

Medicina Darwiniana

David De Jong

Depto. de Genética

FMRP-USP

*“Nada na biologia faz sentido
exceto à luz da evolução”
Theodosius Dobzhansky*



Livros relevantes

PRINCETON SCIENCE LIBRARY

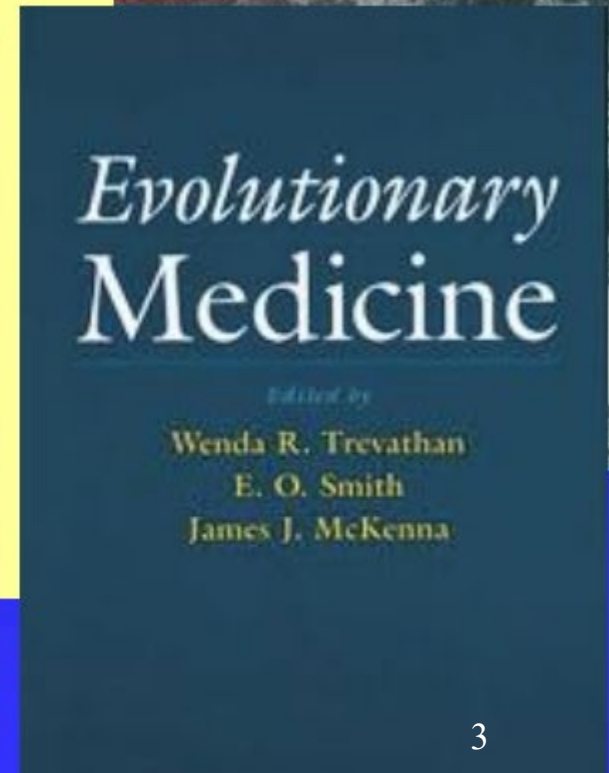
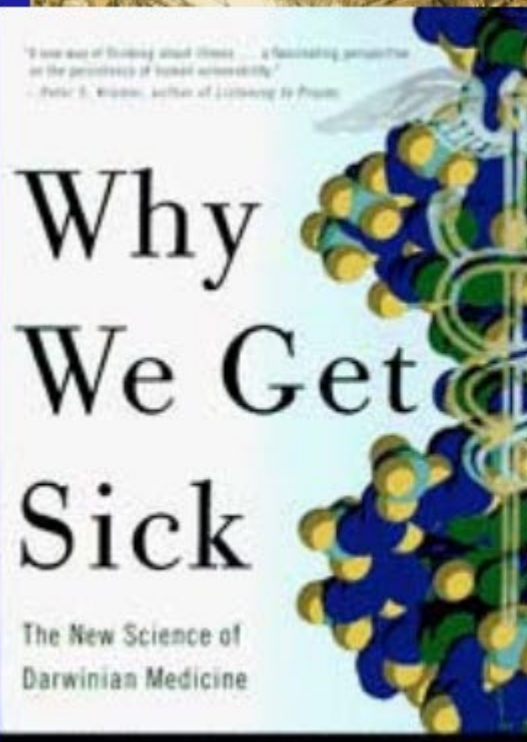
Adaptation and Natural Selection

George C. Williams

ON THE AIMS AND METHODS OF ETHOLOGY NIKO TINBERGEN, 1983

EVOLUTION OF INFECTIOUS DISEASE

PAUL W. EWALD



POR QUE ADOECEMOS

A NOVA CIÊNCIA
DA MEDICINA DARWINISTA

Randolph M. Nesse, M.D.

George C. Williams, Ph.D.




CAMPUS

Questões de bioética

 LAPÈIRON

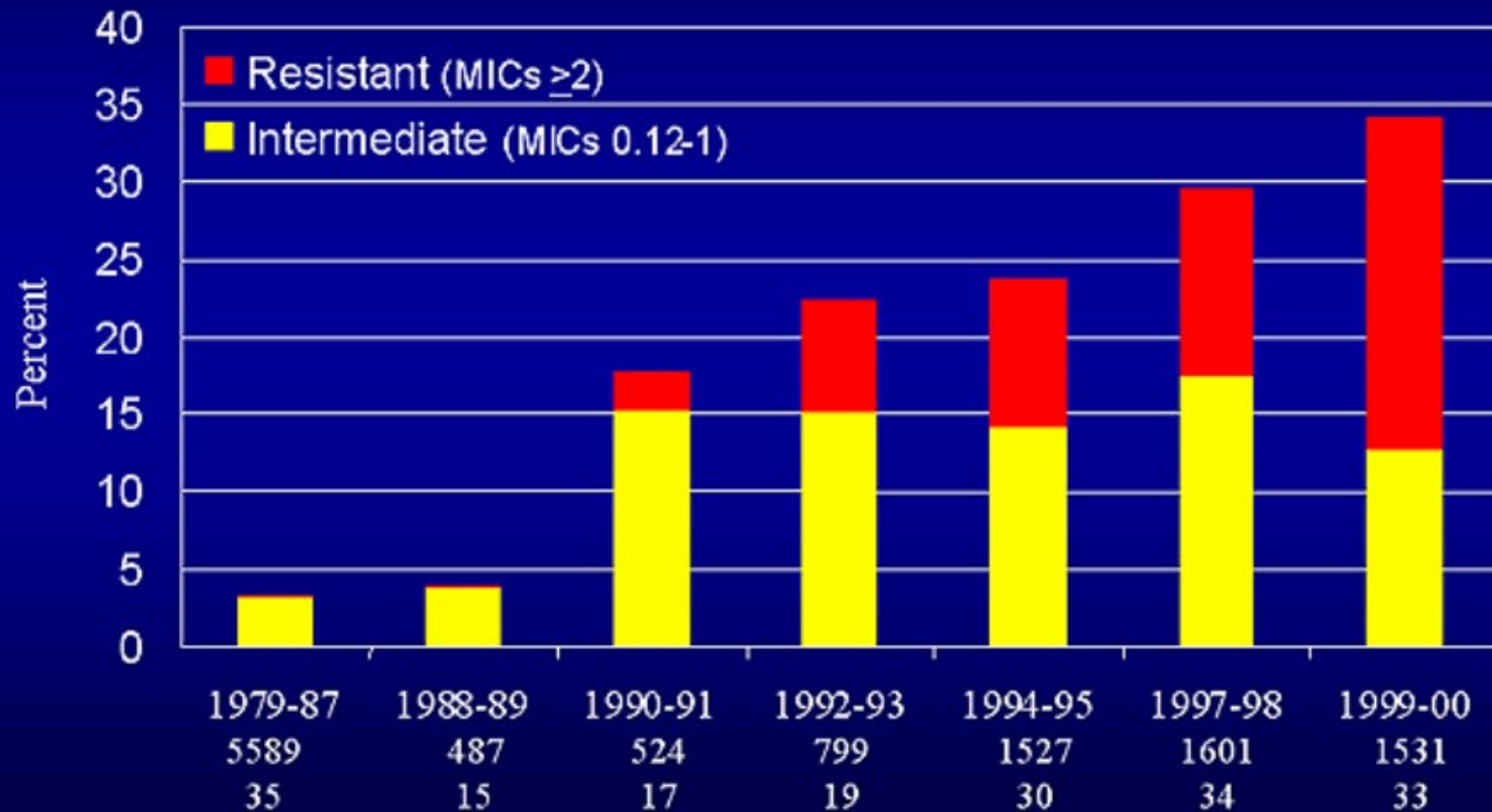
Medicina Darwiniana

L'approccio evolucionista alla malattia

A cura di
Gilberto Corbellini
Stefano Canali

Resistencia a penicilina

Penicillin Resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States



Journal of the
American Medical
Association

JAMA—

Ameaças fatais

■ MRSA

***Staphylococcus aureus* multi resistente**

◆ 9% resistant

◆ 10% mortality rate in hospital

◆ 18,650 deaths/year vs AIDS 12,500

■ *Strep. Pneum.* Untreatable (Pichichero, JAMA)

Nova linhagem

Evolução explica desconforto, vulnerabilidade, imperfeições?

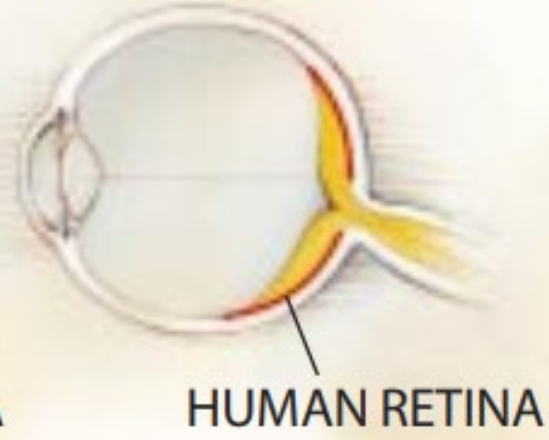
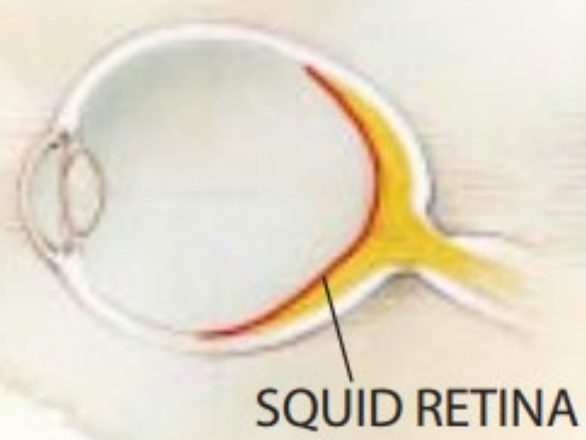
- 1. Limitações – desenho sub-ótimo
- 2. Defesas – febre, etc.
- 3. Trocas – anemia falciforme
- 4. Conflitos – luta entre humanos e bactérias, vírus, predadores. Cada um evolve
- 5. Ambientes novos – disponibilidade de gordura, sal, etc.

Limitações – desenho sub-ótimo

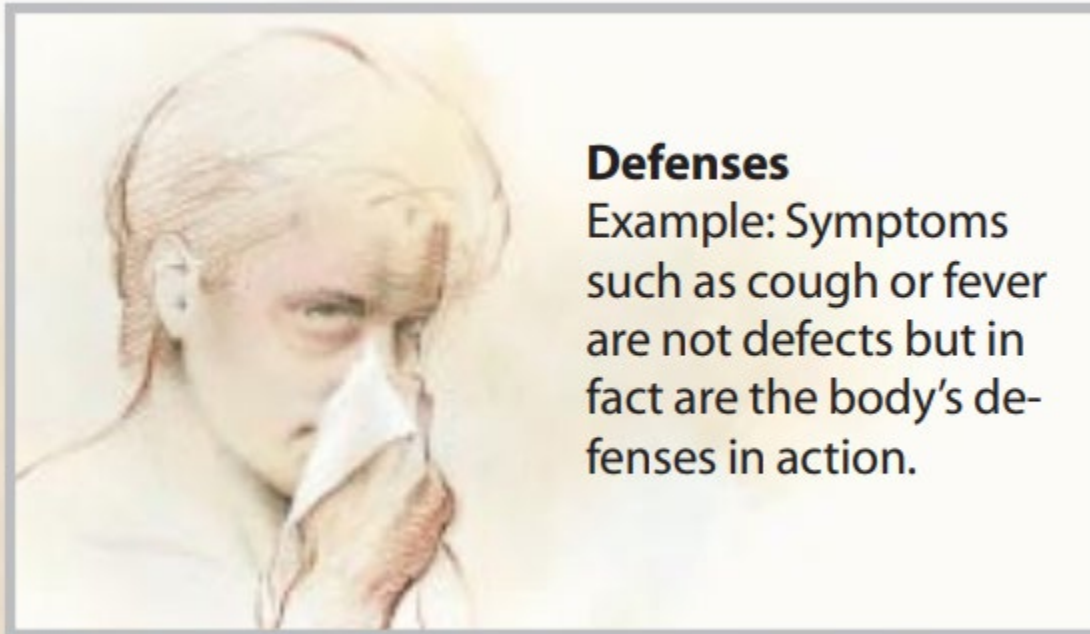


Constraints

Example: The design of the human eye leads to a blind spot and allows for detached retinas. The squid eye is free of such problems.



