
CAPÍTULO 23. EVOLUCIÓN, DESARROLLO Y SALUD. UNA HISTORIA DE LIMITACIONES, DISYUNTIVAS Y COMPROMISOS.

NEPOMNASCHY, PABLO A¹, NÚÑEZ-DE LA MORA ALEJANDRA², NAZANIN MOHTADI³

¹Simon Fraser University. Canada. pablo_nepomnaschy@sfu.ca

²Universidad Veracruzana. México. alejandra.nunez@uclmail.net

³Simon Fraser University.nmohtadi@sfu.ca

"Cada uno es como Dios le hizo, y aún peor muchas veces."

Miguel de Cervantes Saavedra

1. INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de evolución, los seres humanos solemos solazarnos con sus resultados; tenemos un cerebro prodigioso, somos inteligentes, creativos y poseemos un lenguaje complejo. A diferencia de otros mamíferos, podemos caminar erguidos, tenemos poco pelo corporal y manos habilidosas gracias a sus pulgares oponibles. ¡No podemos quejarnos de nuestro cuerpo!

¿O sí?

Si bien nuestro cuerpo está formado por sistemas sofisticados y estructuras complejas, es innegable que estos distan mucho de funcionar a la perfección. Diabetes, disfunciones cardiovasculares, estrés, infecciones, alergias, dificultades reproductivas y una vejez achacosa son parte de una larga lista de padecimientos humanos. La pregunta obvia e inevitable es: ¿Por qué pese a millones de años de selección natural el cuerpo humano es tan vulnerable? He aquí una de las grandes preguntas dentro de las ciencias de la salud. En este capítulo vamos a explorar brevemente algunas de las propuestas que la Medicina Evolutiva ha ofrecido como respuesta a esa pregunta.

2. MEDICINA EVOLUTIVA

“En biología nada tiene sentido si no es a la luz de la evolución”
Theodosius Dobzhansky

La Medicina Evolutiva es una disciplina nueva que utiliza el paradigma darwiniano para estudiar los procesos asociados con la salud y enfermedad humanas. El origen formal de la disciplina fue la publicación, en 1991, de “The Dawn of Darwinian Medicine” (El amanecer de la Medicina Darwiniana) (Williams y Nesse 1991). En este icónico artículo, Randolph Nesse y George Williams propusieron incorporar los marcos teóricos de los campos de la evolución y la ecología al estudio de la ciencia de la salud. Tradicionalmente, las ciencias médicas se han enfocado en investigar las llamadas causas **próximas** de los problemas de salud a través de un enfoque mecanicista orientado a responder preguntas de la categoría ‘¿Cómo?’: ¿Cómo responde el cuerpo ante una fractura, el estrés psicológico o una infección?, seguidas de: ¿Cómo solucionamos el problema? La Medicina Evolutiva amplía dicho enfoque y genera preguntas relacionadas con las causas **últimas** de los fenómenos biológicos que son la base de la salud. ¿Por qué el cuerpo responde de la manera que lo hace ante una quebradura, el estrés psicológico o una infección? (Ver recuadro, **Causas próximas y últimas**). Así, la Medicina Evolutiva produce información complementaria a aquella generada desde el enfoque clínico tradicional, la cual puede utilizarse en el desarrollo de estrategias preventivas y tratamientos nuevos o el mejoramiento de los ya existentes (Chakravarthy y Booth 2004; Eaton et al. 1988).

A poco más de dos décadas de su formalización, y gracias en parte al apoyo obtenido desde la antropología, esta disciplina ha logrado posicionarse de manera prominente en el campo de la salud, con un incremento sostenido de trabajos publicados, la creación de una revista arbitrada (Eaton et al. 2002; Longo y Finch 2003; McKenney y Mosko 1994; Merlo et al. 2006; Nesse et al. 2010; Nesse y Stearns 2008; Trevathan et al. 1999; Trevathan et al. 2008; Wallace 2007; Wander et al. 2009), la ampliación de la planilla docente de numerosas universidades en varias partes del mundo y la incorporación de contenidos sobre ecología, evolución y antropología en las currículas académicas de sus programas de Medicina y Salud Pública.

3. TEORÍA DE LA HISTORIA DE VIDA Y SALUD...O FALTA DE ELLA.

*"En la cruzada hay peligros, pero ni aun esto me aterra:
yo ruedo sobre la tierraarrastrao por mi destino;
y si erramos el camino...no es el primero que lo erra.
Miguel Hernandez en "El Gaucho Martin Fierro"*

La Medicina Evolutiva propone que el origen de tanto nuestras fortalezas como de nuestras vulnerabilidades en términos de salud puede encontrarse en la evolución de la historia de vida humana, una historia de limitaciones, disyuntivas y compromisos constantes. De acuerdo con la **teoría de la historia de vida** todo organismo debe dividir los recursos de los que dispone en tres funciones biológicas vitales: crecimiento, mantenimiento y reproducción. Dado que los recursos son siempre limitados, lo invertido en una de estas funciones no puede ser invertido en las otras dos, por lo que cada decisión implica un compromiso. La proporción de recursos destinados a cada una de estas funciones varía en cada etapa de la vida de acuerdo al cronograma de desarrollo de cada especie, las necesidades de cada estadio, la disponibilidad de recursos en cada momento así como el sexo del individuo y los desafíos que este enfrente. La sumatoria de dichos desafíos afecta el desarrollo de cada sistema biológico y a su vez, se convierte en un factor determinante de la salud de un individuo a lo largo de su vida (Stearns 2012).

a. LIMITACIONES, DISYUNTIVAS Y COMPROMISOS DESDE EL ORIGEN

"El que va demasiado aprisa llega tan tarde como el que va muy despacio."

William Shakespeare en Romeo y Julieta

Los cronogramas de las historias de vida de la mayoría de las especies presentan cierta plasticidad, lo que permite a los organismos ajustar su velocidad y estrategia de desarrollo a la disponibilidad de recursos y a los desafíos que encuentren. La plasticidad de estos procesos es el resultado de fuerzas de selección natural, e incluye no sólo cambios en la velocidad de desarrollo sino también cambios morfológicos, fisiológicos y de conducta. Cuanto más plástico es un organismo mayor es su capacidad para adaptarse al ambiente y su probabilidad de sobrevivir desafíos. Esta plasticidad, sin embargo, tiene costos. Algunos de los cambios fenotípicos que permiten a un individuo sobrevivir a desafíos tempranos durante su desarrollo son irreversibles y pueden afectar su capacidad para responder a desafíos posteriores.

El estudio de estos compromisos y sus costos en términos de salud y mortalidad, es la base de un campo de investigación conocido como DOHaD, por su nombre en inglés: *Developmental Origins of Health and Disease* (Salud y enfermedad, sus orígenes durante el desarrollo). Este campo tiene sus orígenes en

los estudios epidemiológicos de David Barker quien observó que en Gran Bretaña la distribución geográfica de las tasas de mortalidad infantil coincidía con la distribución de mortalidad por problemas cardiovasculares años después (Barker 1990). Barker, descubrió que en las zonas industriales y agrícolas más pobres, ambas tasas eran las más altas. El análisis de registros prenatales reveló una relación directa entre bajo peso al nacer y elevado riesgo de cardiopatías en la vida adulta, apuntando a las condiciones durante el embarazo como principales mediadores de la relación. Asociaciones similares han sido documentadas repetidamente en diversas poblaciones (Barker 1990; Barker 1995; Barker et al. 1993; Lackland et al. 2000).

