

12. Settembre

## Selezione naturale e adiposità umana: genotipo astuto, fenotipo parsimonioso

*Sono largo, contengo moltitudini*  
Walt Whitman

*L'astuzia è miope: vede bene soltanto ciò che ha sotto il naso,  
ma non vede lontano e perciò, spesso,  
finisce per cadere nella trappola che essa stessa ha teso.*  
Ivan Gončarov

Consiglio e di leggere (o rileggere) il report del 2 settembre (BADEKEAR)  
**Domande senza risposta sulle cause dell'obesità**

Sebbene l'obesità sia diventata **un'epidemia sanitaria globale** solo di recente, ha attirato l'interesse dei biologi evuzionisti per oltre mezzo secolo. **L'indice di massa corporea (BMI)**, l'indice più utilizzato dello stato nutrizionale, mostra una sostanziale variabilità sia all'interno che tra le popolazioni



NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults*. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642.

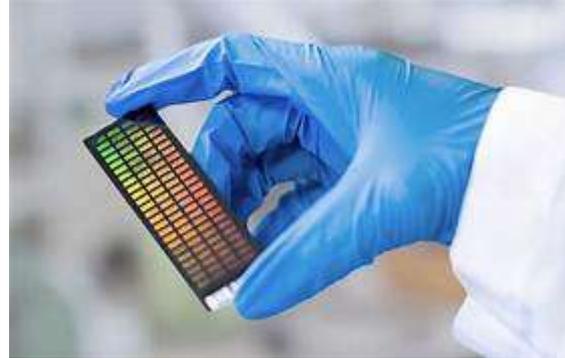
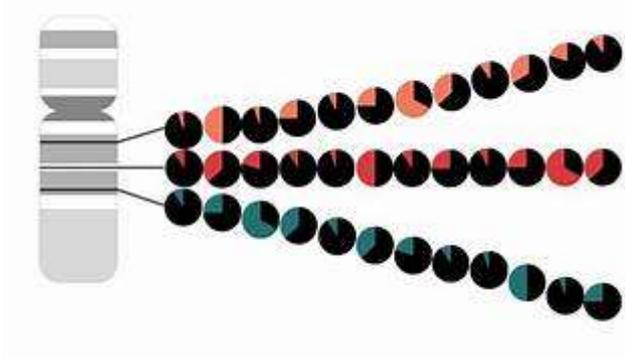
Sebbene siano un indicatore impreciso di adiposità a livello individuale, le tendenze del BMI riflettono *un'enorme variabilità* della popolazione nel grasso corporeo, che varia negli adulti da *meno del 5% del peso corporeo a oltre il 50%*. A livello approssimativo, la spiegazione di tale variabilità risiede nell'interazione tra i nostri geni, la fisiologia e l'ambiente

Cooper WN et al *DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial*. FASEB J. 2012 May;26(5):1782-90.

Da una prospettiva evolutiva, la nostra suscettibilità all'eccesso di peso può (deve) derivare in larga misura dal *genoma umano*. Mentre il grasso è sensibile ai fattori ambientali, l'obesità ha una sostanziale ereditarietà, dimostrata da studi sui gemelli e sull'adozione

Elks CE et al *Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression*. Front Endocrinol (Lausanne). 2012 Feb 28;3:29.

Ad oggi, gli oltre 1000 studi di **associazione sull'intero genoma (GWAS)**



hanno collegato oltre 1100 loci con fenotipi di adiposità, sebbene spieghino solo una piccola minoranza dell'ereditarietà. Come l'altezza, l'adiposità sembra essere *un tratto poligenetico* per eccellenza, per cui numerosi alleli contribuiscono ciascuno con una entità molto piccola dell'effetto alla varianza fenotipica

**Fisher AR. *The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance.* Trans. R. Soc. Edinb. 52, 399-433. Published online by Cambridge University Press: 06 July 2012**

L'aumento della dimensione del **campione GWAS** consentirà probabilmente di identificare molti più alleli. La maggior parte delle prospettive evolutive sull'obesità si sono quindi concentrate sulla spiegazione del motivo per cui gli individui potrebbero differire negli alleli associati al BMI e all'adiposità.