Defesas – espirro, febre, etc.



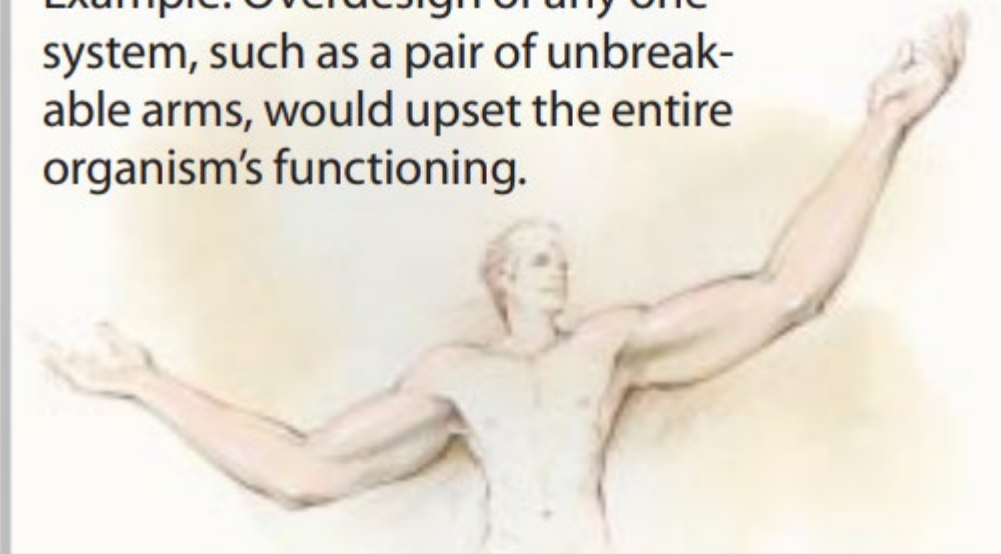
Defenses

Example: Symptoms such as cough or fever are not defects but in fact are the body's defenses in action.

Troca de algo em retorno de outra coisa

Trade-offs

Example: Overdesign of any one system, such as a pair of unbreakable arms, would upset the entire organism's functioning.

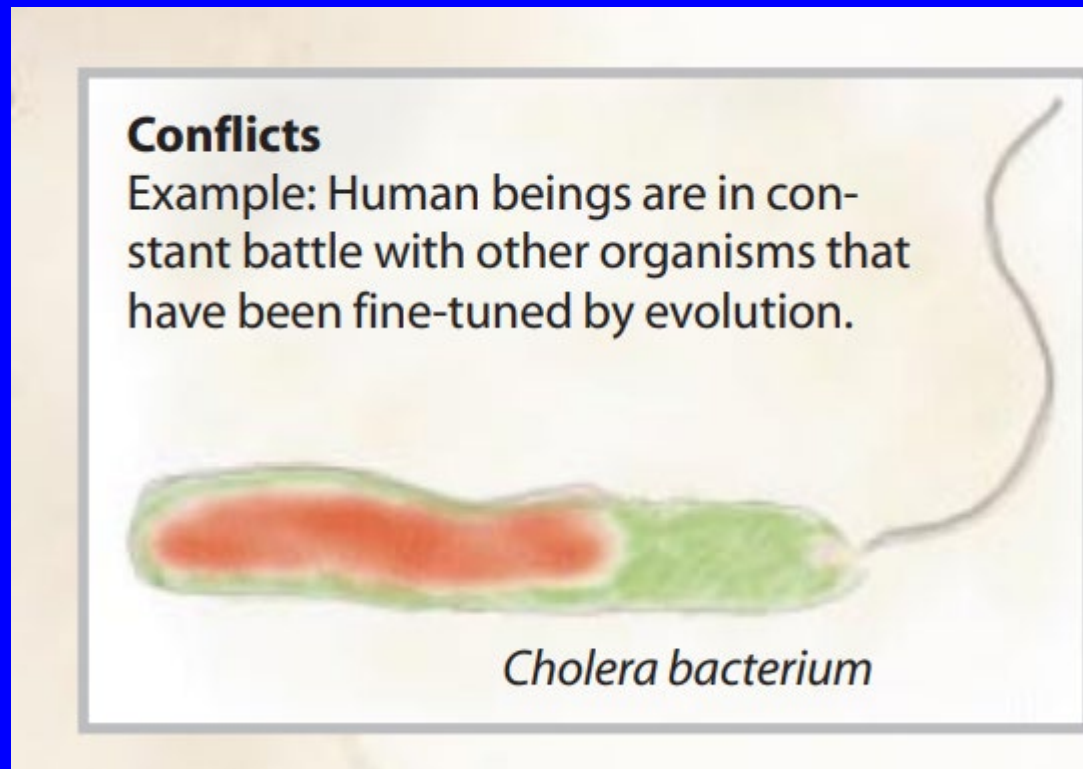


Apêndice – por que não desaparece?



APPENDIX is most likely here to stay. Evolutionary pressure selects against the smaller appendix (*above*), because inflammation and swelling can cut off its cleansing blood supply, making infections more life-threatening. Larger appendices are thus actually selected for.

Conflitos – luta entre humanos e bactérias, vírus, predadores



Ambientes novos – disponibilidade de gordura, sal, etc.

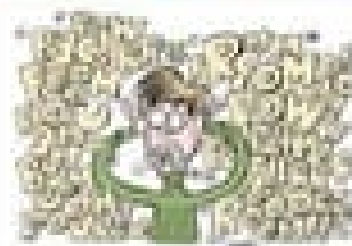


Novel environments

Example: The human body has only recently adopted its current environment, filled with former rarities such as high-fat foods.

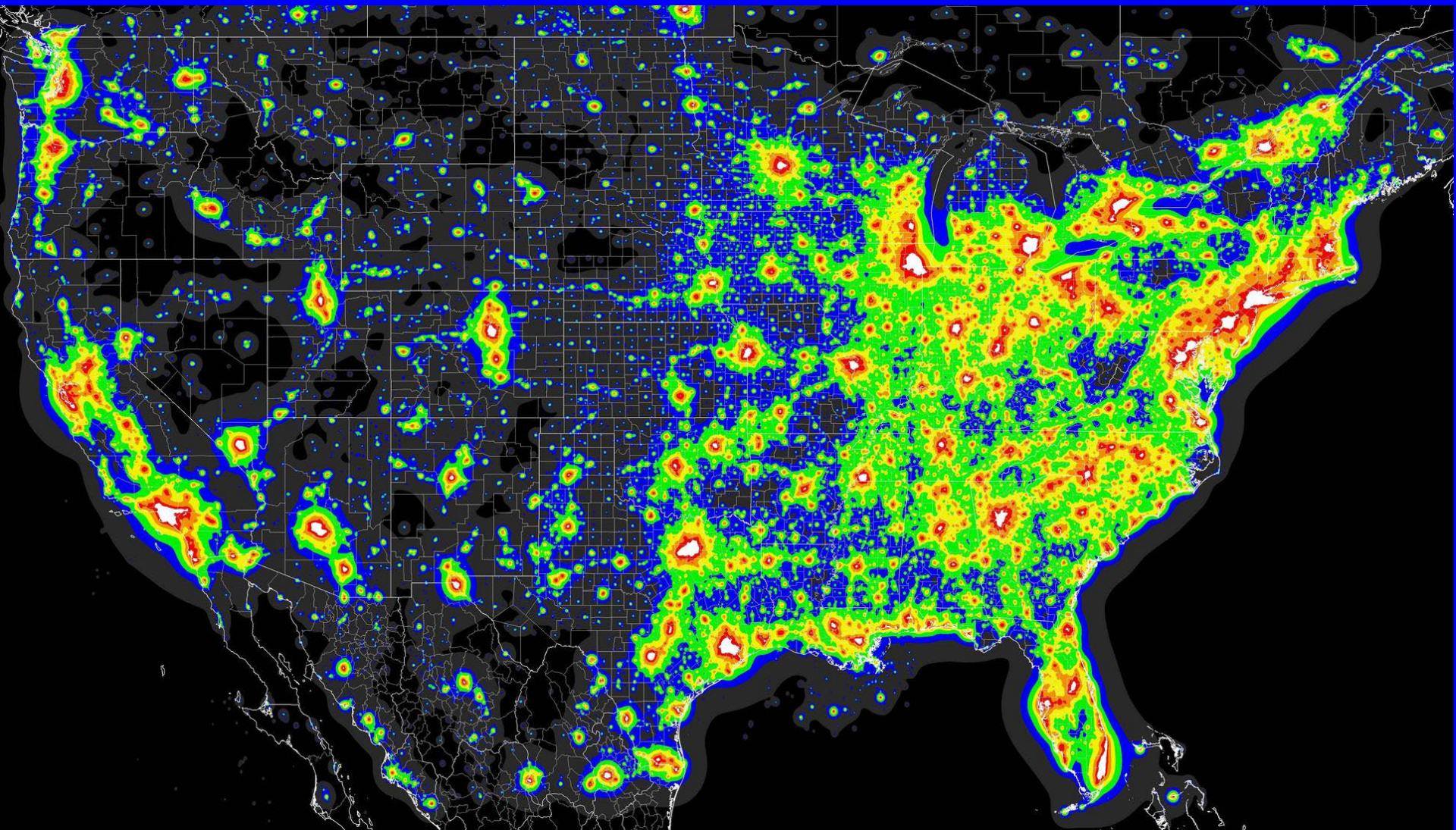
- Os efeitos negativos da poluição sonora na saúde dos seres humanos são:

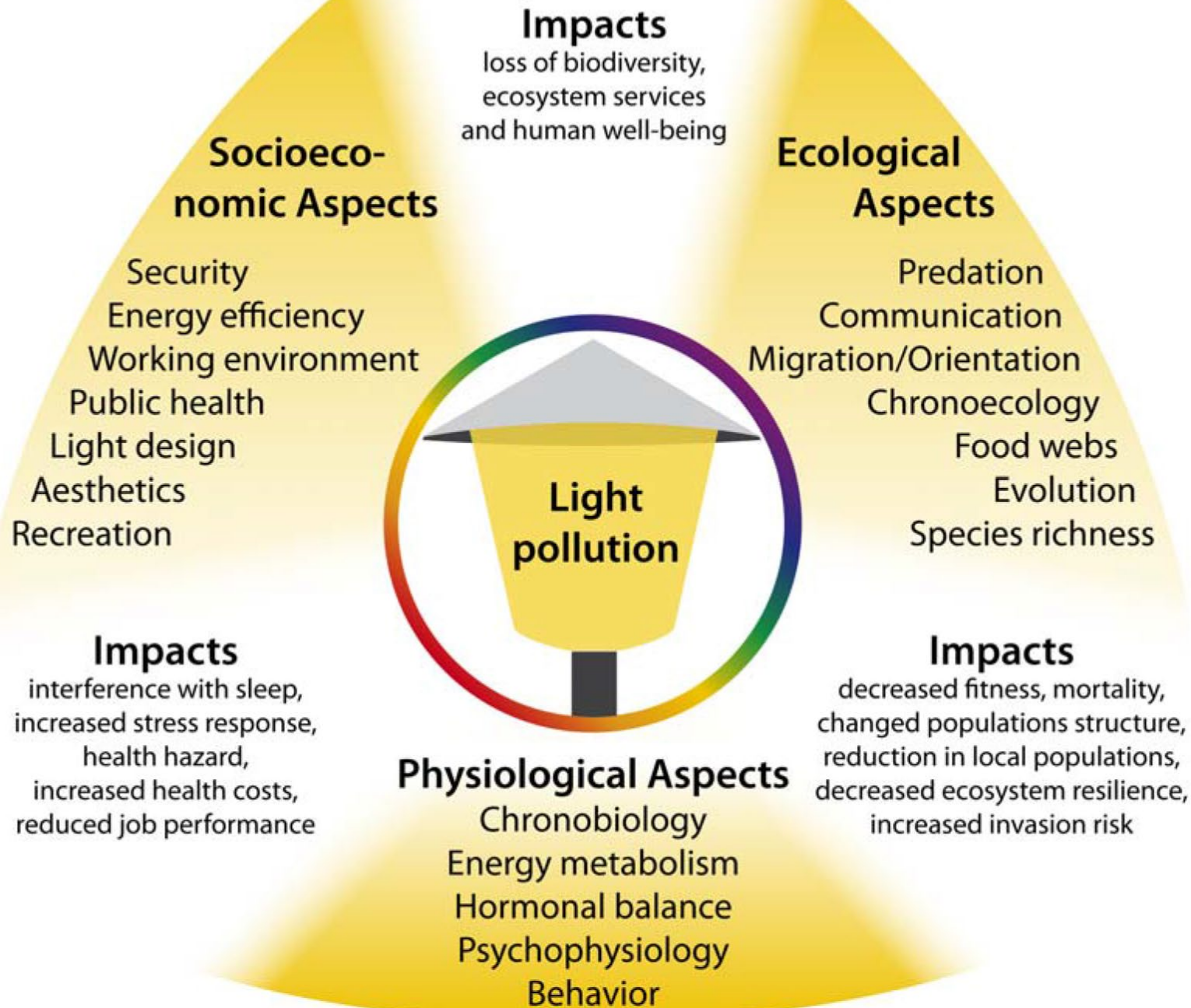
- insónia;
- stress;
- depressão;
- perda de audição;
- agressividade;
- perda de atenção e concentração;
- perda de memória;
- dores de cabeça;
- aumento da pressão arterial;
- cansaço;
- gastrite e úlcera;
- queda do rendimento escolar e no trabalho;
- surdez.



- Para evitar os efeitos nocivos da poluição sonora é importante evitar locais com muito barulho.

Poluição luminosa





Poluição luminosa



of sea turtles hatch each year.



Cervo – assusta com luz do carro

1-2 milhões/ano nos EUA



O atropelômetro do Centro Brasileiro de Ecologia de Estradas (CBEE) da Universidade Federal de Lavras (UFLA) aponta que, em 2020, já morreram 284,8 milhões de animais silvestres de 450 espécies nas estradas brasileiras.



Evolution of Virulence

Changes in virulence relate to the life history of the infectious agent and its mode of transmission. As elucidated by Paul W. Ewald of Amherst College, infection requiring direct contact will ordinarily drive a pathogen toward a state of lowered virulence, because the host must remain mobile enough to interact with others. But intermediaries that spread disease-causing agents, even from totally incapacitated hosts, can cause a change toward more virulence. Behavioral choices, such as safer sex, can also alter the makeup of the pathogen.

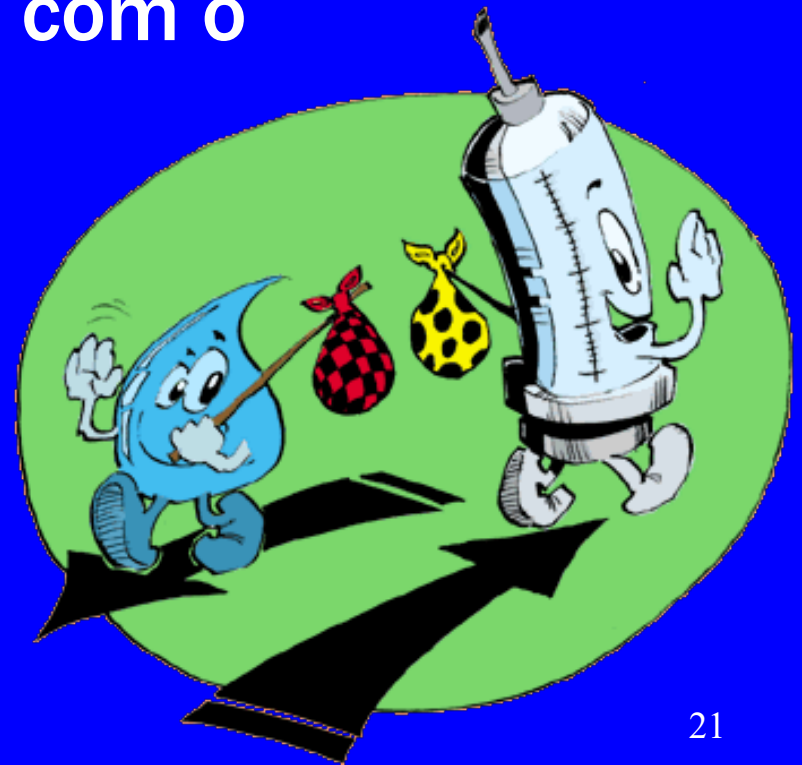


**SELECTION FACTORS
FAVORING HIGHER
VIRULENCE**



**SELECTION FACTORS
FAVORING LOWER
VIRULENCE**

- Antibióticos e vacinas
- Adaptação dos patógenos
 - Ex.: Tuberculose
- Teoria: “patógenos tornam-se benignos após longa associação com o hospedeiro”
 - Ex.: Sífilis



Evolução dos micróbios

- Ebola
- Muito virulento – dura pouco
- Linhagens de HIV com baixa virulência
- Disenteria – tipos virulentos combatidos com vacinas, ficaram os menos virulentos
- Os menos virulentos ajudam a imunizar contra os mais virulentos

Novos ambientes – novas ameaças

New Environments Bring New Health Threats

Common Threats to Health from 20,000 B.C. to Modern Times

Accidents

Starvation

Predation

Infectious diseases



Common Threats to Health Today (in Technologically Advanced Cultures)

Heart attack, stroke and other complications of atherosclerosis

Cancer

Other chronic diseases associated with lifestyle and longevity

Noninsulin-dependent diabetes

Obesity

New infectious diseases



Exemplos da teoria de evolução aplicada a Saúde Humana

- 1. Dor é uma defesa para evitar danos aos tecidos
- 2. Náusea, vômitos e diarreia são meios úteis de livrar o corpo de infecção e toxinas
- 3. Febre é uma defesa que protege contra infecção
- 4. Baixos níveis de ferro associados com infecção - bactérias não tem acesso

Segurar o ferro!

- Microorganismos:
- 1. Lise de eritrócitos, digerir hemoglobina e assimilar heme
- 2. Obter ferro intracelular do hospedeiro
- 3. Remover ferro de transferrin

Segurar o ferro!

- Hospedeiro:
- 1. Proteínas que seguram a ferro
- Transferrin no sangue, linfa, Ferritin nas células, Lactoferritin nas secreções, das glândulas lacrimais, sistema respiratória, digestiva
- Suprimir assimilação do ferro quando infectada IL-1, IL-6, TNF

Segurar o ferro!

- Ferro Aumenta? Risco para:
- Neoplasia
- Infecção
- Cardiomiopatia
- Problemas endócrinas

Segurar o ferro!

- Nativos na Somália
- Com baixo nível de ferro no soro
- Metade receberam suplemento com ferro
- Depois de um mês
- 51% suplementadas infectadas contra 11% no grupo placebo
- Em cobaias – Fe aumenta virulência de *E. coli* 100.000 vezes

Cuidado com ferro em pacientes com doenças

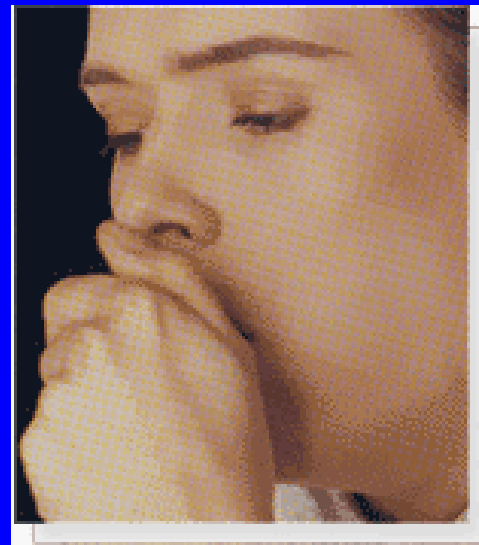
- Para os que receberam **ferro** suplementar 64% mais parasitemia depois de 6 e 12 meses, e mais internações no hospital por causa da malária. Aumentou internações também para sarampo, otite, e pneumonia.
- **Ferro suplementar** para mulheres grávidas anêmicas em regiões com malária pode ser contraindicada.

Diarreia

- Defesa do intestino
- Músculos no intestino contraem mais rapidamente para tirar as bactérias
- Usando drogas como lomatil limita as contrações e prolongam a infecção
- Outros tipos de remédios que não afetam as contrações seriam melhores




- **Diarréia e tosse como mecanismos evolutivos de defesa;**



- A temperatura mais alta do corpo (febre) facilita a destruição de agentes patológicos no combate a infecções;

Axilar	37°C
Oral	37,5°C
Timpânica (oído)	37,5°C
Rectal	38°C



Doenças Genéticas Persistem

- Fibrose cística
- Benefício de ter uma cópia do alelo
- Custo de ter duas cópias
- Porque a mutação persiste, e é mais comum na Europa em Caucasianas?
- Protege contra Cólera
- Associar com regiões e épocas

Doenças Genéticas Persistem

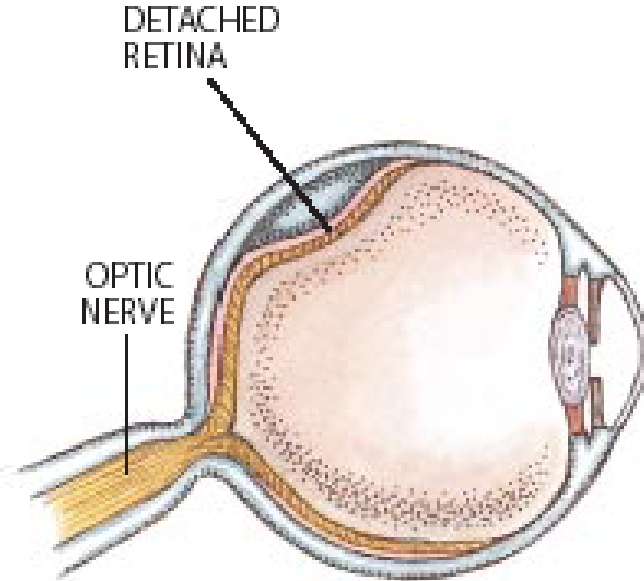
- Anemia Falciforme
- Benefício de ter uma cópia do alelo
- Custo de ter duas cópias
- Porque a mutação persiste, e é comum na África em negros?
- Protege contra Malaria
- Associar com regiões e épocas