Para explicar estas observaciones, Hales y Barker (1992) desarrollaron la '**hipótesis del fenotipo frugal**' (en inglés, *thrifty phenotype hypothesis*), la cual propone que bajo condiciones energéticas limitadas en útero, se desarrolla un fenotipo más eficiente en el uso de los recursos energéticos durante la vida postnatal. El crecimiento fetal depende, entre otras cosas, de insulina y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1 por sus siglas en inglés). En condiciones energéticas limitadas, la secreción de estas hormonas disminuye al tiempo que la resistencia a la insulina aumenta, restringiendo el crecimiento intrauterino y provocando un bajo peso al nacer (Barker et al. 1993; Phillips 1996; Woods et al. 1996). Los desafíos energéticos en útero también afectan el desarrollo de un importante eje metabólico, el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) o del estrés. La activación del eje HPA afecta a su vez el desarrollo fetal y, en el caso de crisis severas (i.e. cuando la vida del feto está en riesgo), puede inducir el parto en forma prematura (antes de las 37 semanas de gestación) (Hobel 2004; Hobel et al. 1999; Mulder et al. 2002). Los individuos que sufren restricciones energéticas en útero son más proclives a desarrollar el síndrome metabólico (SM), un fenotipo que incluye un conjunto de condiciones como la intolerancia a la glucosa, dislipidemia (niveles anormales de colesterol y grasas en sangre), obesidad visceral e hipertensión. Los individuos con SM corren, a su vez, un riesgo mayor de desarrollar diabetes tipo 2 y problemas cardiovasculares.

Peter Gluckman y sus colegas ampliaron los conceptos de la hipótesis del fenotipo frugal y desarrollaron un modelo para explicar el fenómeno del SM. El modelo de '**respuesta adaptativa predictiva**', o PAR (por sus siglas en inglés: *Predictive Adaptive Response*) propone que los fetos utilizan información sobre la disponibilidad de recursos energéticos en útero para predecir las condiciones que prevalecerán en el medio ambiente extrauterino durante el desarrollo y vida adulta, y ajustar su fenotipo de manera acorde (Godfrey et al. 2007; Wells 2012) (ver Wells, 2012 para una revisión crítica de PAR). Chris Kuzawa (1998) sugiere que la evolución de un metabolismo energético plástico en humanos responde a los costos asociados con el desarrollo y mantenimiento del cerebro humano (hasta el 60% de la tasa metabólica en

reposo durante los primeros dos años de vida). Kuzawa propone que el alto porcentaje de grasa corporal al nacer (15% en humanos comparado con 3% en otras especies), permite amortiguar los costos de crecimiento, mantenimiento y funcionamiento del cerebro, particularmente durante periodos de inestabilidad energética como el de la ablactación (periodo de transición entre el amamantamiento exclusivo y la introducción de alimentos sólidos) (Kuzawa 1998; Kuzawa y Quinn 2009). Alrededor de los seis meses de edad, la energía contenida en la leche materna se torna insuficiente para cubrir los costos metabólicos del crecimiento lo que hace necesaria la incorporación de alimentos sólidos a la dieta del infante. Este es, de por sí, un periodo de gran inestabilidad energética pero está, además, frecuentemente acompañado de un incremento en enfermedades infecciosas relacionadas a los inóculos presentes en los alimentos sólidos y a los cambios conductuales del infante (gateo, llevarse cosas a la boca). Mantener el crecimiento del cerebro durante esta etapa crítica requiere de un seguro energético. La grasa corporal representa ese seguro. Durante una emergencia energética la grasa corporal es metabolizada resultando en glicerol, convertido luego en glucosa y cuerpos cetónicos. La glucosa es utilizada por el cerebro. El tejido muscular esquelético se vuelve resistente a la insulina y usa los cuerpos cetónicos en vez de la glucosa, lo que aumenta la disponibilidad del monosacárido para el cerebro. Este proceso prioriza el desarrollo y mantenimiento del cerebro durante crisis energéticas pero, en contrapartida, incrementa el riesgo de SM durante la adultez (Kuzawa 1998; Kuzawa y Quinn 2009).

En resumen, los individuos que se desarrollan en condiciones peri-natales (antes e inmediatamente después del nacimiento) de restricción energética presentan un fenotipo ultra-eficiente que incrementa la probabilidad de sobrevivir a corto plazo. Sin embargo, ese mismo fenotipo, al operar en condiciones de abundancia energética, como es típico en muchas poblaciones contemporáneas, incrementa el riesgo de desarrollar SM. Esta asociación pone en evidencia el compromiso entre los beneficios de una estrategia fisiológica que garantiza el desarrollo normal del cerebro durante el desarrollo y los costos en términos de salud durante la vida adulta, particularmente cuando la disponibilidad de recursos energéticos durante el desarrollo y la vida adulta difieren.

4. PROTEGERSE PUEDE SER INCÓMODO, COSTOSO Y PELIGROSO...NO HACERLO, LETAL

“Certeza de muerte, pequeña esperanza de éxito... ¿Qué estamos esperando?”
JRR Tolkien, personaje de Gimli el Bravo en El Señor de los Anillos

A diario nos enfrentamos a desafíos y amenazas. ¿Cómo sobrevivimos? Uno de los mecanismos de defensa de nuestro cuerpo es la respuesta fisiológica y comportamental conocida como estrés. Cuando usted, lector, se enfrente al examen final en el que su comprensión de este capítulo sea evaluada, es posible que su respiración y ritmo cardíaco se aceleren moderadamente y que los músculos de su cuello y hombros se contraigan levemente. No será una sensación placentera, pero es posible que usted en ese momento no lo note. Esto es porque su eje HPA hará que sus niveles de cortisol se incrementen y, en consecuencia, su cerebro reciba más oxígeno y glucosa lo que aumentará, en forma transitoria, su agudeza mental, ayudándole a enfocar su atención en el examen y responder correctamente. Esta respuesta biológica es muy similar a la que, probablemente, le salvó la vida a sus ancestros al evitar que cayeran en las garras de un predador o fueran batidos en una pelea con otros individuos, con la única diferencia de que, en esos casos, el oxígeno y la glucosa extra hubiesen sido también aprovechados por los músculos requeridos para luchar o huir.