Nel 1962, **James Neel** pubblicò la sua ipotesi del "**genotipo parsimonioso**" sulla suscettibilità al diabete

*NEEL JV.*

**Diabetes mellitus:**

**a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?**

*Am J Hum Genet. 1962 Dec;14(4):353-62.*

L'idea era che storicamente le persone ingrassassero, e avremmo avuto una carestia, e le persone grasse sarebbero sopravvissute, e le persone magre sarebbero morte nella carestia, e così furono selezionati i geni dell'obesità", *"Quindi, se metti queste persone nella società moderna, dove non c'è carestia, ingrassano semplicemente perché hanno quei geni che li predispongono alla deposizione di grasso", dice.*

Questo approccio presupponeva che gli esseri umani ancestrali sperimentassero pressioni selettive da "cicli di festa e carestia", attraverso periodi di abbondanza e scarsità di energia. Si

ipotizzava che coloro che erano esposti più regolarmente a tali condizioni avessero sviluppato una maggiore capacità di accumulo di grasso durante i periodi di surplus, che avrebbe potuto poi essere ossidato durante le carestie. Negli scenari contemporanei di disponibilità illimitata di cibo, di conseguenza, genotipi parsimoniosi porterebbero allo sviluppo dell'obesità e del diabete.

In altre parole se metti queste persone nella società moderna, dove non c'è carestia, ingrassano semplicemente perché hanno quei geni che li predispongono alla deposizione di grasso.

Gli scienziati hanno cercato ampiamente i geni parsimoniosi, ma nonostante le prove del GWAS l'ipotesi rimane sostanzialmente non supportata.

*James Van Gundia Neel, MD, Ph.D., è stato un pioniere nello studio della genetica umana e uno dei primi a prevederne l'importanza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni mediche. Durante i suoi 39 anni di carriera alla UM Medical School, Neel ha fondato una delle prime cliniche per valutare e consigliare persone con malattie ereditarie, nonché il primo dipartimento accademico di genetica umana negli Stati Uniti.*

Una prospettiva alternativa propone che la variabilità genetica contemporanea nel BMI sia emersa in *assenza* di una forte selezione.



L'ipotesi del "**genotipo alla deriva**" di **Jhon Speakman** presuppone che l'emergere della capacità di utilizzare il fuoco e le armi per la difesa nel genere *Homo* avrebbe allentato la pressione selettiva della predazione, indebolendo i vincoli superiori sulla massa corporea e consentendo l'accumulo di mutazioni casuali

In particolare in nessuna carestia esiste alcuna prova che le persone grasse sopravvivano e le persone magre muoiano. Invece, le persone che muoiono di carestia sono in realtà i più giovani e i più anziani. Pertanto non vi è alcuna indicazione che esista una pressione selettiva esercitata dalle carestie sui geni dell'obesità.

Un'altra "idea popolare" negli anni sessanta era che gli esseri umani avessero un punto fisso per il peso corporeo strettamente regolato ma se vi fosse una rigorosa regolamentazione del peso corporeo, non dovrebbe esserci un'epidemia di obesità.

Il tentativo di conciliare queste idee ha portato **Speakman** a una nuova intuizione. *"Se prendi l'idea di un punto fisso e la dividi in un punto di intervento superiore e un punto di intervento inferiore, allora tra questi due punti possiamo avere cambiamenti che dipendono dall'ambiente, ma una volta raggiunto un certo livello basso o alto livello, poi entra in gioco la fisiologia"*

Questo si è evoluto in qualcosa chiamato **modello del doppio punto di intervento** secondo cui alcune persone smettono di aumentare il loro peso prima di altre in base a dove si trova questo punto di intervento superiore.

Mentre negli animali il punto di intervento superiore sembra essere governato dal rischio di predazione, *secondo Speakman* il punto di intervento più basso è governato dal rischio di malattia.

Ha ipotizzato che quando gli esseri umani scoprirono il fuoco, fabbricarono armi ed eliminarono di fatto il rischio di predazione, i geni che definivano quel punto di intervento superiore iniziarono a mutare e ad andare alla deriva senza una forte selezione. "*Quindi, ottieni una distribuzione di punti di intervento che quando si inserisce nella società moderna, alcune persone diventano obese e altre sono protette*", Speakman chiamò questa nuova ipotesi "*l'ipotesi del gene drift*".

*Speakman JR, Elmquist JK. [Obesity: an evolutionary context](#). *Life Metab.* 2022 Apr 29;1(1):10-24.*

L'ipotesi del "*gene drift*" che ha vinto il premio TOPS il principale premio di ricerca della US Obesity Society] nel 2020", afferma.