Porque o corpo falha

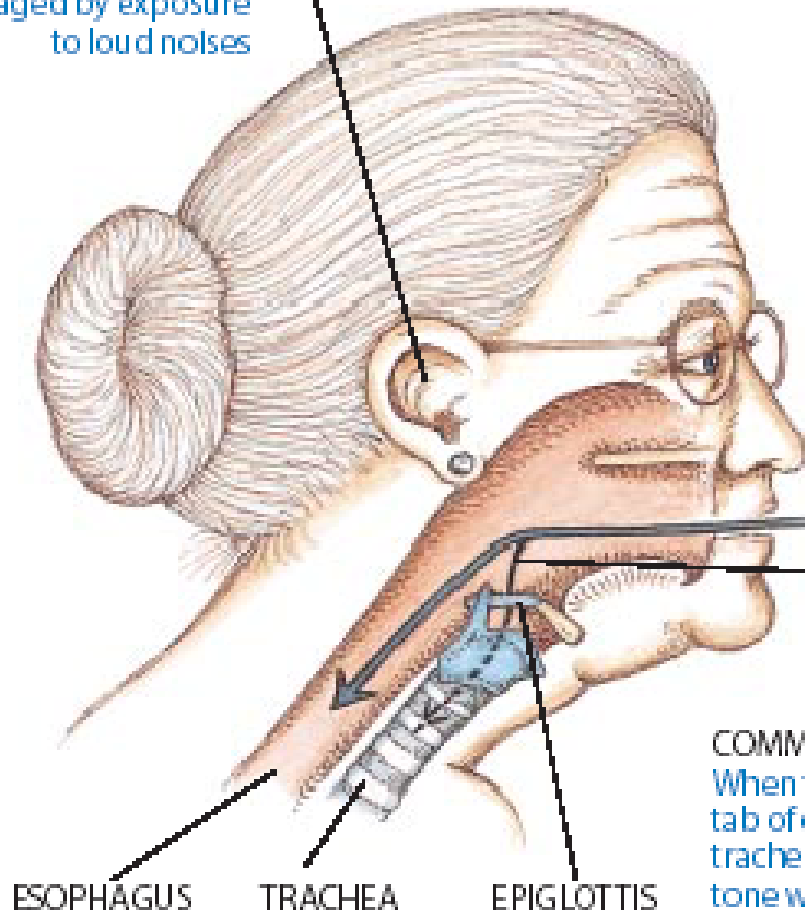
- Envelhecemos
- O corpo tem muitas falhas
- Estas falhas são agravadas com idade
- Como corrigir ou compensar?

Flaws

EAR WITH FRAGILE TRANSMITTERS
Hair cells of the inner ear, which relay sound information to the brain, become damaged by exposure to loud noises



WEAK LINK BETWEEN RETINA AND BACK OF EYE
This frail connection exists in part because the optic nerve, which carries visual signals from the retina to the brain, connects to the retina only from the inside of the eye, not from the back

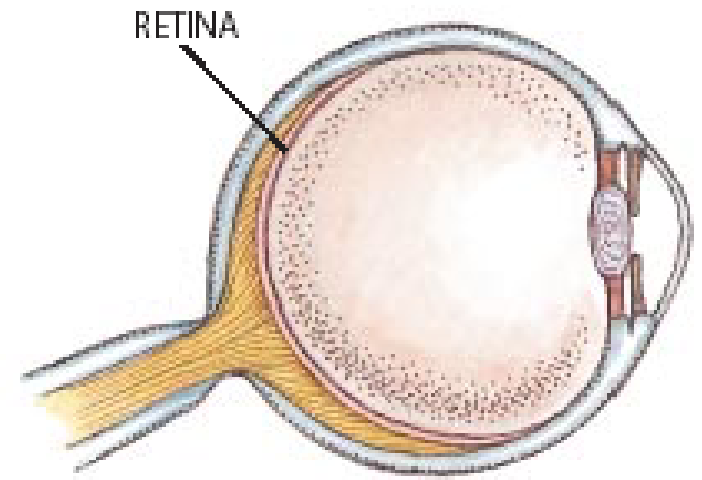


UNWANTED FLOW OF FOOD

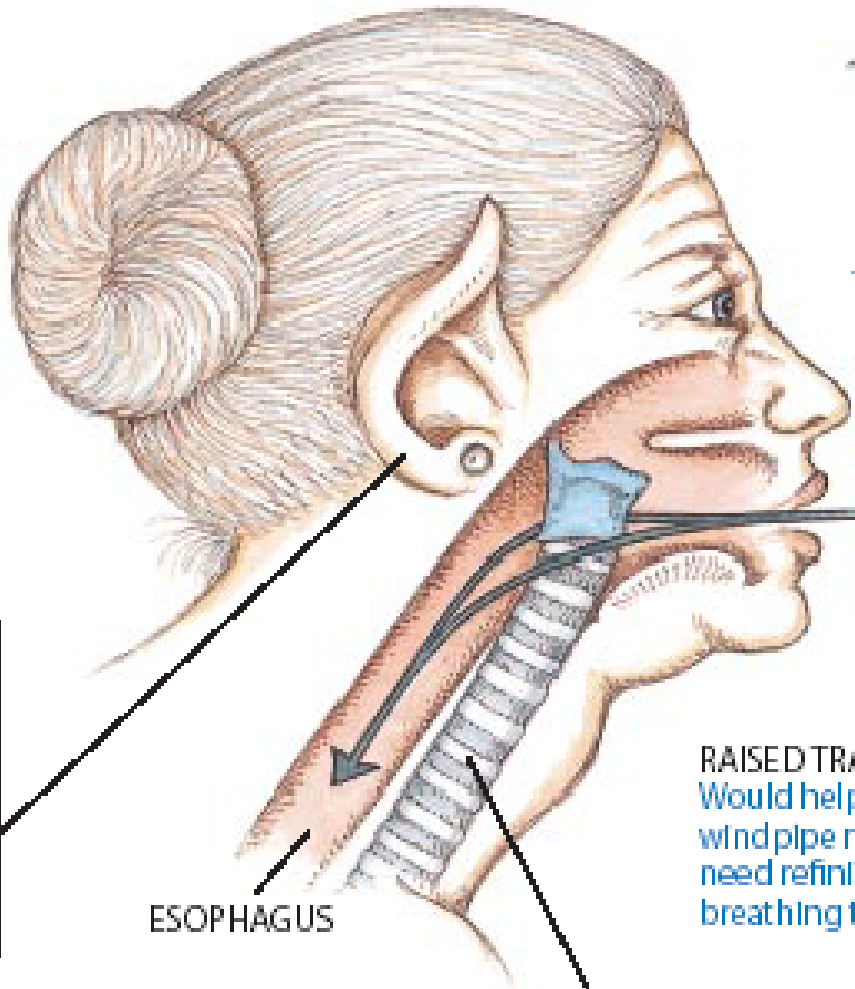
COMMON UPPER PASSAGEWAY FOR FOOD AND AIR
When food travels toward the esophagus, a flaplike tab of cartilage (the epiglottis) closes off the trachea, or windpipe. A progressive loss of muscle tone with age decreases the tightness of the seal, raising the risk of inhaling food or drink

problems
to design
d eye sug-
ent that
d the like-
etach-
mical
have pre-
he elderly.
gn of the
and diges-
; choking
lder peo-
angement
that prob-
ost of se-

Fixes



OPTIC NERVE ATTACHED TO BACK OF RETINA
Might stabilize the retina's connection
to the back of the eye, helping to
prevent retinal detachment



SAFER FLOW
OF FOOD

RAISED TRACHEA
Would help food and drink to bypass the
wind pipe more effectively. This design would
need refining, though, because it would disrupt
breathing through the mouth and the ability to speak

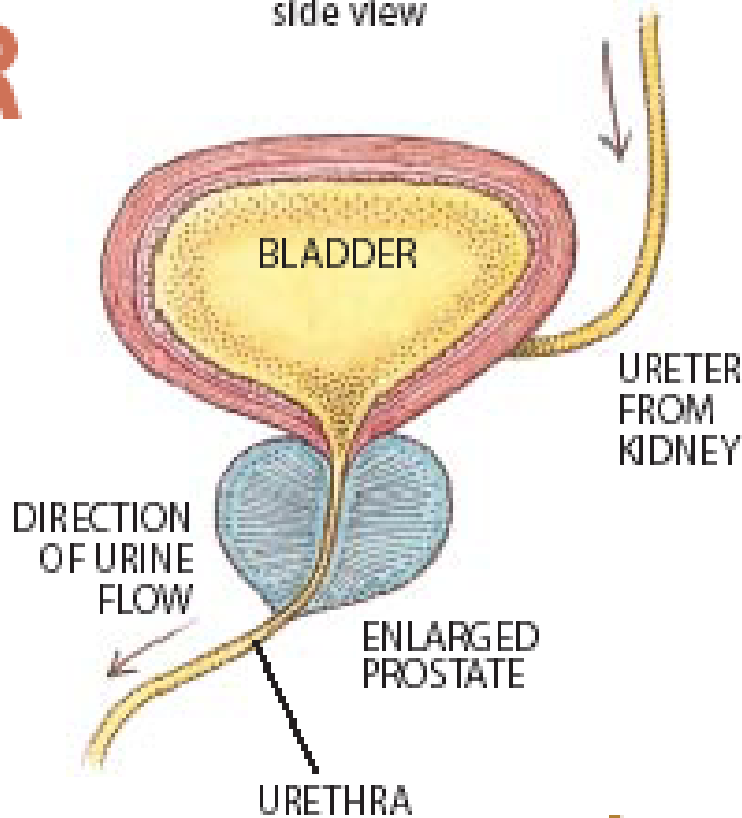
MOBILE OUTER EAR
sound with greater
; to compensate for
internal breakdowns

RE PLENTIFUL AND
URABLE HAIR CELLS
erve hearing longer

ESOPHAGUS

TRACHEA

MALE PROSTATE
side view



Flaw

URETHRA PRONE TO CONSTRICTION

The prostate becomes enlarged in one of every two males at some point in life.

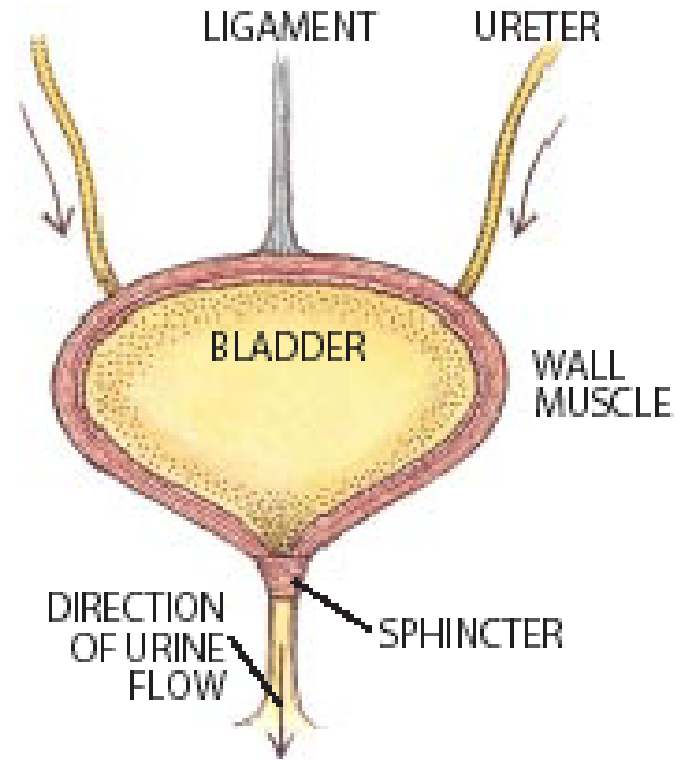
As it grows, it squeezes the urethra, potentially obstructing the flow of urine.