¿Pero de dónde sale la energía necesaria para responder a una crisis? Para responder a un desafío, nuestro cuerpo re-assigna energía metabólica, restándosela a funciones que puedan ser pospuestas como, por ejemplo, la función reproductiva o la función inmune (Nepomnaschy et al. 2007; Nepomnaschy et al. 2004; Nepomnaschy et al. 2006). Esta re-distribución de energía metabólica trae costos aparejados. Por ejemplo, tras noches de insomnio estudiando y de experimentar el estrés de los exámenes finales es posible que usted se sienta cansado y su sistema inmunitario resulte parcialmente suprimido. Este estado lo haría más vulnerable a una infección de vías respiratorias por los *Streptococcus pneumoniae* con los que entró en contacto al tocar el picaporte de la puerta del aula. La infección podría derivar en neumonía, a lo cual su cuerpo respondería con fiebre. ¿Qué valor adaptativo podría tener una reacción de esa naturaleza? Si la temperatura corporal supera los 43°C puede causar daños irreversibles en el sistema nervioso y en, casos extremos, la muerte. Pero mantener temperaturas tan altas no es lo habitual y periodos cortos de temperatura corporal moderadamente altas reducen la capacidad reproductiva de los estreptococos e inducen la liberación de proteínas de choque térmico (HSP, del inglés *heat-shock proteins*) que actúan como antibióticos potentes (Kluger et al. 1996; Singh y Aballay 2006). De manera que, pese al malestar y los riesgos asociados a la fiebre, la respuesta contribuye a detener el avance de la infección. Sin la respuesta

febril, la muerte no sería un riesgo sino, eventualmente, una certeza. En el pasado, los médicos intentaban eliminar la fiebre por completo recetando antipiréticos. Sin embargo, la completa supresión de la fiebre prolonga el período de recuperación en la mayoría de los cuadros infecciosos (Greisman y Mackowiak 2002; Mayoral et al. 2000; Young et al. 2011). La perspectiva evolutiva ha contribuido a entender el rol defensivo de los estados febriles lo cual ha generado cambios en la administración de antipiréticos. En la actualidad, los médicos actualizados los administran con mayor cautela, reservándolos para situaciones de riesgo.

Este ejemplo demuestra la importancia de distinguir entre las causas de una patología y los mecanismos que el cuerpo despliega para defenderse. A menudo los 'síntomas' de las patologías son tratados medicamente para evitar las molestias que estos causan. Sin embargo, muchos de estos síntomas no son otra cosa que mecanismos de defensa, resultado de procesos de selección natural. En algunos casos esos mecanismos de defensa previenen problemas aún mayores y en otros pueden salvarnos la vida. Por lo dicho, es importante estudiar en profundidad el origen y función de estos mecanismos de defensa para no interferir con los beneficios de su accionar.

5. NUESTROS VILLANOS FAVORITOS. NOSOTROS A PIE, VIRUS Y BACTERIAS EN FÓRMULA UNO.

Si dices que lo tienes en un puño... ¡Muy pequeño ha de ser tu enemigo!
Roberto Fontanarrosa

Desde nuestro origen evolutivo los organismos multicelulares hemos tenido que defendernos de numerosos microorganismos. Muchos de estos organismos generan infecciones incrementando nuestra morbilidad (proporción de individuos que se enferman en un determinado momento y lugar) y mortalidad, actuando, por lo tanto, como importantes agentes de procesos de selección natural. ¿Por qué razón, entonces, somos vulnerables aún a las infecciones luego de una historia selectiva tan antigua como nuestra existencia? El problema es que estos pequeños villanos tienen un ciclo de vida mucho más corto que el nuestro. Esto les da una ventaja crítica sobre nosotros. Mientras que en cada generación de un patógeno haya unos pocos individuos capaces de sobrevivir y reproducirse a pesar de los esfuerzos defensivos de nuestro sistema inmunitario, eliminarlos no será posible. Más aun, los descendientes de estos patógenos presentaran mayor resistencia a nuestras defensas inmunitarias, ya que estos serán la progenie de aquellos que lograron sobrevivir y reproducirse a pesar de dichas defensas. La habilidad de nuestro sistema inmunitario para adaptarse a las cepas sobrevivientes está limitada por la variabilidad misma del genoma humano, el cual se recombina de manera importante sólo durante la reproducción sexual, es decir, al inicio

de cada generación. De esta manera, en los 20 años que nos lleva a nosotros, humanos, producir nuestro primogénito (primer cambio genómico), un patógeno que se reproduce cada 20 minutos como, por ejemplo, la bacteria *Escherichia coli* (responsable de intoxicaciones alimentarias) recombina su genoma aproximadamente 525.949 veces. Para explicar el impacto de esta diferencia en tiempos generacionales para la co-evolución de cada especie y sus patógenos, el biólogo Leigh Van Valen desarrolló la “hipótesis de la Reina Roja”. En la historia de Lewis Carroll, “Alicia en el País de las Maravillas”, Alicia corre con la Reina Roja y, en un momento, nota asombrada que por más rápido que corran permanecen en el mismo lugar. La Reina le explica que “así es aquí, se debe correr todo lo rápido que uno puede para permanecer en el mismo sitio” y que “para llegar a otro sitio hay que correr el doble de rápido”. Al tener generaciones mucho más cortas que las nuestras, los patógenos pueden “correr el doble de rápido” o, en realidad, varios órdenes de magnitud más rápido que nosotros y por lo tanto, desarrollan contra-estrategias más rápido, aventajándonos siempre en esta carrera ‘armamentística-inmunológica’ (Paterson et al. 2010; Van Valen 1973).

6. SI NO PUEDES VENCERLOS, ÚNETELES

“Odiad a vuestros enemigos, como si un día debierais amarlos.”
Pedro Calderón De La Barca

Nuestras relaciones con los microorganismos no siempre son tan belicosas. De hecho con un gran número de ellos hemos desarrollado relaciones de comensalismo o simbióticas complejas (Ley et al. 2008). Aunque este “microbioma” represente sólo el 1-3% en términos masa corporal de un individuo, en términos de células totales constituye el 90% (Lederberg 2001). Es decir, por cada célula humana hay en el cuerpo 10 microorganismos residentes (Whitman et al. 1998). La diversidad y conformación de cada comunidad microbiana dependen del nicho que ocupan en el cuerpo humano: piel, oídos, mucosas oral, naso-faríngea, gastro-intestinal o vaginal, con cuatro filos bacterianos representados de manera dominante: actinobacteria, firmicutes, proteobacterias y bacteroidetes (Gill et al. 2006).

Las funciones del microbioma aún están siendo estudiadas. Sabemos que tienen importancia para funciones metabólicas, regulatorias y de desarrollo fundamentales (Evans et al. 2013; Sommer y Backhed 2013). El microbioma intestinal, por ejemplo, facilita la absorción de nutrientes, provee factores de crecimiento, promueve la diferenciación terminal post natal de la estructura y la función de las mucosas (Murgas Torrazza y Neu 2011), estimula los aspectos innatos y adaptativos del sistema inmunitario (Wu y Wu 2012), resiste la colonización de invasiones patógenas (Buffie y Pamer 2013) y está involucrado en el

metabolismo energético (Ley et al. 2006; Turnbaugh et al. 2006), de aminoácidos, lípidos, antioxidantes y de medicamentos del hospedero (Nicholson et al. 2012; Nicholson et al. 2005). Estos ‘servicios’ han resultado de una larguísima historia de co-evolución, durante la cual, la estrategia de ‘delegar’ ciertas funciones vitales al microbioma les permitió a nuestros ancestros ampliar sus rangos dietéticos y ecológicos (Falush et al. 2003).

