No obstante, los estudios revelaron una serie de regiones genómicas que fueron afectadas por la selección positiva, la frecuencia de una variante genética en la población, favoreciendo la adaptabilidad de los individuos. Estas variantes están involucradas en el metabolismo, funciones inmunitarias, desarrollo cognitivo y esquelético (3).

Desde un punto de vista paleontológico, se puede abordar esencialmente el tamaño, forma y patrones de desarrollo craneofacial, pero la conectividad cerebral y el lenguaje son difíciles y se representan en un plano principalmente especulativo. En el desarrollo cognitivo del proceso de hominización, se identificó la regulación de la expresión génica en la neurogénesis y la conectividad cerebral; sin embargo, es importante enfatizar que las relaciones deterministas de estos eventos genéticos escapan en gran medida a nuestra comprensión (4) (Figura 2).



Science Photo Library

Figura 2. Evolución humana: tamaño, forma y patrones de desarrollo craneofacial

Hublin & Changeux, en su artículo *paleoantropología de la cognición: una visión general de la evolución del cerebro de los homínidos* detallan el análisis del patrón de organización cortical del lóbulo frontal y el cerebelo de cuatro géneros extintos de primates, a partir de eventos genéticos y fundamentos de la conectómica. Estos géneros extintos son: *Australopithecus* que vivió en el sur de África, *Homo* (*H.*) temprano del cual se han identificado varias especies en el registro fósil del Pleistoceno temprano de África, como *H. habilis*, *H. rudolfensis* y *H. erectus* temprano; los representantes del *H. erectus* *sensu lato*, cuyos registros datan de alrededor de 1.9 millones de años, igualmente presentes en el este y sur de África; y los del *H. erectus* en Indonesia (serie Ngandong), representados principalmente por un grupo que compartió un ancestro común hace 650,000 años e incluyen al *H. sapiens*, los neandertales y los denisovanos (4).

De forma especulativa, se intenta delinear la evolución del cerebro humano sobre redes heterogéneas neuronales de la evolución del lenguaje, distinguiendo “momentos” principales dentro de una ramificación altamente compleja de linajes. Los *Australopithecus* se caracterizan por tener un tamaño cerebral en promedio 30% mayor que el promedio medido entre los chimpancés comunes, con un patrón de organización cortical que sigue siendo primitivo y esencialmente simio. Se evidencia, por primera vez, un periodo prolongado de desarrollo cerebral en relación con

los chimpancés, anticipando el periodo posnatal de aprendizaje infantil exclusivo de los humanos. Durante los siguientes 2 millones de años, el tamaño del cerebro aumenta dramáticamente, en parte relacionado con los cambios en la forma del cuerpo. Este aumento incluye el agrandamiento diferencial y la reorganización del lóbulo frontal, especialmente la corteza prefrontal inferior y las áreas del lenguaje de Broca (responsable de controlar el movimiento del habla y los relacionados con los labios, la lengua, la laringe y la faringe). Junto con la corteza parietal posterior, el lóbulo temporal y en cierta medida, el lóbulo occipital, producen las bases del cerebro “preparado para el lenguaje” del último *H. erectus* y de las siguientes especies de *H.* que desarrollaron vida social (4).

En las formas recientes del *H. sapiens*, hay un pequeño aumento en el tamaño del cerebro, con una reorganización significativa que resulta en una forma más globular que afecta paralelamente a los lóbulos frontal y temporal, las áreas parietales y el cerebelo. Es plausible, por medio de conectómica, unir la columna vertebral con estas regiones del cerebro. Dado lo observado en el desarrollo posnatal del *H. sapiens*, la maduración cerebral del bebé se prolonga hasta 15 años y entre los 1.5 y 2.5 años, la arborización dendrítica de las células piramidales de la corteza prefrontal son un importante fundamento en el desarrollo del lenguaje de alto orden y funciones de aprendizaje superior (4).

Los eventos genéticos específicos de las especies analizadas evidencian que los alelos neandertales en los cromosomas 1 y 18 están asociados con trastornos endocrinos. Afirmando que estos modulan la expresión de dos genes cercanos, *UBR4* y *PHLPP1*. El primero codifica una ubiquitina ligasa que regula la neurogénesis en la neocorteza en desarrollo y, entre otras funciones, promueve la migración neuronal. *PHLPP1* codifica un regulador negativo de la vía de señalización del factor de crecimiento P13K Akt, que impulsa la mielinización. Este enfoque de “genes estructurales únicos” puede revelar la contribución de los genes codificadores de proteínas en el proceso de hominización. Sin embargo, esta contribución puede ser parte de una regulación más

amplia de patrones de genes bajo el control de un pequeño número de eventos reguladores genéticos (4).

Es importante subrayar la importancia de continuar explorando el enfoque neurobiológico - paleontológico en conjunto; sin embargo, apreciamos la trayectoria evolutiva seguida por el *H. sapiens* durante los últimos 300,000 años que contrasta marcadamente con la de otros homínidos del Pleistoceno. En nuestra especie, la mejora de las capacidades cognitivas no se debió en última instancia al aumento volumétrico observado, sino a la divergencia evolutiva representada por la adaptación (4).