Total obstruction can be fatal

Fix

URETHRA HUGGING OUTSIDE OF PROSTATE

FEMALE BLADDER
front view



Flaw

MUSCLES AND LIGAMENTS THAT WEAKEN WITH TIME

Particularly after multiple pregnancies, the muscles of the pelvic floor and the bladder, and the ligaments that support the bladder, can sag, leading to incontinence

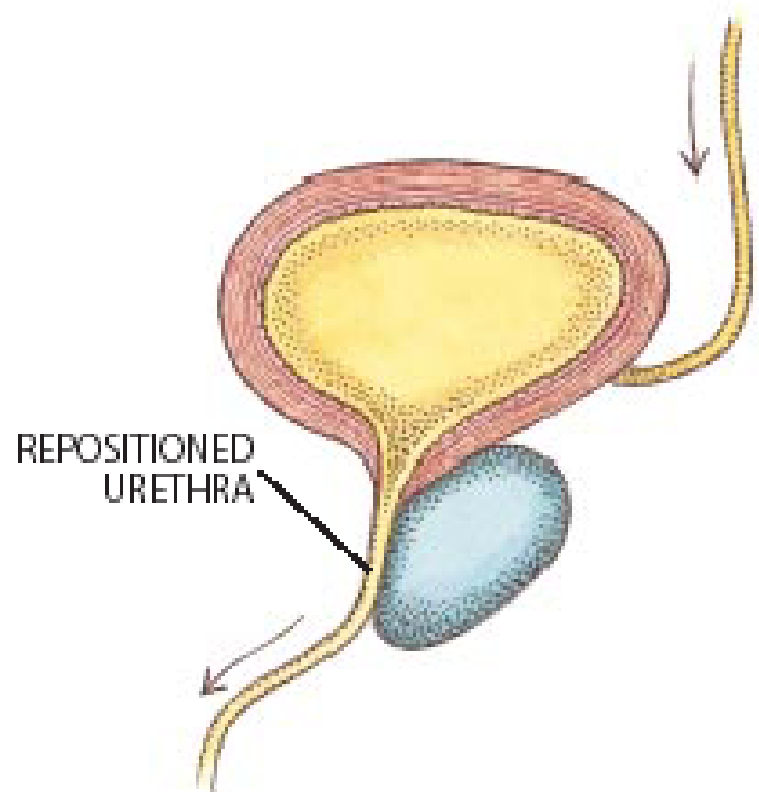
Fix

STRONGER SPHINCTER MUSCLES IN BLADDER

ifica-
ign.

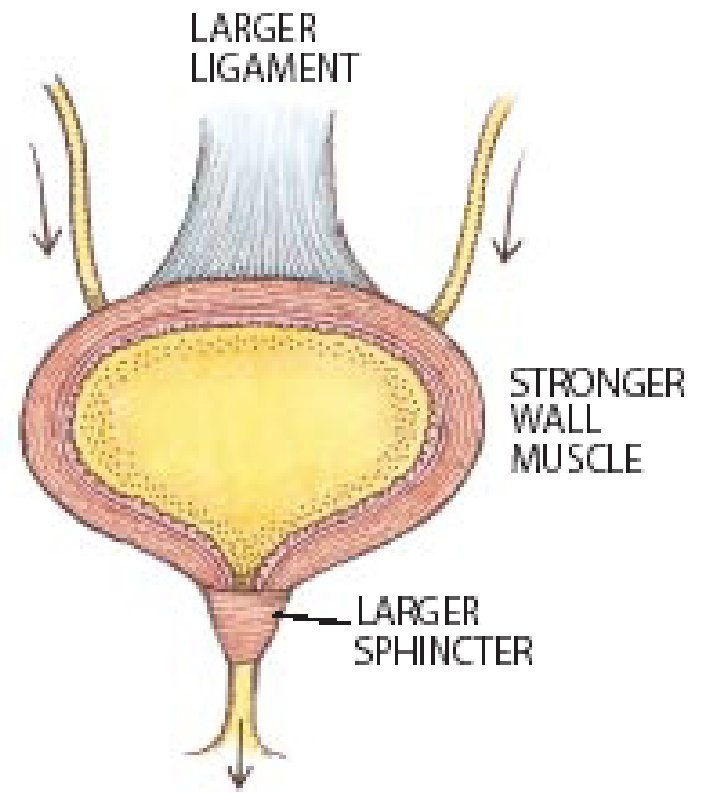
FIX

URETHRA HUGGING OUTSIDE OF PROSTATE
Would not be squeezed if the prostate became enlarged



FIX

STRONGER SPHINCTER MUSCLES IN BLADDER
AND MORE DURABLE LIGAMENTS
Would increase control over bladder function

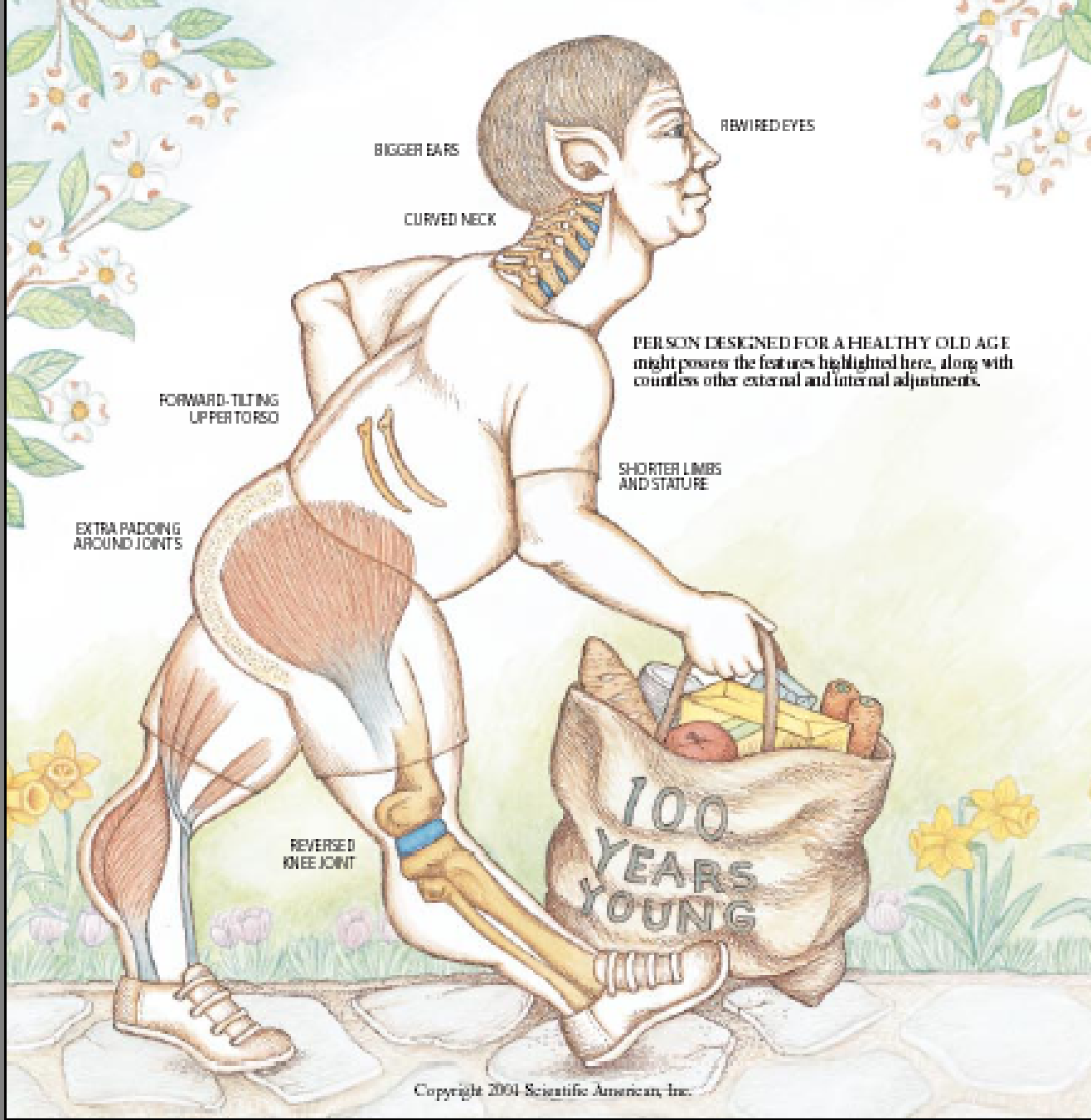


The Authors

BRUCE A. CARNES and ROBERT N. ...
ing interest in the processes that underlie
s professor in the School of Public Health
at Chicago. He and Carnes, both senior
ational Opinion Research Center/Center
f Clinical Health Research and

Further Information

ON GROWTH AND FORM. D'Arcy Wentworth Thompson. Expanded
edition, 1942. (Reprinted by Dover Publications, 1992.)
THE PANDA'S THUMB: MORE REFLECTIONS IN NATURAL HISTORY.
Stephen Jay Gould. W. W. Norton, 1980.
THE BLIND WATCHMAKER: WHY THE EVIDENCE OF EVOLUTION REVEALS
a Human tendency. Dennis D. ... W.W.Norton, 1986



BIGGER EARS

REWIRED EYES

CURVED NECK

PERSON DESIGNED FOR A HEALTHY OLD AGE
might possess the features highlighted here, along with
countless other external and internal adjustments.