Los avances del siglo XX en agricultura, transporte, urbanización y cuidado médico, entre otros factores, han tenido un profundo impacto en la composición y estructura del microbioma al interferir, sobre todo, con procesos de transmisión que operaron durante la mayor parte de nuestra historia evolutiva (Blaser y Falkow 2009). La disponibilidad y cloración de agua potable, la reducción del tamaño de familias, el incremento en el número de cesáreas, el uso de antibióticos y las menores tasas de amamantamiento, entre otros factores, han reducido las oportunidades de transmisión de microorganismos de una generación a otra, y han afectado negativamente la diversidad microbianas (Raoult 2010). Blaser (2006) ha propuesto que este deterioro cuantitativo y cualitativo del microbioma está relacionado con el surgimiento de nuevos padecimientos alérgicos y metabólicos subsecuentes a la modernización (‘post-modernos’) (Blaser 2006). La hipótesis del ‘microbioma en vías de extinción’ (en inglés, *disappearing microbiota*) plantea que las transformaciones ecológico-culturales han perturbado la relación simbiótica hospedero-microbioma con efectos nocivos para la fisiología, el metabolismo y la salud humana.

7. EXTRAÑANDO AL ENEMIGO

Hay que evitar el combate en lugar de vencer en él. Hay triunfos que empobrecen al vencido, pero no enriquecen al vencedor.

Juan Zorrilla de San Martín

La batalla con virus y bacterias ha llevado a cambios drásticos en nuestras prácticas higiénicas. Estos cambios han ayudado a reducir la incidencia de enfermedades contagiosas (Anderson et al. 1962) y la morbilidad y mortalidad (Taylor y Greenough 1989). Sin embargo, existe la posibilidad de que la reducción en el nivel de exposición humana a microorganismos esté ligada a un incremento en la incidencia de alergias y enfermedades autoinmunes. La ‘hipótesis de la higiene’ (Cookson y Moffatt 1997; Strachan 1989) sostiene que en ausencia de microorganismos y patógenos el sistema inmunitario no se desarrolla apropiadamente, resultando en un sistema poco discriminatorio e hiper-reactivo (Prescott et al. 1999; Rook 2007). En línea con esta hipótesis, un número de investigadores sugieren que el incremento en la incidencia de alergias (incluyendo las rinitis estacionales, eczemas y asma) en áreas urbanas es una consecuencia de la reducida exposición a microorganismos a la que los niños están expuestos en dichos ambientes (Kuo et al. 2013;

Prokopakis et al. 2013). Varios estudios prospectivos han demostrado que existe una relación directa entre el uso de antibióticos (que reduce la exposición a microorganismos) y el riesgo de desarrollar asma (Marra et al. 2009; McKeever et al. 2002; Risnes et al. 2011). Más aun, los individuos que crecen en ambientes menos “limpios”, en contacto con muchas personas (provenientes de familias numerosas, asistiendo a guarderías infantiles) y en lugares agrestes, muestran un riesgo menor de padecer asma y desarrollar alergias (Braun-Fahrlander et al. 1999; Celedon et al. 2003; Ege et al. 2011a; Ege et al. 2011b; Lemanske 2002; Strachan 1997; Von Ehrenstein et al. 2000). ¿Por qué? La propuesta de la hipótesis de la higiene sugiere que la falta de exposición a un amplia variedad de antígenos (sustancias capaces de provocar una reacción inmunitaria) en edad temprana, previene la formación de una memoria inmunitaria más “completa”, base esencial de una de las dos ramas de nuestro sistema de defensa: el sistema inmunitario adaptativo (en inglés: Adaptive Immune System). Algunos de los resultados experimentales que sirven de evidencia empírica para estas ideas, son los obtenidos en ratones gestados y criados en ambientes con diferentes grados de exposición a antígenos. Dichos estudios muestran que los ratones criados en un ambiente estéril presentan inflamaciones pulmonares parecidas a las asociadas al asma y la colitis en humanos, las cuales son causadas por la hiperactividad de las células T (tipos celulares en los que recae la memoria inmunitaria) (Olszak et al. 2012). Por lo que, si la hipótesis de la higiene es correcta, la urbanización de nuestro hábitat, el uso de jabones antimicrobianos y el desmedido uso de antibióticos estarían impidiendo al sistema inmunitario de nuestros niños el reconocimiento de microorganismos perniciosos y su diferenciación de aquellos con los cuales pueden sostener un convivencia con beneficios mutuos o al menos ‘pacífica’.

8. AMBIENTE NUEVO, ADAPTACIONES VIEJAS

“¡Sonamos muchachos! ¡Resulta que si uno no se apura a cambiar el mundo, después es el mundo el que lo cambia a uno!”
Quino en Mafalda

El ecosistema terrestre cambia constantemente y con él cambian las presiones selectivas. Los cambios en el ecosistema pueden, por lo tanto, resultar en “incongruencias” (en inglés “mismatches”) entre fenotipo y ambiente. Los fenotipos que observamos en la actualidad son consecuencia de genotipos que resultaron de presiones selectivas que existían en ambientes anteriores. Lógicamente, cuanto más rápidos sean los cambios ambientales mayor será la posibilidad de que aparezcan dichas incongruencias.

Como discutimos en las secciones anteriores, la actividad humana ha acelerado notablemente los cambios en el ecosistema en los últimos milenios. Luego, no debe sorprendernos que haya un número

importante de “incongruencias” entre el fenotipo humano actual y su ambiente (Stearns 2012). Christina Adler y sus colegas, por ejemplo, han propuesto que la epidemia de periodontitis, una enfermedad de las encías que compromete el hueso alveolar, y caries que afecta a algunas poblaciones contemporáneas (Adler et al. 2013) constituiría un ejemplo de dichas incongruencias. La intensificación de las prácticas agrícolas, resultó en un aumento en el consumo humano de granos, incluyendo trigo y cebada y, más recientemente, la revolución industrial resultó en un incremento en el consumo de harinas y azúcares, lo cual habría contribuido a dicha epidemia. Para probar su hipótesis, Adler y sus colegas llevaron a cabo comparaciones del ADN antiguo de las bacterias atrapadas en el sarro dental de esqueletos de diferentes antigüedades y hallaron que, el incremento en las prácticas agrícolas estuvo acompañado de un aumento de las especies bacterianas que causan la periodontitis, y la revolución industrial coincidió con un incremento en aquéllas que causan caries (Adler et al. 2013).

Un segundo ejemplo tiene que ver con el patrón reproductivo humano. Actualmente, en los países industrializados la tasa de fertilidad total (TFT = número de niños nacidos por mujer) varía entre 1 y 3 hijos (CIA World-Factbook). Esta TFT es menor que la que probablemente tenía la mayoría de nuestros ancestros cazadores-recolectores, a menudo bastante por encima de los 4 niños nacidos por mujer (Pennington 1992 y 2001). La aparición de anticonceptivos eficientes a mediados del siglo pasado resultó en una importante reducción en TFT en la gran mayoría de los países industrializados. Este cambio en TFT ha resultado en una importante cantidad de avances en términos tanto de salud materno-infantil, como ecológicos, sociales, económicos y de igualdad de género (Adsera 2004; Ahn y Mira 2002). Sin embargo, esta modificación radical en los patrones reproductivos podría explicar el incremento en la incidencia del cáncer de mama. En general, en las sociedades industrializadas, las mujeres alcanzan la menarquia (madurez reproductiva) a edades más tempranas, tienen menos hijos, es menos probable que los amamenten y, cuando lo hacen, dan de mamar con menos frecuencia y por menos tiempo que las mujeres en sociedades no-industrializadas (Eaton et al. 1994). Todos estos comportamientos son considerados factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (Layde et al. 1989; Vihko y Apter 1986). Beverly Strassmann (1999) ha propuesto que la relación entre los patrones reproductivos actuales y la incidencia de la enfermedad podría explicarse, al menos parcialmente, como el resultado del incremento en la exposición a esteroides sexuales asociados a un número significativamente mayor de ciclos menstruales a los que están expuestas las mujeres durante su vida reproductiva. En poblaciones industrializadas, las mujeres experimentan aproximadamente 300 ciclos menstruales en el curso de su vida, mientras que sus contrapartes en poblaciones con fertilidad natural (sin métodos de planificación familiar) sólo experimentan unos 100 ciclos menstruales ya que pasan la mayor

