**Titulo de Articulo**

Selección natural de genes inmunes y metabólicos asociados con la salud en dos poblaciones indígenas de tierras bajas bolivianas  
  
**Resumen**  
Un creciente numero de investigaciones ha estudiado las adaptaciones humanas a diversos entornos utilizando datos genéticos, pero pocos estudios han conectado alelos supuestamente seleccionados con fenotipos, mucho menos entre poblaciones subrepresentadas como los indígenas americanos. Los estudios de la selección natural y las relaciones genotipo-fenotipo en poblaciones subrepresentadas tienen el potencial de descubrir lugares del código genético no descritos previamente que contienen rasgos relevantes desde el punto de vista evolutivo y médico. Este estudio se realizo con los Tsimane y los Moseten, dos poblaciones indígenas que habitan la selva amazónica de Bolivia. Nos enfocamos más intensamente en los Tsimane, porque el trabajo antropológico a largo plazo con este grupo ha demostrado que tienen una alta carga de macro y microparásitos, así como muy poca enfermedad cardiometabólica y demencia. Por lo tanto, generamos datos de todo el genoma de los Tsimane para estudiar la selección natural, y los combinamos con mRNA-seq de sangre, así como con datos de biomarcadores cardiometabólicos e inmunitarios generados a partir de una muestra más grande que incluía ambas poblaciones. En los indigenas Tsimane, identificamos 21 regiones no superpuestas que son candidatas para barridos selectivos, así como 5 rasgos inmunológicos que muestran evidencia de selección poligénica (p. ej., niveles de CRP y la respuesta a los coronavirus). Los genes que se superponen a las regiones candidatas se enriquecieron fuertemente por su participación conocida en rasgos relacionados con el sistema inmunitario, como la abundancia de linfocitos y eosinófilos. Es importante destacar que también pudimos aprovechar una amplia información de fenotipo para Tsimane y Moseten y vincular cinco regiones (que contienen PSD4, MUC21 y MUC22, TOX2, ANXA6 y ABCA1) con biomarcadores de función inmunitaria y metabólica. Nuestro trabajo destaca la utilidad de combinar análisis evolutivos con datos fenotípicos para obtener nuevos conocimientos sobre la base genética de los rasgos relacionados con la salud.  
  
**Declaración de importancia**  
Los seres humanos se han adaptado a nivel genético a diversas presiones de selección del medio ambiente. Sin embargo, pocos estudios se han centrado en las poblaciones indígenas o han vinculado lugares del genoma con evidencia de selección a los rasgos que supuestamente son buenos para la salud. Generamos un conjunto de datos integrador de datos genéticos, transcriptómicos y de biomarcadores para los Tsimane y los Moseten, dos poblaciones indígenas de Bolivia. A partir de análisis centrados en individuos Tsimane, encontramos evidencia de adaptación en genes y rasgos relacionados con la inmunidad (mecanismos de defensa del cuerpo frente a infecciones), lo que tiene sentido dado que la infección tiene fuertes efectos en la fisiología y las capacidades físicas de los Tsimane. Usando datos fenotípicos de ambas poblaciones, pudimos vincular los genotipos con los rasgos inmunológicos y metabólicos que son potencialmente ventajosos. Este estudio amplía nuestro conocimiento de la selección natural en los indigenas de America y descubre lugares de relevancia evolutiva y médica no descritos en estudios previos.

**¿Qué hicimos?**

Estudiamos el ADN y la salud de varios cientos de Tsimane. Como hemos estudiado en muchas poblaciones diferentes en todo el mundo, queríamos saber cómo el ADN está conectado con la salud de los Tsimane, especialmente en formas que pueden ser importantes para la salud.

**¿Qué es el ADN?**

El ADN lleva toda la información sobre cómo se verá y funcionará un ser vivo. Por ejemplo, el ADN determina cosas como el color de tus ojos y cómo funciona tu corazón. Cada pieza de información se transporta en una sección diferente del ADN, y estas secciones se denominan "genes". El ADN de casi todas las personas es diferente, por lo que las personas se ven diferentes entre sí, por ejemplo, las personas tienen diferentes características como la altura, la forma del cuerpo, el color y la textura del cabello, etc. Cuanto más similar es su ADN a otra persona, más similares son sus características. El ADN se transmite de padres a hijos, razón por la cual usted y sus hermanos pueden parecerse, y por qué sus hijos tienden a parecerse más a usted que a alguien fuera de su familia. Sin embargo, también puede haber algunas características compartidas entre muchas personas en un grupo en comparación con personas que no están en ese grupo— por ejemplo las personas del norte de Europa tienden a tener el cabello más claro en comparación con las personas de África.