FORWARD-TILTING
UPPER TORSO

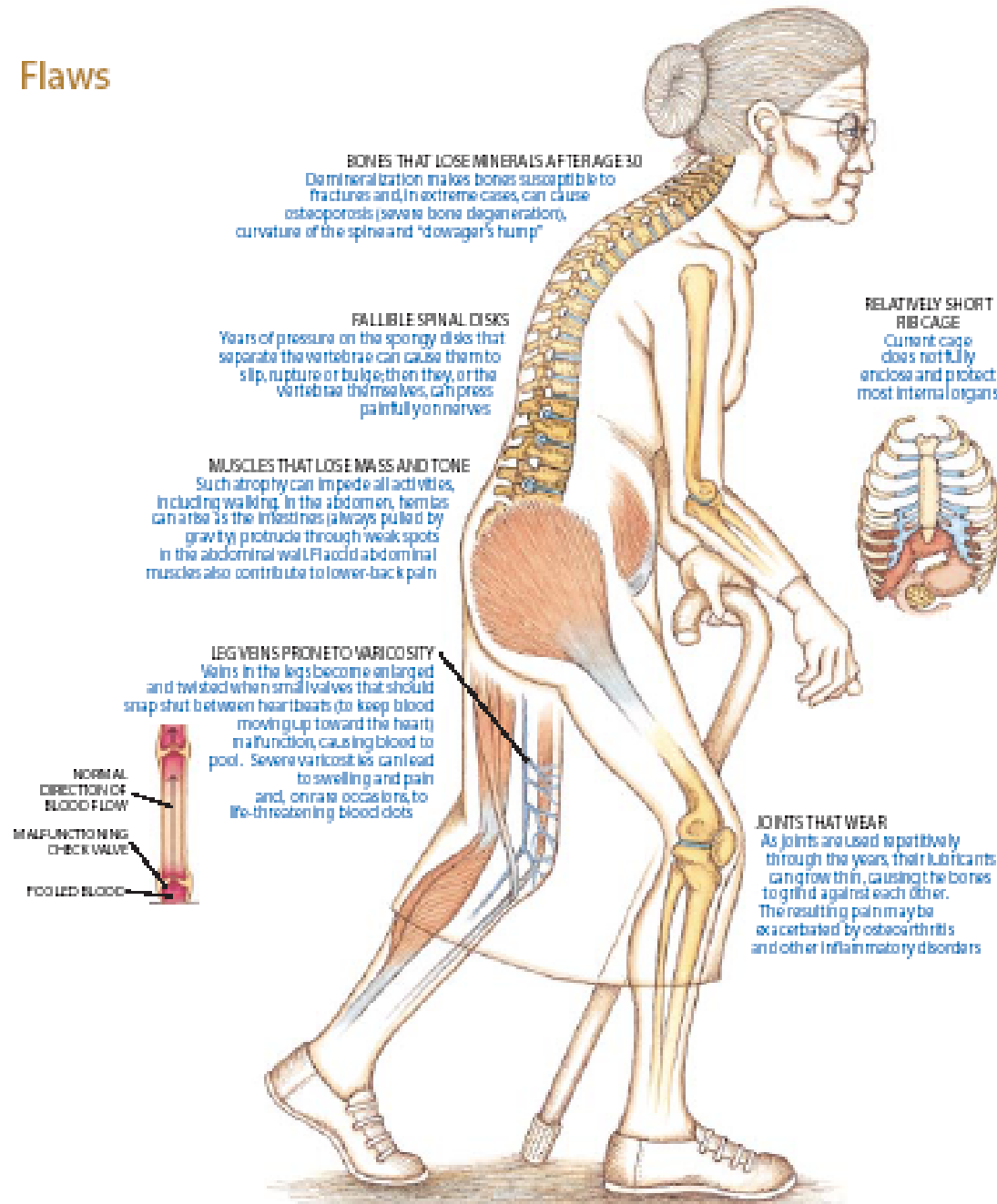
SHORTER LIMBS
AND STATURE

EXTRA PADDING
AROUND JOINTS

REVERSED
KNEE JOINT

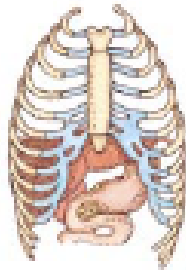
Copyright 2004 Scientific American, Inc.

Flaws



SHORTER STATURE
 Would provide a lower center of gravity, perhaps preventing the falls that often fracture demineralized bones

CAGE WITH ADDED RIBS
 Could help prevent hernias and other problems by holding organs in place more effectively



FORWARD-TILTING UPPER TORSO
 Would relieve pressure on vertebrae, thereby lessening the risk of ruptured or slipped disks, which contribute, along with weakening abdominal muscles, to lower-back pain

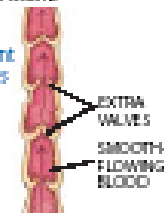
CURVED NECK WITH ENLARGED VERTEBRAE
 Would counterbalance the tilted torso and enable the head to stay up and face forward

THICKER DISKS
 Would resist destructive pressures

EXTRA MUSCLES AND FAT
 Would add weight on the bones, which would help counter the effects of demineralization; they would also cushion bones against breakage during falls

THICKER BONES
 Would protect against breakage during falls

LEG VEINS WITH MORE CHECK VALVES
 Would combat the development of varicose veins



KNEE ABLE TO BEND BACKWARD
 Would make the bones less likely to grind and deteriorate, especially if the knee never locked in place. But the absence of a locking mechanism would make it hard to stand for very long, so further modifications would be needed

LARGER HAMSTRINGS AND TENDONS
 Would help support the leg and hip

Exemplos da teoria de Medicina Darwiniana

- Menstruação seria uma defesa contra infecção – tirando a camada superficial do interior do útero mensalmente – assim o corpo se livra de organismos que podem chegar com o sêmen e fluidos seminais

Historia dos humanos

- Caça e colheita
- Açúcar e gordura raro no ambiente
- Comer em excesso para guardar para épocas de falta
- A tendência continua
- Maior problema para saúde no Brasil – obesidade (mais freqüente)

Historia dos humanos

- Andava muito
- Agora fica parado, sentado
- Corpo adaptado para outras atividades
- Seleção eliminava problemas
- Alergias severas
- Vivia menos tempo – importa?

Dieta Paleolítico

- O homem mudou a sua dieta drasticamente depois do fim do Paleolítico, em torno de 15.000 anos atrás, quando começou a Agricultura
- Entrou grãos, feijão, batata, muitos carboidratos fáceis, e mais tarde doces, grande concentração de calorías em pouco espaço de cultivo

Click on a food group in the pyramid to learn more.



Others Category
(fats, oils, & sweets)
eat sparingly

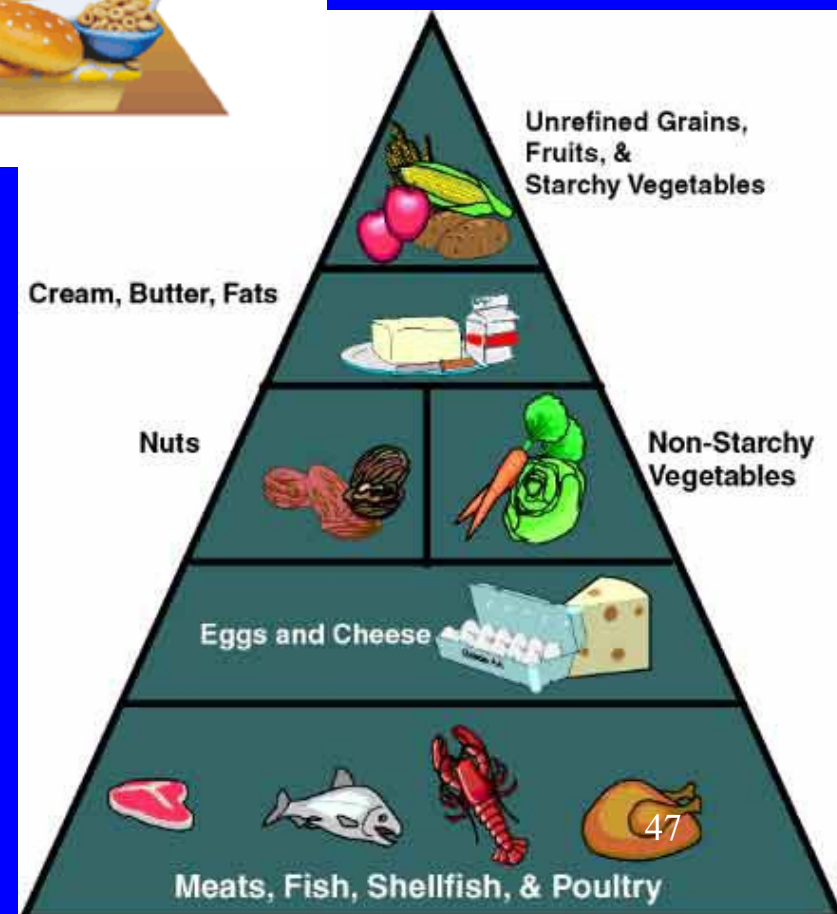
Milk Group
3-4 servings

Meat Group
2-3 servings

Vegetable Group
3-5 servings

Fruit Group
2-4 servings

Grain Group
6-11 servings



Sal – homem antigamente consumia pouco – aqui comparando povos

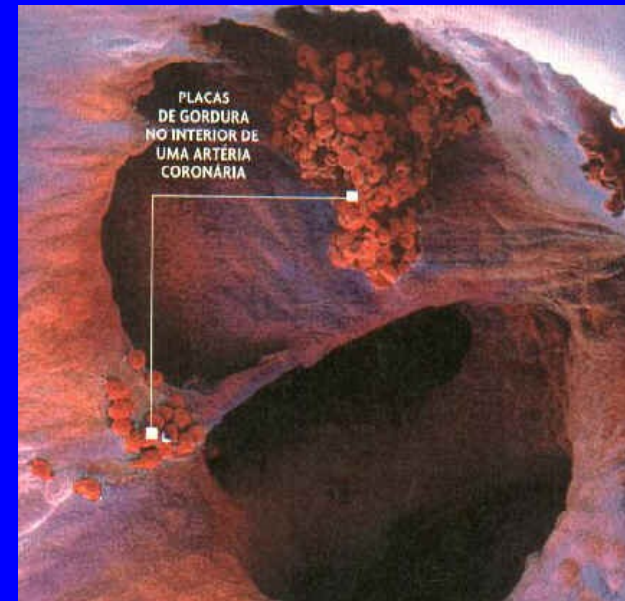
COMPARISON OF FOUR LOW-SODIUM CENTERS AND REMAINING 48 INTERSALT CENTERS

<u>VARIABLES</u>	<u>YANOMANO</u>	<u>XINGU</u>	<u>PAPUA NEW GUINEA</u>	<u>KENYA</u>	<u>REMAINING 48 CEI</u>
Lifestyle factors					
24-h sodium (median), <i>mmol</i>	< 1	6	27	51	160
Sodium/potassium ratio (median)	< 0.01	0.08	0.48	1.8	3.4
BMI	21.2	23.4	21.7	20.8	25.2
Alcohol drinkers, %	0	0	8.7	30.7	53.0
Blood pressure					
Systolic (median), <i>mm Hg</i>	95.4	98.9	107.7	109.9	118.7
Diastolic (median), <i>mm Hg</i>	61.4	61.7	62.9	67.9	74.0
Hypertensive, %	0	1.0	0.8	5.0	17.4
Systolic slope with age, <i>mm Hg/10 y</i>	-1.1	+0.6	-1.4	+2.4	+5.0

Lidando Com a Novidade

Inovações da modernidade - doenças

- Estilo de vida (sedentarismo)
- Alimentação



Evolução é importante para medicina

Indivíduos variam (polimorfismo) e estas variações herdáveis afetam a eficácia das drogas

Muitas doenças tem uma natureza evolucionaria: doenças infecciosas, câncer

Porque envelhecemos?

A senescência é pouco mais do que erosão ou há genes envolvidos?

Porque ficamos doentes?

Doença é realmente defesa do corpo. O menor de duas coisas ruins

Febres, espirro, tosse, ansiedade, nervosismo, vomito, desmaio, menstruação

Porque ficamos doentes?

Conflito e competição com outros organismos em evolução

Vírus replicando dentro de células, vermes dentro dos tecidos, bactérias, prions

Porque ficamos doentes?