parte de sus vidas embarazadas o en amenorrea del posparto. El estrógeno y la progesterona, hormonas ováricas producidas durante el ciclo menstrual, estimulan la proliferación celular en los senos en anticipación a un posible embarazo (Ramakrishnan et al. 2002). De manera que, un mayor número de ciclos menstruales representa una mayor actividad mitótica y en consecuencia, un mayor riesgo de que mutaciones malignas deriven en cáncer de mama (Strassmann 1999).

Esto dos ejemplos muestran cómo cambios ambientales pueden crear incongruencias entre fenotipo y ambiente, generando vulnerabilidades. En el primer caso, cambios en nuestra dieta incrementaron nuestra vulnerabilidad a la periodontitis y caries. En el segundo, cambios en nuestras prácticas reproductivas incrementan la vulnerabilidad femenina al cáncer de mama.

9. SELECCIÓN ESTABILIZANTE Y VULNERABILIDAD

“No hay mal que por bien no venga”
Refrán popular

Hay ciertas vulnerabilidades causadas por alelos (variantes) específicos de un gen. Estas variantes son también conocidas como “polimorfismos”. En algunos casos alcanza con que un individuo sea heterocigota, es decir que tenga uno solo de dichos alelos, para que se desarrolle la enfermedad. En otros casos la enfermedad se desarrollará solo en individuos homocigotas, es decir aquellos que posean dos copias del alelo deletéreo, mientras que los individuos que poseen otras variantes del alelo (no deletéreas) no tienen problemas. Pero, entonces ¿si existen variantes ‘benignas’, porqué la selección natural no ha eliminado los alelos deletéreos que nos hacen vulnerables? Probablemente porque algunos alelos que en ciertos ambientes son desventajosos en otros confieren ventajas, manteniéndose en el acervo genético por acción de un fenómeno conocido como selección natural estabilizante. Un ejemplo clásico de este fenómeno es el alelo que causa la anemia de células falciformes. La hemoglobina es la proteína que, dentro de los eritrocitos (células rojas), transporta oxígeno en la sangre. Esta proteína tiene dos cadenas betas y dos cadenas alfa. A la hemoglobina “normal” en adultos se la llama (HnA). La sustitución de una base nitrogenada en el gen que codifica para la hemoglobina beta resulta en la producción de globina beta (HnS) conteniendo solo valina pero no ácido glutámico. Se trata de una mutación recesiva que, en individuos homocigotas para ese gen, puede resultar, en una deformación de los eritrocitos y en la llamada “anemia de las células falciformes”. Durante una crisis los eritrocitos deformes afectan la circulación sanguínea causando fallas renales, dolor de pecho, espalda, abdomen y articulaciones y, sin un tratamiento adecuado,

la crisis puede causar la muerte. Dado que esta mutación afecta la supervivencia de los portadores homocigotas, sería de esperar que dicha mutación fuese eliminada por selección natural cada vez que surge. En ciertas poblaciones, sin embargo, la frecuencia del alelo “mutante” HS puede llegar al 40%. Este fenómeno ocurre en poblaciones en las que la malaria (o paludismo) es común. La malaria es un infección causada por el *Plasmodium falciparum*, un parásito de los eritrocitos, transmitido por mosquitos del género anófeles. Dichos mosquitos abundan en climas calurosos y húmedos, como el de la África subsahariana, en donde la malaria es responsable de más de un millón de muertes anuales.

¿Por qué es que el alelo que causa la hemoglobina HnS es más común de lo esperado en dichas poblaciones? Porque la presencia de la hemoglobina S en los eritrocitos provee resistencia contra el plasmodio. Los individuos homocigotos para el HnS no sufren malaria pero sí anemia falciforme, y su mortalidad es mayor. Pero en los individuos heterocigotos HnA-HnS, sólo una proporción de sus eritrocitos son falciformes, lo que provee protección contra la malaria sin generar anemia (Ferreira et al. 2011). De esta manera, en las regiones donde existe la malaria, el HnS se mantiene debido al balance en términos selectivos entre los costos de la anemia falciforme para los homocigotos y la protección que provee a los heterocigotos en contra de la malaria. Así es como la selección estabilizante contribuye a explicar por qué ciertas patologías de origen genético no son eliminadas por procesos selectivos.

10. EL TIEMPO PASA, Y NOS VAMOS PONIENDO VIEJOS... ¡MALDITA PLEIOTROPÍA!

“Es posible proveer seguridad contra otros problemas pero en lo que concierne a la muerte, nosotros los hombres, vivimos en una ciudad sin muros”
Epicuro

La búsqueda de la juventud eterna y la inmortalidad son elementos importantes del imaginario humano. La ciencia, una empresa meramente humana, no ha quedado ajena al tema. ¿Por qué envejecemos y morimos? ¿Podemos parar o revertir el proceso y su resultado? A nivel popular, el envejecimiento (senescencia) es a menudo comparado con el desgaste que afecta a los elementos inertes. Estos procesos, sin embargo, no son comparables ya que los organismos vivos tienen mecanismos de auto-reparación. Si fueran comparables, todas las especies deberían presentar una tasa de “desgaste” parecida y, por lo tanto, de esperanzas de vida similares, lo cual claramente no ocurre. A nivel científico se han propuesto numerosas ideas acerca de por qué envejecemos y morimos. Aquí no tenemos el espacio para revisarlas todas, por lo que nos limitaremos a explorar algunas de las que han suscitado más interés en el último siglo.

En 1891, el biólogo evolutivo August Weismann planteó una hipótesis basada en la selección grupal proponiendo que los individuos viejos y enfermos mueren para dar lugar a que individuos jóvenes y saludables hagan uso de los recursos disponibles en el ambiente (Weismann, 1891; Strehler 2000). El problema de esta hipótesis es que no explica cómo puede la selección natural favorecer la muerte temprana. Ante la existencia de dos alelos, uno asociado a la muerte temprana y otro a una muerte tardía, el segundo tendrá más oportunidades de reproducirse y aumentará su frecuencia en la población resultando, en consecuencia, en la evolución de organismos más longevos. A mediados del siglo pasado, en 1952, Sir Peter Medawar propuso que el envejecimiento y la muerte son consecuencia de mutaciones deletéreas acumuladas a partir del inicio de la etapa reproductiva (Medawar, 1952). Las mutaciones que afectan el desarrollo previo a la madurez sexual tienden a ser eliminadas por selección natural. Pero aquellas mutaciones cuyos efectos no se expresan fenotípicamente sino hasta después de que el portador comienza a reproducirse pueden ser transmitidas a la próxima generación antes de que su portador sea eliminado. La acumulación de estas mutaciones deletéreas conduciría a la senescencia. De acuerdo con Medawar, este proceso de acumulación de mutaciones deletéreas asociadas a la senescencia no es relevante para la mayoría de las especies porque, a diferencia de los humanos, la vida de la mayor parte de los individuos termina en las fauces de otros individuos.