*Una sfida sia per i modelli parsimoniosi che per quelli drift originariamente proposti è che l'adiposità umana è intrinsecamente variabile all'interno degli individui in risposta a fattori ambientali; quindi il genotipo ha un'associazione variabile con il fenotipo. L'attenzione si è quindi spostata sulla regolazione del peso corporeo e delle adiposità.*

Nel breve termine, sia le diete che gli interventi di sovralimentazione hanno solo effetti transitori, con il peso che ritorna al livello basale

*Sakers A et al [Adipose-tissue plasticity in health and disease](#). *Cell.* 2022 Feb 3;185(3):419-446.*

Che sia espresso esplicitamente o implicitamente, un presupposto comune è che il peso sia regolato attorno a un determinato punto e che l'obesità si sviluppi quando questo sistema di regolamentazione in qualche modo fallisce. Tuttavia, l'adiposità varia chiaramente su periodi più lunghi.

Una soluzione teorica a questo dilemma è il modello del "**doppio punto di intervento**" di *Speakman*, che presuppone che la selezione abbia modellato meccanismi di regolamentazione per mantenere le riserve di grasso al di sopra di un livello inferiore, necessario per tamponare la carestia, e al di sotto di un livello superiore che aumenta il rischio di predazione

Sebbene il modello del **doppio punto di intervento** rappresenti chiaramente un progresso concettuale, ci sono diverse questioni in sospeso. In primo luogo, i modelli evolutivi esistenti sono indipendenti rispetto all'età, eppure l'adiposità umana varia profondamente con l'età in modo sesso-specifico, suggerendo che le riserve di grasso hanno un "valore di fitness" altamente variabile nel corso della vita.

Inoltre, la sensibilità dell'adiposità alle condizioni ecologiche prevalenti e alla traiettoria di sviluppo indica che ogni individuo può alterare la propria "valutazione della forma fisica" del grasso in base alla propria esperienza.

Ciò richiede di prestare maggiore attenzione alle molteplici norme di reazione, attraverso le quali un dato genotipo può dare origine a molteplici possibili fenotipi nel corso della vita. Queste norme di reazione si riferiscono sia alla plasticità dello sviluppo e flessibilità fenotipica durante la vita adulta, per cui le riserve di grasso possono aumentare e diminuire in risposta a esposizioni successive

*Orsso CE et al [Adipose Tissue Development and Expansion from the Womb to Adolescence: An Overview](#). *Nutrients.* 2020 Sep 8;12(9):2735..*

*Pierce MB et al. [Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen children of the 1950s cohort study](#). *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):733-9.*

**Una seconda limitazione** è che la maggior parte dei modelli evolutivi dell'obesità trattano il tessuto adiposo come un "serbatoio di benzina", un deposito di carburante inerte in cui l'energia viene immagazzinata nel momento A per un potenziale utilizzo nel momento B. Tale quadro ignora come varia l'attività metabolica del tessuto adiposo, dal deposito anatomico e offre informazioni minime sulla distribuzione del grasso e su come varia in base a fattori endogeni ed esterni.

**In terzo luogo**, caratterizzare l'adiposità come un tratto poligenetico, in cui molti alleli hanno ciascuno un impatto trascurabile sul fenotipo, solleva la questione del *perché* la sua base genetica dovrebbe avere questo profilo. Un tale modello "infinitesimale" aiuta a spiegare perché il BMI dimostra una distribuzione normale in popolazioni come i cacciatori-raccoglitori (sebbene in contesti obesogeni la distribuzione diventi distorta a destra). Quelli che sono ampiamente definiti alleli "adiposità" o "obesità" sono tipicamente associati anche ad altri tratti fisiologici e appaiono rilevanti solo per l'obesità perché lasciano un segnale nella variabilità del BMI della popolazione, soprattutto tra gli individui con BMI elevato rispetto a quello basso.

Nonostante i loro piccoli effetti, spesso equivalenti a pochi grammi di peso la selezione ha chiaramente agito sugli alleli dell'adiposità in modo sufficientemente forte da generare i modelli di variabilità per età e sesso esaminati di seguito. Paradossalmente, poca attenzione è stata dedicata alle basi genetiche delle norme di reazione, attraverso le quali l'adiposità può modificarsi nel tempo all'interno degli individui, sia durante lo sviluppo che durante la vita adulta.

**Higginson AD et al. [An adaptive response to uncertainty can lead to weight gain during dieting attempts](#). *Evol Med Public Health*. 2016 Dec 5;2016(1):369-380.**

La comprensione di questa variabilità genetica e fenotipica nell'adiposità è attualmente assente nei dibattiti evolutivi sull'obesità. Le strategie ottimali per immagazzinare il grasso in ambienti imprevedibili o mutevoli sono state esplorate utilizzando modelli matematici ma questi affrontano solo la variabilità ambientale e non considerano fattori endogeni come età, sesso o condizioni fenotipiche. Di seguito, mi baserò su schemi precedenti per presentare un'ipotesi di "genotipo astuto", con l'obiettivo di migliorare la comprensione sia della base poligenica dell'adiposità sia della sua variabilità con l'età, il sesso e l'esperienza del corso di vita. Innanzitutto, rivedo il contesto in cui si è evoluta l'adiposità umana.