**¿Qué estudiaste usando ADN?**

Debido a que el ADN se transmite de padres a hijos, puede brindarnos mucha información sobre las relaciones entre individuos y poblaciones. Usted obtuvo el ADN de sus padres, ellos lo obtuvieron de sus padres, y así sucesivamente, de modo que hay información sobre sus ancestros más antiguos en su ADN. Podemos usar esta información para entender la historia de los Tsimane, como si retrocedieramos en el tiempo. En este estudio, usamos el ADN para comprender qué tan similares son los Tsimane a otras poblaciones, así como cuánta "mezcla" ha habido entre Tsimane y otros grupos desde hace mucho tiempo. De las otras poblaciones alrededor del mundo que también tienen datos de ADN disponibles, encontramos que los Tsimane son más similares a otras poblaciones de Sud America comparada a poblaciones lejanas como los de Japón o Africa.

También encontramos que casi no ha habido mezcla entre tsimane y europeos. A diferencia de muchos otros grupos sudamericanos (peruanos, por ejemplo) que se han mezclado con misioneros u otros individuos europeos en los últimos siglos, esto parece ser algo que no sucedió con los Tsimane.

A veces, cuando el ADN se transmite, cambia o "muta". A veces, el ADN muta de una manera beneficiosa para la salud y la supervivencia; cuando esto sucede, se transmite en la población porque las personas que portan la mutación pueden sobrevivir mejor. Estábamos interesados ​​en identificar estas mutaciones beneficiosas en el ADN y comprender cómo afectan la salud en los tsimane. Este fue el objetivo principal del estudio.

**¿Qué aprendimos sobre la salud de los Tsimane?**

Encontramos evidencia de mutaciones beneficiosas en los genes Tsimane que se encargan de combatir las infecciones y usar la energía (es decir, cómo su cuerpo procesa los alimentos y usa los nutrientes de los alimentos para alimentar todas las cosas que necesita hacer). Esto tiene mucho sentido porque los Tsimane viven en un ambiente donde hay muchos parásitos con los que lidiar, por lo que estos cambios ayudan a las personas a mantenerse saludables durante una infección. Estas mutaciones probablemente surgieron hace mucho tiempo y se han extendido en la población durante miles de años, de modo que la mayoría de las personas las tienen hoy.

También estabamos interesados ​​en saber si los genes que identificamos que están relacionados con el uso de energía tienen algo que ver con los corazones excepcionalmente saludables de los Tsimane. Sin embargo, tenemos que investigar más para decir algo con seguridad sobre esto.

**¿Por qué estos resultados serán interesantes para otros científicos?**

Muchos investigadores están interesados ​​en comprender cómo se relacionan entre sí las poblaciones de todo el mundo, así como su historia de migración y mezcla que ha hecho que su ADN sea como es hoy. Los Tsimane son parte de ese panorama global mucho más amplio y muchas personas estarían interesadas en aprender más sobre la historia de los Tsimane.

Desde un punto de vista médico, los científicos están interesados ​​en comprender qué mutaciones del ADN afectan la salud, para que podamos identificar a las personas que pueden estar en riesgo de padecer una enfermedad en particular. Esto nos permitiría saber, por ejemplo, quién está en riesgo de enfermarse en la vejez tomando una muestra de ADN más temprano en la vida. También puede ayudarnos a desarrollar medicamentos. Se necesita más trabajo para llegar a este punto, pero este estudio nos dice que hay mutaciones en el Tsimane que son importantes para su salud.

Además, casi todos los estudios que se han realizado hasta ahora que han relacionado las mutaciones del ADN con la salud se han centrado en los europeos. Dado que el ADN de cada persona es único y el ADN de cada población es diferente, es probable que haya mutaciones en los Tsimane que no existen en otras poblaciones (así como mutaciones entre los europeos que no existen entre los Tsimane). Sería muy interesante para la comunidad científica estudiar estas mutaciones “novedosas” o “específicas de los Tsimane”. Necesitamos generar otros tipos de datos para estudiar específicamente estas mutaciones nuevas o específicas de Tsimane, pero eso es algo que esperamos hacer en el futuro.