A la propuesta de Medawar le siguió la hipótesis de la 'pleiotropía antagonista' de George C. Williams (1957) basada en el efecto de los genes pleiotrópicos, que son aquéllos que tienen más de un efecto en el fenotipo. Estos efectos pueden ocurrir en diferentes momentos de la vida de un individuo (Rose 1982; Rose 1985). De esta forma, si un gen favorece la supervivencia y/o la reproducción temprana de un individuo, es posible que la frecuencia de dicho gen aumente en una población aun si tiene efectos deletéreos más tarde. Un ejemplo comúnmente citado para ilustrar la hipótesis de la pleiotropía antagonista es el del balance entre costos y beneficios asociados a los altos niveles de testosterona que se observan en los hombres al acercarse a la etapa reproductiva. Por un lado, la testosterona fomenta tanto el desarrollo de caracteres sexuales secundarios como el desarrollo muscular y los comportamientos dominantes, que ayudan en la competencia con otros hombres. Por el otro, la exposición a esta hormona también está asociada al cáncer de próstata y los problemas cardiovasculares en la adultez tardía. Contrario a lo propuesto por Medawar, Williams considera que la senescencia puede afectar la supervivencia ya que, por ejemplo, el deterioro del funcionamiento del sistema inmunitario o de la capacidad física de un individuo puede resultar en incrementos en el riesgo de sufrir infecciones o de ser atrapado por predadores (Williams 1957).

En 1977, Thomas Kirkwood (1977a) introdujo la hipótesis del 'soma desechable' para explicar la senescencia. Como discutimos anteriormente, la teoría de la historia de vida propone que la cantidad de energía utilizable por un organismo es limitada y debe repartirse entre las tres funciones básicas: crecimiento, mantenimiento y reproducción. Durante su desarrollo el organismo prioriza la inversión en crecimiento y mantenimiento. Este patrón de inversión cambia cuando el organismo se acerca a la etapa reproductiva para lo cual también se requiere energía. Como la energía disponible es finita, la inversión en reproducción se hace a costa de una desinversión en crecimiento y mantenimiento. Ya que el riesgo de morir se incrementa con la edad, desde el punto de vista evolutivo, es importante para un organismo comenzar a reproducirse cuanto antes para evitar el riesgo de morir sin haberse reproducido. Por otro lado, reproducirse antes de alcanzar un desarrollo óptimo puede llevar a alcanzar un éxito reproductivo menor que el de otros miembros de la misma población. Por esto, se espera que la velocidad de desarrollo y la edad en la que un individuo alcance la madurez sexual responda a la tasa de mortalidad que caracteriza a su especie en general, y a los recursos energéticos de que ese individuo disponga y los riesgos que éste enfrente en particular. Por ello, en ambientes donde la mortalidad intrínseca es alta, los individuos que sigan una estrategia de inversión que les permite reproducirse tempranamente, aún a costa de invertir en su mantenimiento, tendrán mayor éxito reproductivo que aquellos que, por favorecer la inversión en mantenimiento, se reproduzcan más tarde y lentamente (Colman et al. 2009; Giesel 1976; Masoro 2000; McShane y Wise 1996).

Consistente con esta hipótesis, varios investigadores han mostrado que, reduciendo experimentalmente la mortalidad en especies no humanas, se puede extender la esperanza de vida (Mair y Dillin 2008). Algo parecido probablemente ha ocurrido con *Homo sapiens*, cuyo registro fósil sugiere la evolución de un ciclo de vida más lento que el observado en el resto de los homínidos. El 'calendario' ontogenético humano provee el tiempo necesario para el desarrollo de un cerebro complejo y, asociado a éste, el aprendizaje de sofisticadas estrategias de supervivencia y reproducción (Flinn et al. 2011; Kaplan et al. 2003; Nepomnaschy y Flinn 2009). Kaplan y colaboradores han hipotetizado que la evolución del patrón de desarrollo lento en *Homo sapiens*, fue posible gracias a un incremento del contenido calórico y proteico en la dieta humana, lo que permitió la evolución de un cerebro capaz de desarrollar estrategias sociales complejas, incluyendo un capital social heredable. Esto, a su vez, contribuyó a disminuir la mortalidad y prolongar el ciclo de vida (Kaplan et al. 2003). Aun cuando estas y otras hipótesis han hecho contribuciones importantes al conocimiento de los procesos del envejecimiento humano, resta mucho por dilucidar acerca de las fuerzas de selección y los mecanismos implicados en la evolución de la senescencia.

11. TERMINEMOS BIEN

“Todos estamos condenados a un hechizo cósmico. El universo es irremediabilmente fugitivo. Nadie puede detenerse.”

Alejandro Dolina

Para concluir, repasemos las explicaciones que hemos discutido para intentar una respuesta a nuestra pregunta original: ¿Por qué pese a millones de años de selección natural el cuerpo humano es tan vulnerable?

Primero, discutimos cómo ciertos atributos presentan ventajas para la supervivencia en etapas tempranas del desarrollo pero, en ocasiones, estas ventajas están mediadas por mecanismos biológicos que generan vulnerabilidades durante la vida adulta. Segundo, exploramos nuestra relación variopinta con los microorganismos que viven de, con y, en ocasiones, contra nosotros. El sistema inmunitario nos protege parcialmente de estos últimos, pero al hacerlo termina seleccionando aquellos microorganismos capaces de sobrevivirlo, promoviendo a su vez, la evolución de patógenos más efectivos. Tercero, analizamos el caso de ciertas vulnerabilidades que resultan del producto de incongruencias evolutivas entre fenotipo y ambiente. En estos casos sufrimos por tener un fenotipo que es el resultado de presiones selectivas de un ambiente anterior al actual. Cuarto, vimos cómo alelos que en ciertos contextos pueden ser letales pueden mantenerse en el acervo genético a través del fenómeno de la selección natural estabilizante y los beneficios que ofrecen a los portadores en otros contextos específicos. Y por último, repasamos algunas de las hipótesis propuestas para explicar la senescencia. Es probable que la evolución de todas estas características fenotípicas sean consecuencia resultante de la sumatoria de las presiones de selección natural impuestas por limitaciones, disyuntivas y compromisos que a través de las generaciones todos los organismos afrontan para sobrevivir y reproducirse.

La selección natural no es un proceso que optimice la salud eterna sino el éxito reproductivo. No obstante, este proceso puede y ha llevado a la evolución de atributos que nos hacen felices, como aquellos que mencionamos al inicio de este capítulo: un cerebro prodigioso, una inteligencia y creatividad sin par, u otros, como hormonas que nos permiten superar el dolor y relajarnos (endorfinas), nos motivan (dopaminas), o nos acercan unos a otros (oxitocina) así como, también, un lenguaje complejo que nos permite comunicarnos, por ejemplo, a través de este libro, sin habernos encontrado físicamente jamás.