I modelli evolutivi dell'obesità umana fino ad oggi sono stati relativamente semplici, assumendo un'associazione costante tra alleli di adiposità e pressioni selettive indipendentemente dall'età o dal sesso, e ignorando la variabilità anatomica nella deposizione di grasso. La base poligenetica dell'adiposità è stata interpretata come non favorevole alla selezione se non a livelli estremi, come descritto nel modello di doppio intervento

**Il quadro qui presentato** offre una nuova prospettiva sulla base poligenetica dell'adiposità. **Io ipotizzo** che la selezione abbia favorito un **genotipo astuto**, in cui il ruolo di numerosi alleli aiuta a stabilizzare la base genetica del fenotipo al fine di sostenere una maggiore plasticità, una strategia appropriata per un organismo longevo che occupa ambienti volatili.

**Il genotipo astuto** consente al valore di fitness del grasso di variare in associazione con le caratteristiche endogene e l'esperienza nel corso della vita. La strategia di immagazzinare energia nel grasso si è evoluta fino a raggiungere uno stato altamente sofisticato, con depositi di grasso contrastanti e funzioni associate i cui valori di fitness variano. Questo quadro, evidenziando la plasticità della biologia del tessuto adiposo, aiuta a spiegare perché l'aumento di peso è sensibile a numerosi fattori ambientali, e perché l'impatto sulla salute dell'obesità stessa varia in base all'età,

al sesso, all'etnia e all'esperienza nel corso della vita. A livello di popolazione, la causa principale della tendenza all'obesità è ambientale e ha una profonda base economica.

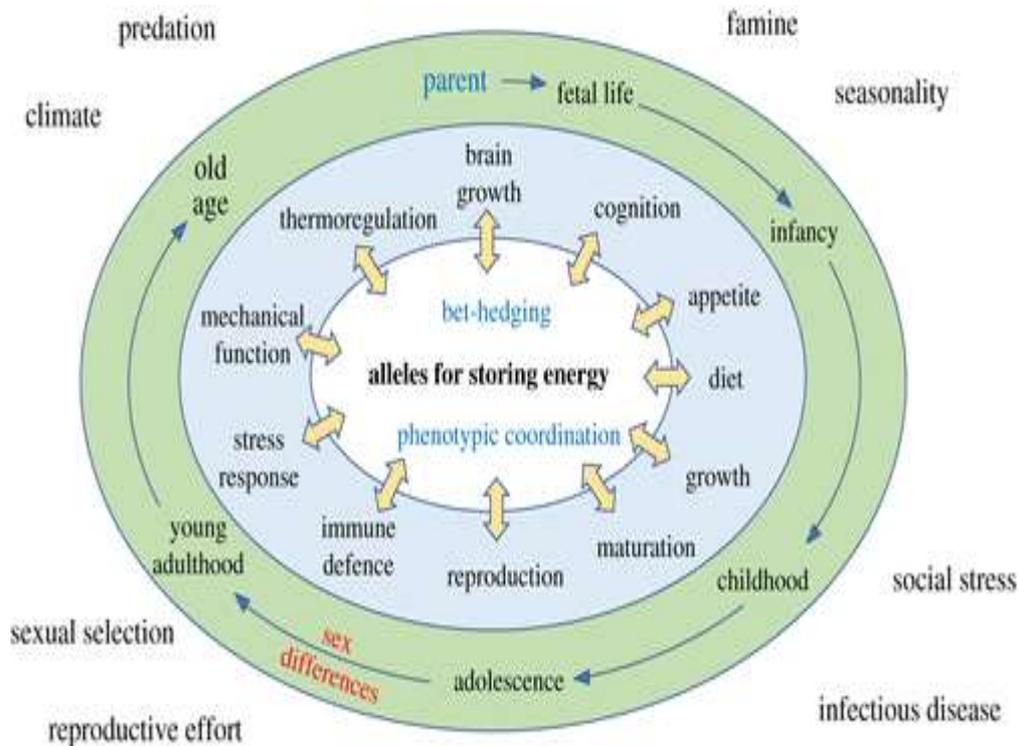
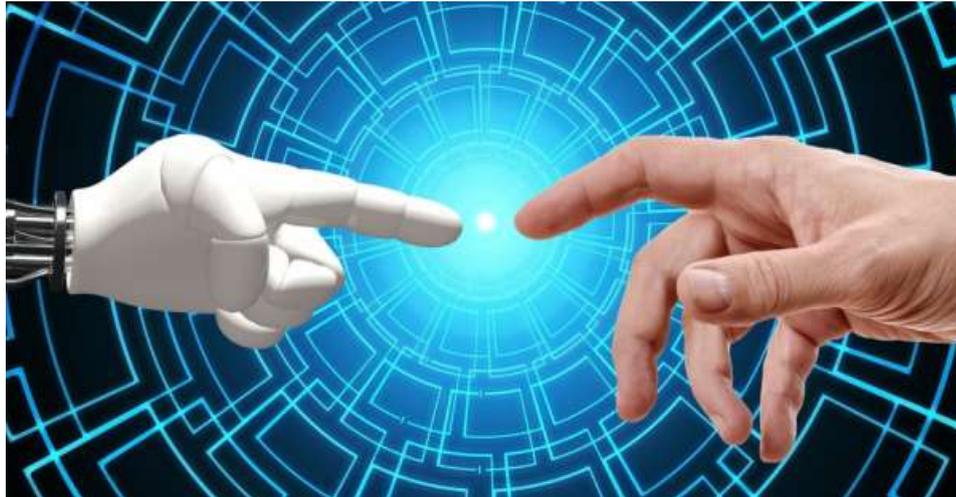