Referente a la evolución del sistema inmunológico humano, durante los últimos diez milenios, el primer hallazgo de la presión selectiva ejercida por los microorganismos patógenos fue descrito en 1950 por el genetista John Burdon Sanderson Haldane, quien explica el mantenimiento de una mutación en el gen que codifica la hemoglobina, responsable de una grave anomalía de los glóbulos rojos comúnmente observada en África, la anemia falciforme, en la protección que confiere contra la malaria. Continuaron diversos estudios de genética de poblaciones que confirman la hipótesis de cientos de genes implicados en la inmunidad y sujetos a selección natural a lo largo de la historia de la humanidad (5).

Si bien los estudios realizados revelan un sesgo arqueológico, dado que las muestras fueron recogidas en territorio europeo, se compararon 2,376 genomas antiguos con 503 genomas modernos de individuos de origen europeo. Con ello fue posible estimar las “trayectorias de frecuencia”, es decir, los cambios en la frecuencia alélica de una variante genética a lo largo del tiempo dentro de una población; e identificar 1,233,013 sitios polimórficos en el genoma humano a lo largo de los períodos Neolítico (8,500 y 500 años), Edad de Bronce (5,000 y 2,500 años), Edad de Hierro (2,500 y 1,250 años), Edad Media (1,250 y 750 años) y la actualidad (5).

Fue a partir del periodo de la Edad de Bronce donde se observa un aumento de la carga de enfermedades infecciosas, al identificar 89 genes con

mutaciones que muestran evidencia de una fuerte selección positiva, sugiriendo que estas mutaciones confirieron una ventaja evolutiva a los individuos. Estos genes incluyen el de la lactasa, que permite a las poblaciones humanas digerir la leche incluso en la edad adulta o genes implicados en la pigmentación de la piel, el origen del color más claro entre los europeos. Sin embargo, resulta interesante destacar que este conjunto de 89 genes está enriquecido en genes implicados en la inmunidad innata, primera línea de defensa del huésped contra los microorganismos patógenos. Un ejemplo es el gen *OAS* (2'-5' oligoadenilato sintetasa), que actúa en la respuesta antiviral limitando la replicación del virus o incluso del “gen *ABO*”, que codifica una glicosil transferasa, cuyo producto da origen al sistema de los grupos sanguíneos A, B y O (5).

La selección natural también puede operar eliminando variantes genéticas que tienen un efecto nocivo sobre algunos agentes esenciales de la inmunidad. Este proceso de “selección negativa” puede ocurrir especialmente durante una epidemia, con la eliminación de mutaciones asociadas a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad infecciosa. Con ello fue posible la identificación de una variante del gen *TYK2* (tirosina quinasa 2) que, en estado homocigoto, aumenta diez veces el riesgo de desarrollar tuberculosis por el agente *Mycobacterium tuberculosis*. Otras tres de seis mutaciones sujetas a selección negativa se identificaron en los genes *LBP* (proteína de unión a lipopolisacáridos), *IL23R* (receptor de interleucina 23) y *TLR3* (receptor tipo Toll 3), que intervienen en tres principales vías de señalización del sistema inmunológico, asociados con la defensa del huésped contra patógenos (Tabla) (5).

La paleogenómica en neurobiología e inmunología, desvela información sobre el flujo de genes entre las especies humanas y abre nuevos caminos en la investigación en ciencias biomédicas. En el año 2022, la asamblea Nobel del Instituto Karolinska de

Suecia no se equivocó al galardonar a Svante Pääbo por el establecimiento de esta nueva disciplina, que sin duda hará tanto bien a toda la humanidad con la mejor comprensión de lo que nos hace únicos a los seres humanos. Referente a nuevos hallazgos, es posible plantear la asociación de las frecuencias polimórficas con el metaboloma, dada la alta prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas a nivel mundial.

Tabla. Genes estructurales únicos en el proceso de hominización

| Gen/Localización | Descripción |
|-----------------------------|--|
| <i>UBR4</i> /Cromosoma 1 | Ubiquitina ligasa 1 |
| <i>PHLPP1</i> /Cromosoma 18 | Dominio PH y proteína fosfatasa 1 con repetición rica en leucina |
| <i>OAS</i> /Cromosoma 12 | 2'-5' oligoadenilato sintetasa |
| <i>TYK2</i> /Cromosoma 19 | Tirosina quinasa 2 |
| <i>LBP</i> /Cromosoma 20 | Proteína de unión a lipopolisacárido |
| <i>IL23R</i> /Cromosoma 1 | Receptor de interleucina 23 |
| <i>TLR3</i> /Cromosoma 4 | Receptor tipo Toll 3 |

REFERENCIAS

1. Pääbo S. Human evolution. *Trends Cell Biol.* 1999 Dec;9(12):M13-6. PMID: 10611673.
2. Chen N, Nedoluzhko A. Ancient DNA: the past for the future. *BMC Genomics.* 2023 Jun 8;24(1):309. doi: 10.1186/s12864-023-09396-0.
3. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, et al., A draft sequence of the Neandertal genome. *Science.* 2010 May 7; 328(5979):710-722. doi: 10.1126/science.1188021.
4. Hublin JJ, Changeux JP. Paleoanthropology of cognition: an overview on Hominins brain evolution. *C R Biol.* 2022 Dec 8;345(2):57-75. doi: 10.5802/crbiol.92.
5. Kerner G, Quintana-Murci L. Paléogénomique et évolution du système immunitaire humain au cours des dix derniers millénaires [Paleogenomics and the evolution of the human immune system over the last ten millennia]. *Med Sci (Paris).* 2023 Jun-Jul;39(6-7):496-499. French. doi: 10.1051/medsci/2023070.