12. ¿Y AHORA QUÉ? EL ROL DE LA TEORÍA EVOLUTIVA EN LAS CIENCIAS DE LA SALUD

"El valor supremo no es el futuro sino el presente; el futuro es un tiempo falaz que siempre nos dice 'todavía no es hora' y que así nos niega"

Octavio Paz

Por último, queremos concluir con un breve comentario acerca del futuro de la Medicina Evolutiva y su relevancia para las ciencias de la salud. Esperamos haber demostrado que la teoría evolutiva y la ecología permiten elaborar preguntas complementarias a aquellas surgidas desde el seno de las ciencias médicas tradicionales y que las respuestas obtenidas pueden ser importantes tanto para la investigación básica como para la práctica. Es por eso que creemos que es crítico para el avance de las ciencias de la salud recomendar que continúe y se intensifique la incorporación de los marcos teóricos de la evolución, la ecología y la antropología en currículas académicas de Facultades de Medicina, Enfermería y Salud Pública, y que preguntas originadas dentro de estos marcos teóricos sean consideradas al tomarse decisiones para el financiamiento de proyectos de investigación, diseño de intervenciones y desarrollo de terapias.

AGRADECIMIENTOS

Durante la realización de este trabajo, ANM recibió apoyo del CONACYT, México mediante el Esquema de Retención Convocatoria 2014-01, proyecto I0007-2014-01.

BIBLIOGRAFÍA CITADA.

- Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, Kaidonis J, Walker AW, Haak W, Bradshaw CJ, Townsend G, Soltysiak A, Alt KW et al. . 2013. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nature genetics* 45(4):450-455.
- Adsera A. 2004. Changing fertility rates in developed countries. The impact of labor market institutions. *Journal of Population Economics* 17(1):17-43.
- Ahn N, and Mira P. 2002. A note on the changing relationship between fertility and female employment rates in developed countries. *Journal of Population Economics* 15(4):667-682.
- Anderson GW, Arnstein MG, and Lester MR. 1962. *Communicable Disease Control. A Volume for the Public Health Worker.* 606 p.
- Barker DJ. 1990. The fetal and infant origins of adult disease. *British Medical Journal* 301:1111-1111.
- Barker DJP. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. 171-174 p.
- Barker DJP, Godfrey KM, Gluckman PD, Harding JE, Owens JA, and Robinson JS. 1993. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet* 341(8850):938-941.
- Blaser MJ. 2006. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep* 7(10):956-960.
- Blaser MJ, and Falkow S. 2009. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* 7(12):887-894.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, and Wuthrich B. 1999. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 29(1):28-34.
- Buffie CG, and Pamer EG. 2013. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 13(11):790-801.
- Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, and Gold DR. 2003. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 167(9):1239-1243.
- CIA World-Factbook: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>
- Chakravarthy MV, and Booth FW. 2004. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. 3-10 p.
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW et al. . 2009. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325(5937):201-204.
- Cookson WO, and Moffatt MF. 1997. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science* 275(5296):41-42.

- Eaton SB, Cordain L, and Lindeberg S. 2002. Evolutionary Health Promotion: A Consideration of Common Counterarguments. *Preventive Medicine* 34(2):119-123.
- Eaton SB, Konner M, and Shostak M. 1988. Stone agers in the fast lane: Chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *The American Journal of Medicine* 84(4):739-749.
- Eaton SB, Pike MC, Short RV, Lee NC, Trussell J, Hatcher RA, Wood JW, Worthman CM, Jones NG, Konner MJ et al. . 1994. Women's reproductive cancers in evolutionary context. *Quarterly Review of Biology* 69(3):353-367.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E, and Group GTS. 2011a. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *New England Journal of Medicine* 364(8):701-709.
- Ege MJ, Strachan DP, Cookson WO, Moffatt MF, Gut I, Lathrop M, Kabesch M, Genuneit J, Buchele G, Sozanska B et al. . 2011b. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):138-144.
- Evans JM, Morris LS, and Marchesi JR. 2013. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol* 218(3):R37-47.
- Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, Blaser MJ, Graham DY, Vacher S, Perez-Perez GI et al. . 2003. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 299(5612):1582-1585.
- Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, Palha NR, Rebelo S, Henri A, Beuzard Y, and Soares MP. 2011. Sickle hemoglobin confers tolerance to *Plasmodium* infection. *Cell* 145(3):398-409.
- Flinn MV, Nepomnaschy PA, Muehlenbein MP, and Ponzi D. 2011. Evolutionary functions of early social modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis development in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35(7):1611-1629.
- Giesel JT. 1976. Reproductive Strategies as Adaptations to Life in Temporally Heterogeneous Environments. *Annual Review of Ecology and Systematics* 7:57-79.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, and Nelson KE. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312(5778):1355-1359.
- Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, and Hanson AM. 2007. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatric Research* 61:5R-10R.
- Greisman LA, and Mackowiak PA. 2002. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Current opinion in infectious diseases* 15(3):241-245.
- Hales CN, and Barker DJP. 1992. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrift phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595-601.
- Hobel CJ. 2004. Stress and Preterm Birth. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 47(4):856-880.

- Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, and Arora CP. 1999. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 180(1):S257-S263.
- Kaplan H, Lancaster J, and Robson A. 2003. Embodies capital and the evolutionary economics of the human life span. In: Carey JR, and Tuljapurkar S, editors. *Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives*. New York: Population Council.
- Kirkwood TBL. 1977a. Evolution of Aging. *Nature* 270(5635):301-304.
- Kirkwood TBL. 1977b. Mechanism of Aging - Evolutionary Support for Error Theory. *Trends in Biochemical Sciences* 2(10):N228-N229.
- Kirkwood TBL, and Holliday R. 1977. Commitment to Senescence - Model for Aging of Human Cells in Culture. *Biometrics* 33(2):430-430.
- Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, and Soszynski D. 1996. The adaptive value of fever. *Infectious disease clinics of North America* 10(1):1-20.
- Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, Yang SN, Lee MS, and Hung CH. 2013. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 46(5):320-329.
- Kuzawa CW. 1998. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *American Journal of Physical Anthropology Suppl* 27:177-209.
- Kuzawa CW, and Quinn EA. 2009. Developmental Origins of Adult Function and Health: Evolutionary Hypotheses. *Annual Review of Anthropology* 38:131-147.
- Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, and Barker DP. 2000. LOw birth weights contribute to the high rates of early-onset chronic renal failure in the southeastern united states. *Archives of Internal Medicine* 160(10):1472-1476.
- Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, and Ory HW. 1989. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 42(10):963-973.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8
- Lemanske RF, Jr. 2002. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 13 Suppl 15:38-43.
- Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, and Gordon JI. 2008. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 6(10):776-788.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, and Gordon JI. 2006. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444(7122):1022-1023.
- Longo VD, and Finch CE. 2003. Evolutionary Medicine: From Dwarf Model Systems to Healthy Centenarians? *Science* 299(5611):1342-1346.