Diagramma schematico che illustra come gli alleli associati alle riserve di energia (alleli di adiposità) si riferiscono a diverse funzioni fisiologiche. L'importanza relativa di queste funzioni può variare nel corso della vita sia in modo sistematico (età, sesso), sia in modo individuale a seconda delle esposizioni vissute.

**Se ti preoccupi dell'umanità, dovresti avere più paura degli esseri umani che dell'intelligenza artificiale**



La questione se l'intelligenza artificiale (AI) rappresenti un rischio esistenziale ha ricevuto maggiore attenzione negli ultimi tempi, con molti che lanciano l'allarme sull'imminente minaccia dell'IA. Ad esempio, il **Future of Life Institute** ha recentemente pubblicato una lettera aperta chiedendo una pausa nella ricerca e nello sviluppo dell'intelligenza artificiale, e il **Center of AI Safety** ha pubblicato una dichiarazione aperta paragonando la minaccia posta dall'intelligenza artificiale a quella delle bombe nucleari e suggerendo misure drastiche per tenere sotto controllo la situazione. nella tecnologia. Queste lettere hanno ricevuto ampia attenzione da parte del pubblico, in parte perché tra i loro firmatari figurano importanti sostenitori della tecnologia e leader di importanti aziende basate sull'intelligenza artificiale.

Un cinico potrebbe suggerire che questi avvertimenti pubblici servano come buone pubbliche relazioni per la tecnologia, richiamando l'attenzione sui potenziali pericoli e segnalando anche quanto sia notevole e utile (*"Abbiamo costruito una tecnologia così potente che temiamo persino che possa essere troppo buona e richiedere salvaguardie!"*) e aiutando i creatori a definire la regolamentazione governativa riguardante gli usi futuri.

Sebbene i timori sollevati riguardo alla capacità dell'intelligenza artificiale di diffondere disinformazione, favorire la disoccupazione e superare l'intelligenza umana siano ben fondati temiamo che queste lettere pubbliche distraggano dall'attuale competenza degli esseri umani nel portare avanti le minacce. attribuito alla tecnologia. In realtà, gli esseri umani rappresentano il rischio chiaro e presente, sottolineato dai progressi dell'intelligenza artificiale.

Come hanno rivelato **Vosoughi, Roy e Aral** del 2018 , gli esseri umani sono molto più responsabili della diffusione della disinformazione rispetto alla tecnologia. In uno studio su come si diffondono notizie vere e false su Twitter, i ricercatori hanno analizzato 126.000 storie twittate da milioni di persone tra il 2006 e il 2017 e hanno scoperto che le notizie false si diffondono più velocemente di quelle vere e che "le notizie false si diffondono più della verità perché gli esseri umani, non i robot, hanno maggiori probabilità di diffonderlo" Infatti, alcuni illustri firmatari della lettera hanno essi stessi contribuito a diffondere false teorie del complotto e informazioni fuorvianti.

Domani proverò a spiegare perché l'umanità deve avere più paura degli esseri umani che dell'intelligenza artificiale

*Vosoughi, S., Roy, D. e Aral, S. 2018. "La diffusione di notizie vere e false online". Science 9 marzo 359, 1146-1151.*