Aspectos novos do ambiente

Toxinas, radiação, animais domésticos,
obesidade

recurso superabundante, estilo da vida moderna
(sedentária)

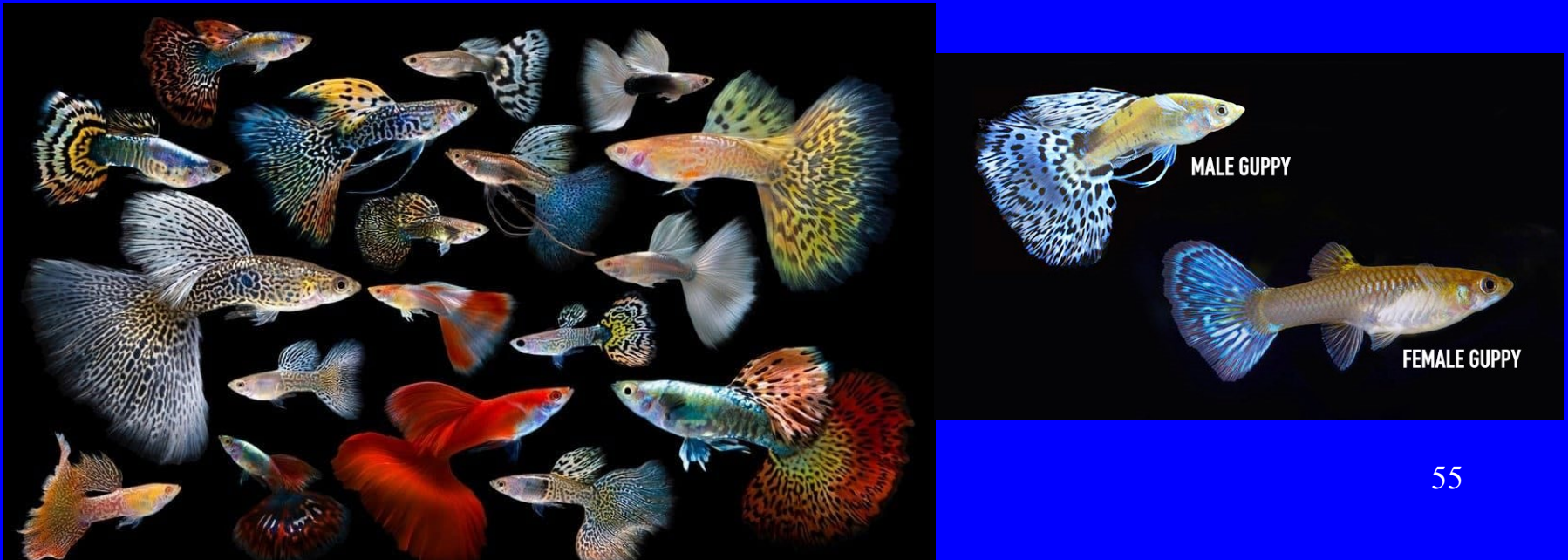


Deprimido - depressão

- Dor ou sofrimento – se for prolongado, causa depressão e reduz o poder de ação.
- Porém é bem adaptado para fazer uma criatura guardar contra coisas perigosas
- Em quais situações a depressão é adaptava?
- 80% dos primeiros casos em mulheres ligadas a um evento severo
- Procurar fins intangíveis

Exemplos

- Ansiedade – originou como defesa contra situações perigosos – fuga e evitar
- Lebistes em aquário com predadores:
- Vantagem de ser medroso?



Depressão

- Uma defesa?
- Uma defesa desregulado?
- Um defeito?

Exemplos da teoria de evolução aplicada a Saúde Humana

- 1. Dor é uma defesa para evitar danos aos tecidos
- 2. Náusea, vômitos e diarreia são meios úteis de livrar o corpo de infecção e toxinas
- 3. Febre é uma defesa que protege contra infecção
- 4. Baixos níveis de ferro associados com infecção - bactérias não tem acesso

Diarreia

- Defesa do intestino
- Músculos no intestino contraem mais rapidamente para tirar as bactérias
- Usando drogas como lomatil limita as contrações e prolongam a infecção
- Outros tipos de remédios que não afetam as contrações seriam melhores

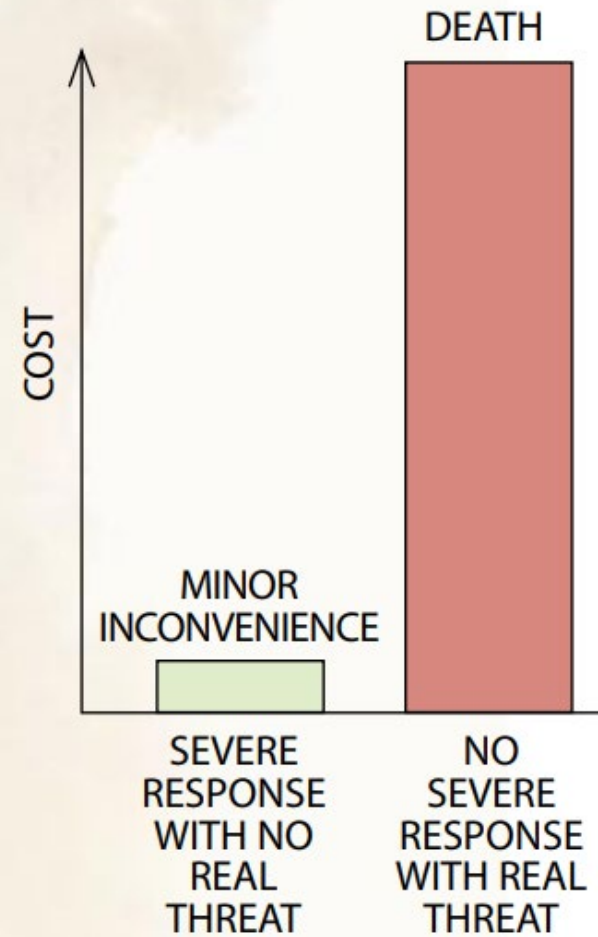
Enjôo na gravidez

- Proteger o embrião
- Quais alimentos?
- Brócolis e couve-flor – alimentos com cheiro forte e sabor amargo – toxinas!
- Toxinas contra insetos herbívoros
- L-isothiocyanate pode quebrar cromossomos

Mudanças na Grávida

- Mudar hormônios e sensibilidade
- Carne OK – desde que bastante fresco
- Aversão a café
- Mulheres que não tem enjôo – mais propensos a aborto espontâneo
- Teoria – seja saudável – diversifica as toxinas!

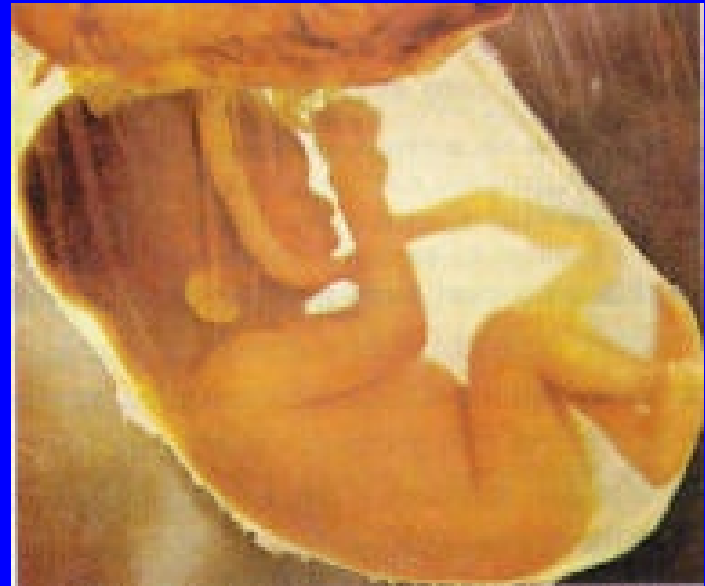
Analogia-
Detector
de
fumaça



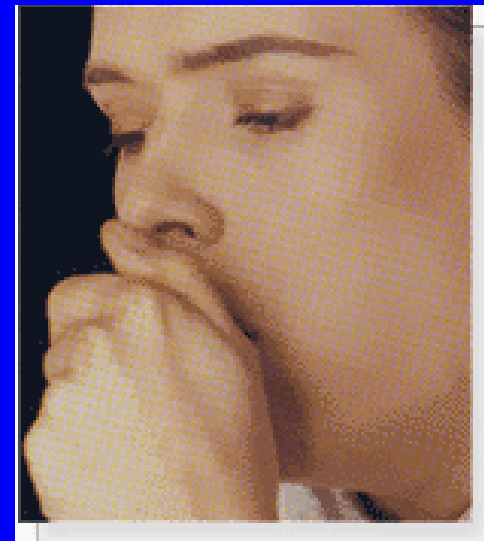
MUCH SUFFERING is unnecessary but inevitable because of the smoke-detector nature of our defenses. The cost of a false alarm—a strong reaction such as vomiting in the absence of a true threat to life—is temporary unpleasantness. But the cost of no alarm in the presence of a true threat, such as a food toxin, could mean death. A lack of defensive response during pregnancy, for example, could kill the fetus.

feto nos primeiros meses

Vulnerabilidade do feto nos primeiros meses de gravidez;



- **Diarréia e tosse como mecanismos evolutivos de defesa;**



Exemplos

- Enjôo matinal em mulheres grávidas
 - A mãe evita alimentos que podem conter substâncias tóxicas que podem danificar o embrião em desenvolvimento
- Ansiedade – originou como defesa contra situações perigosos – fuga e evitar
- Evolução de bactérias resistentes a antibióticos

Evolução é importante para medicina

- Indivíduos variam (polimorfismos) e estas variações herdáveis contribuem para a eficácia das drogas
- Muitas doenças tem uma natureza evolucionaria: doenças infecciosas, câncer
- Porque envelhecemos?
- A senescência é pouco mais do que erosão ou há genes envolvidos?

Por que evolução fez um corpo tão vulnerável?

Algumas partes
bem-feitos

Outros com
problemas



Seis razoes porque existem doenças

- Seleção é lento

- 1. Incompatibilidade – corpo em ambiente novo
- 2. Competição com organismos que evoluem rapidamente

- Seleção tem limitações

- 1. Cada característica envolve trocas
- 2. Limitações de seleção natural

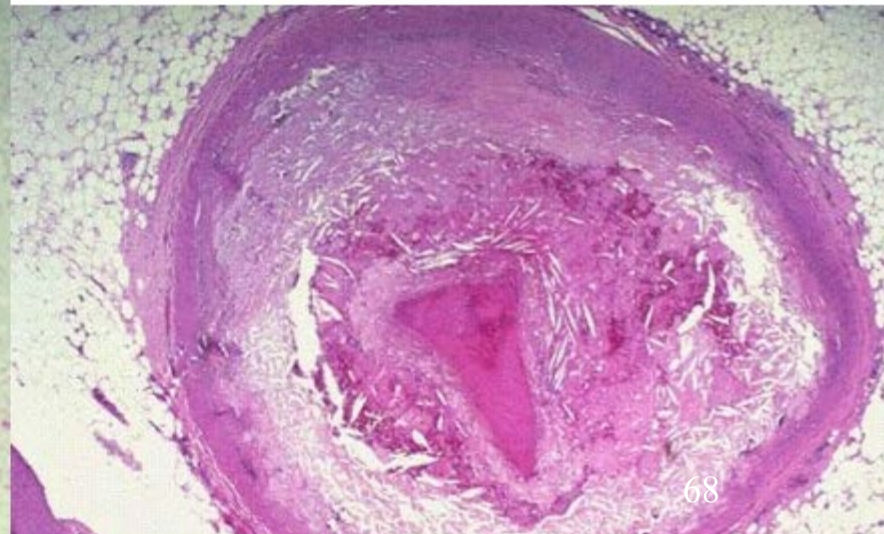
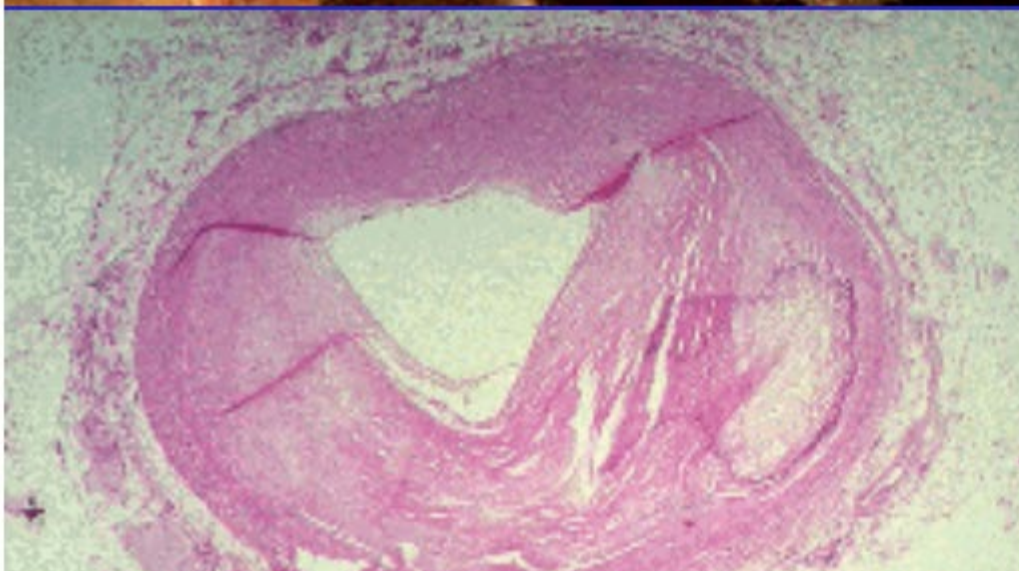
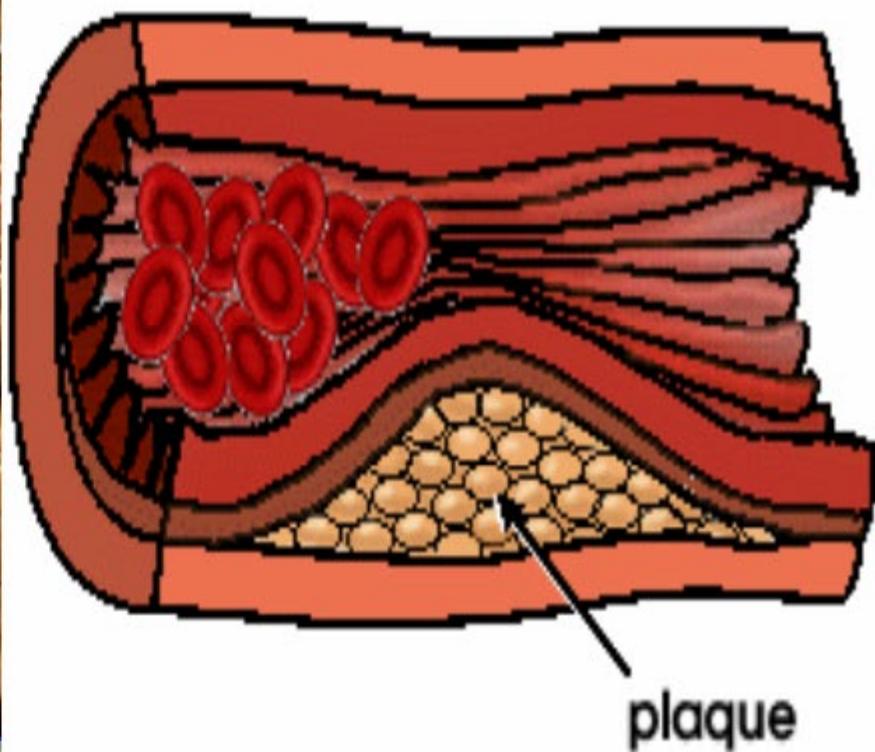
- Não entendemos