- Mair W, and Dillin A. 2008. Aging and survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. *Annual Review of Biochemistry* 77:727-754.
- Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, Bowie WR, and Fitzgerald JM. 2009. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 123(3):1003-1010.
- Masoro EJ. 2000. Caloric restriction and aging: an update. *Experimental Gerontology* 35(3):299-305.
- Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, and Greensher J. 2000. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 105(5):1009-1012.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, and Hubbard R. 2002. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 109(1):43-50.
- McKenna JJ, and Mosko SS. 1994. Sleep and arousal, synchrony and independence, among mothers and infants sleeping apart and together (same bed): an experiment in evolutionary medicine. *Acta Pædiatrica* 83:94-102.
- McShane TM, and Wise PM. 1996. Life-long moderate caloric restriction prolongs reproductive life span in rats without interrupting estrous cyclicity: effects on the gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone axis. *Biology of Reproduction* 54(1):70-75.
- Medawar, P. B. (1952). *An Unsolved Problem of Biology*. H. K. Lewis, London.
- Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, and Maley CC. 2006. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 6(12):924-935.
- Mulder EJH, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BRH, Buitelaar JK, and Visser GHA. 2002. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development* 70(1):3-14.
- Murgas Torrazza R, and Neu J. 2011. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 31 Suppl 1:S29-34.
- Nepomnaschy PA, and Flinn MV. 2009. Early life influences on the ontogeny of neuroendocrine stress response in the human child. In: Gray PB, and Ellison PT, editors. *Endocrinology of Social Relationships*. Cambridge, MA: Harvard University Press. p 364-382.
- Nepomnaschy PA, Sheiner E, Mastorakos G, and Arck PC. 2007. Stress, immune function, and women's reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 1113:350-364.
- Nepomnaschy PA, Welch K, McConnell D, Strassmann BI, and England BG. 2004. Stress and female reproductive function: A study of daily variations in cortisol, gonadotrophins, and gonadal steroids in a rural Mayan population. *American Journal of Human Biology* 16(5):523-532.
- Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, and England BG. 2006. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(10):3938-3942.

- Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT, Flier JS, Gluckman P, Govindaraju DR, Niethammer D, Omenn GS, Perlman RL, Schwartz MD et al. . 2010. Making evolutionary biology a basic science for medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(suppl 1):1800-1807.
- Nesse RM, and Stearns SC. 2008. The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health. *Evolutionary Applications* 1(1):28-48.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, and Pettersson S. 2012. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 336(6086):1262-1267.
- Nicholson JK, Holmes E, and Wilson ID. 2005. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 3(5):431-438.
- Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL et al. . 2012. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 336(6080):489-493.
- Paterson S, Vogwill T, Buckling A, Benmayor R, Spiers AJ, Thomson NR, Quail M, Smith F, Walker D, Libberton B et al. . 2010. Antagonistic coevolution accelerates molecular evolution. *Nature* 464(7286):275-278.
- Pennington R. 1992 Did food increase fertility? Evaluation of !Kung and Herero history. *Hum Biol.* 64(4):497-521.
- Pennington R. 2001. Hunter-gatherer demography. In: Panter-Brick C, Layton RH, and Rowley-Conwy P, editors. *Hunter-Gatherers: An Interdisciplinary Perspective*. Cambridge: Cambridge University Press. p 170-204.
- Phillips DIW. 1996. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 39(9):1119-1122.
- Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, and Holt PG. 1999. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 353(9148):196-200.
- Prokopakis E, Vardouniotis A, Kawauchi H, Scadding G, Georgalas C, Hellings P, Velegrakis G, and Kalogjera L. 2013. The pathophysiology of the hygiene hypothesis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 77(7):1065-1071.
- Ramakrishnan R, Khan SA, and Badve S. 2002. Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. *Mod Pathol* 15(12):1348-1356.
- Raoult D. 2010. The globalization of intestinal microbiota. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29(9):1049-1050.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, and Bracken MB. 2011. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *American journal of epidemiology* 173(3):310-318.
- Rook GA. 2007. The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101(11):1072-1074.
- Rose MR. 1982. antagonistic pleiotropy, dominance, and genetic variation. *Heredity* 48:63-78.

- Rose MR. 1985. Life history evolution with antagonistic pleiotropy and overlapping generations. *Theoretical Population Biology* 28:342-358.
- Singh V, and Aballay A. 2006. Heat-shock transcription factor (HSF)-1 pathway required for *Caenorhabditis elegans* immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(35):13092-13097.
- Sommer F, and Backhed F. 2013. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 11(4):227-238.
- Stearns SC. 2000. Life history evolution: successes, limitations, and prospects. *Naturwissenschaften* 87(11):476-486.
- Stearns SC. 2012. Evolutionary medicine: its scope, interest and potential. *Proceedings of the Royal Society B* 279(1746):4305-4321.
- Strachan DP. 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 299(6710):1259-1260.
- Strachan DP. 1997. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 27(3):235-236.
- Strassmann BI. 1999. Menstrual cycling and breast cancer: an evolutionary perspective. *J Womens Health* 8(2):193-202.
- Strehler BL. 2000. Understanding aging. *Methods Mol Med* 38:1-19.
- Taylor CE, and Greenough WB, 3rd. 1989. Control of diarrheal diseases. *Annu Rev Public Health* 10:221-244.
- Trevathan W, Smith EO, and McKenna JJ. 1999. *Evolutionary medicine*. New York: Oxford University Press. xvi, 480 p. p.
- Trevathan W, Smith EO, and McKenna JJ. 2008. *Evolutionary medicine and health : new perspectives*. New York: Oxford University Press. xii, 532 p. p.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, and Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444(7122):1027-1031.
- Van Valen L. 1973. A New Evolutionary Law. *Evolutionary Theory* 1:1-30.
- Vihko RK, and Apter DL. 1986. The epidemiology and endocrinology of the menarche in relation to breast cancer. *Cancer Surv* 5(3):561-571.
- Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, and von Kries R. 2000. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 30(2):187-193.
- Wallace DC. 2007. Why Do We Still Have a Maternally Inherited Mitochondrial DNA? Insights from Evolutionary Medicine. *Annual Review of Biochemistry* 76(1):781-821.
- Wander K, Shell-Duncan B, and McDade TW. 2009. Evaluation of iron deficiency as a nutritional adaptation to infectious disease: An evolutionary medicine perspective. *American Journal of Human Biology* 21(2):172-179.

- Weismann, A. (1891). *On Heredity*. Clarendon Press, Oxford.
- Wells JC. 2012. A critical appraisal of the predictive adaptive response hypothesis. *International Journal of Epidemiology* 41(1):229-235.
- Whitman WB, Coleman DC, and Wiebe WJ. 1998. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(12):6578-6583.
- Williams GC. 1957. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11:398-411.
- Williams GC, and Nesse RM. 1991. The dawn of Darwinian medicine. *Quarterly Review of Biology* 66(1):1-22.
- Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, and Clark AJL. 1996. Intrauterine Growth Retardation and Postnatal Growth Failure Associated with Deletion of the Insulin-Like Growth Factor I Gene. *New England Journal of Medicine* 335(18):1363-1367.
- Wu HJ, and Wu E. 2012. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 3(1):4-14.
- Young PJ, Saxena MK, and Beasley RW. 2011. Fever and antipyresis in infection. *Med J Aust* 195(8):458-459.