- 1. Seleção prioriza R/S – e não a saúde
- 2. Defesa pode envolver sofrimento

Câncer de mama

- Muito mais comum agora
-
- Hormônios
- > 400 ciclos agora
- ~ 100 antes
- Exposição a luz a noite

Atheroma



Colesterol

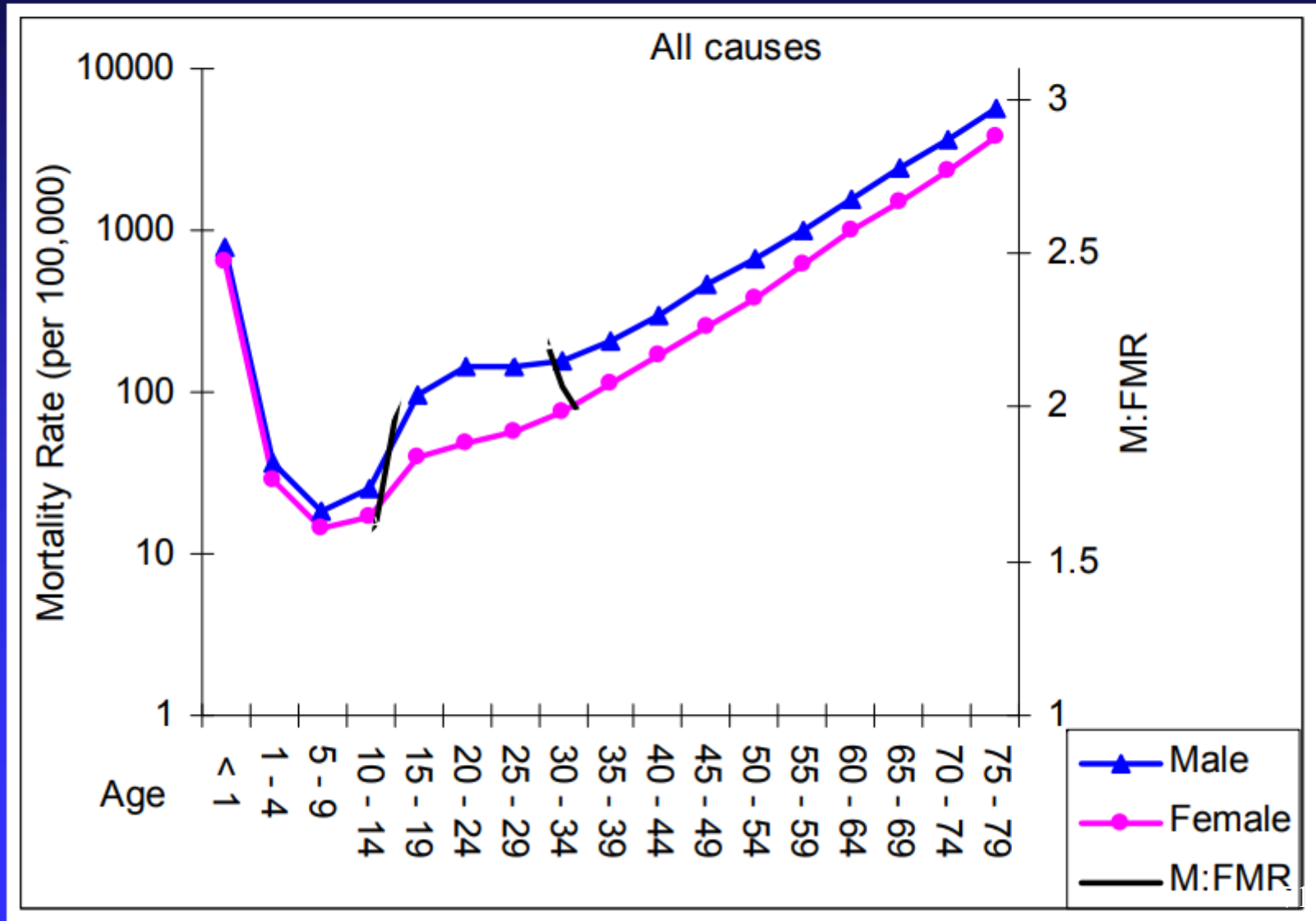
■ Modern American	200
■ 20 pre-industrial	131
■ 5 hunter-gatherer	123
■ Rural Chinese	127

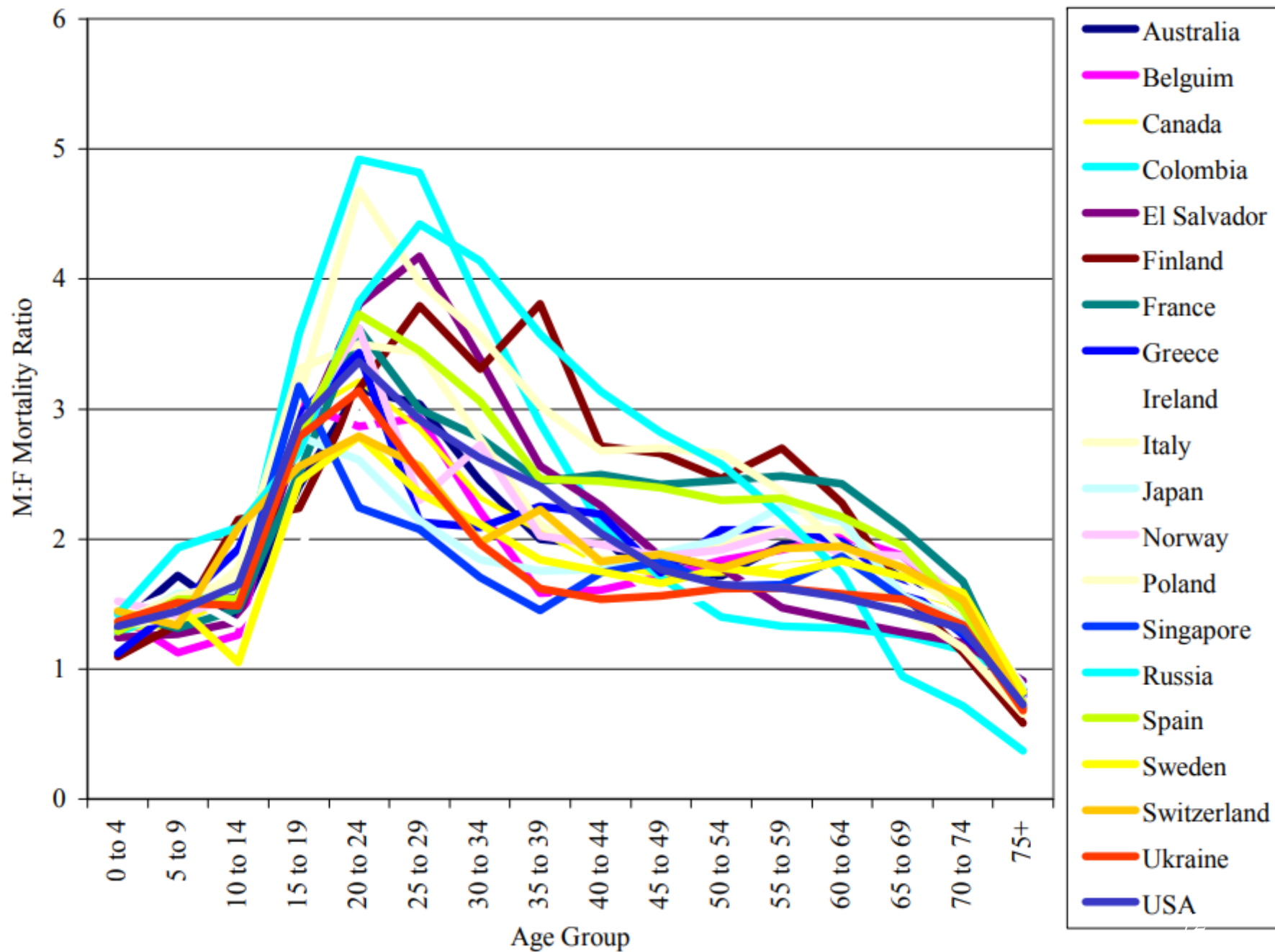
• Eaton, et al.

Saúde não é o objetivo da seleção

- O sexo vulnerável
- Mortalidade – razão masculino/feminino
- $> 1,0$ quer dizer que mais machos estão morrendo em comparação com fêmeas

2000 U.S. Mortality from All Causes and the Male:Female Mortality Ratio (M:F MR)





Medicina Darwiniana

- Não propõe uma alternativa para Medicina Moderna
- Adiciona uma dimensão para o entendimento de processos que afetam saúde e doença.
- Questionar porquê e como
- Doença não resulta de um processo aleatória e malvado, mas de um processo histórico de seleção natural

Link Medicina Darwiniana

<https://rge.fmrp.usp.br/evolucao/>

- Is Depression an Adaptation?
- Psychoactive Drug Use in Evolutionary Perspective
- Darwinian Medicine Website
- If humans were built to last
- Evolution and the origins of disease
- Evolutionary Health Prevention
- The Evolution of Virulence
- Nutrição e Evolução - Introduction to the Paleolithic diet