

Prevención de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares: genoma humano versus plasticidad en el desarrollo

Carlos de Céspedes-Montealegre

Sir Peter Medawar, inmunólogo premio Nobel en 1960, advierte en uno de sus escritos sobre los riesgos de hacer predicciones, sobre todo negativas. Precisamente en Medicina, cita el notable ejemplo del famoso cirujano inglés Moynihan-paladín del ritual preoperatorio de la asepsia- que incitado a hablar sobre el futuro de la cirugía con motivo del cambio del siglo XIX al XX, manifestó que la cirugía había llegado a la perfección, lo cual seguía repitiendo en 1932. Con base en este y otros chascos, Medawar brinda un consejo a los jóvenes lectores que pudieran ser invitados a predecir el futuro con el cambio del milenio: el consejo es que no lo hagan. Concede, sin embargo, que predicciones positivas, no muy comprometedoras, como la que expresó Sir William Osler por esa misma época, acerca de que la química jugaría una parte importante en forma creciente en la medicina moderna, están exentas de riesgo.

La predicción positiva más resonante en el siglo XX, ha sido sin duda que el conocimiento completo del genoma humano, aplicado a la salud y la enfermedad, o sea, la medicina genómica, permitiría evaluar de manera individualizada, la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento (farmacogenética/farmacogenómica) de enfermedades crónicas no transmisibles, por medio de la identificación de variantes genéticas -en su mayor parte los llamados polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés)- predictivas de riesgo aumentado para algunas de estas enfermedades. Así, el individuo detectado sentiría mayor motivación a cambios en el estilo de vida, o bien, recibiría medicamentos personalizados y, eventualmente, terapia génica.

Cuando se anunció en la Casa Blanca el primer borrador de la secuencia del genoma humano en 2000, Francis Collins, Director del Programa Público, dijo, “a largo plazo, tal vez en otros 15 o 20 años, se verá una transformación completa en la medicina terapéutica”. El presidente Clinton exclamó con entusiasmo que este conocimiento iría a “revolucionar el diagnóstico, la prevención, el tratamiento de la mayoría, sino de todas las enfermedades”. La meta más anhelada era prevenir el desarrollo de enfermedades comunes, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, a estas alturas los resultados han sido frustrantes en predicción de riesgo y en poder pronóstico. Por ejemplo, si bien es cierto que los portadores de una variante del gen *FTO* presentan un mayor riesgo de obesidad –reconocido factor de riesgo para la DM2- la mayoría de los obesos no son portadores de dicha variante.¹ En diagnóstico ha habido aplicaciones exitosas, pero en enfermedades raras con un componente genético importante. En tratamiento, si bien es estimulante que el sueño se ha cumplido -o sea que el conocimiento de una variante genética lleva a un tratamiento específico más efectivo o evita toxicidad- los casos en realidad aplicables a la clínica, se cuentan si acaso con un poco más que los dedos de una mano.² En algunas de estas enfermedades, el éxito ha sido alcanzado en investigaciones relativamente independientes del Proyecto del Genoma Humano. El caso muy deseable, de lograr sintonizar individualmente la dosis de anticoagulantes como la warfarina y el clopidogrel, por medio del iphone, lamentablemente enfrenta todavía serias dificultades para su aplicación clínica.

Como han expresado aun sus más entusiastas partidarios: “Hoy día, nos encontramos en el camino hacia la implementación de la medicina genómica, pero ese camino es largo, atascado por obstáculos y potencialmente peligroso”.³ Es significativo que la FDA en los Estados Unidos, ha suspendido el permiso a la empresa 23 and Me, que ofrece por \$99, un análisis individual del genoma directamente al consumidor. No obstante, la medicina genómica debe seguir adelante, sobre todo en el cáncer donde la aplicación clínica parece más cercana, y hacia el progreso de la farmacogenómica en general. Asimismo, se están obteniendo resultados aplicables de la secuencia del genoma de microorganismos, tanto de

bacterias comensales del cuerpo (el microbioma humano), como de agentes infecciosos, lo que ha contribuido a controlar brotes de enfermedades serias emergentes.³

No obstante, sigue siendo inquietante que después de billones de dólares invertidos durante más o menos 15 años, la predicción de Collins se ha cumplido en muy pocos casos, por demás ajenos a la DM2 y las ECV, ¿esperamos 5 años más para los 20?, ¿cuantos años más? A pesar de la advertencia de Medawar acerca del riesgo en las predicciones negativas, algunos investigadores, como Marie-Claire King, de la Universidad de Washington, argumentan técnicamente que el enfoque metodológico que se ha venido aplicando en la llamada “era postgenómica”, basado en SNPs, está agotado y debe cambiarse; una opción propuesta ha tenido resultados importantes, pero sigue estando lejos de contribuir a la aplicación clínica en las enfermedades comunes citadas. Sin embargo, el hecho de que la medicina genómica ha fracasado en su aspiración fundamental, o sea, en aportar cambios en el manejo clínico de enfermedades comunes como la DM2 y ECV, debe tomarse como un alivio a la perspectiva de la contribución predicha de varios genes como causantes; este determinismo genético ahora casi descartado para estas enfermedades, implicaría contemplar en algunos casos, la curación por medio de una terapia génica múltiple, lo cual rebasa límites en cuanto a dificultad de implementación e inherente costo económico, sobre todo ante la realidad de que incluso su aplicación clínica en enfermedades monogénicas enfrenta serias dificultades.

Por otro lado, y no como una alternativa a la genómica, sino como un complemento, pero en principio con mayor capacidad predictiva y oportunidad de intervención, surge en los años 80 la hipótesis de David Baker, acerca de que las enfermedades comunes complejas del adulto, como las mencionadas DM2 y ECV, se programan en respuesta a cambios nutricionales y hormonales durante el desarrollo prenatal y postnatal tempranos. Esto ha originado al nuevo paradigma del “Origen de la Salud y la Enfermedad en el Desarrollo”, DOHaD, por sus siglas en inglés Developmental Origin of Health and Disease). Existe también evidencia creciente de que el efecto se explica por cambios epigenéticos, o sea, que afectan la regulación de la expresión de la actividad de los genes, sin alteración de la secuencia del ADN. Esto resulta en una plasticidad durante el desarrollo, que brinda la oportunidad de intervenir nutricional u hormonalmente en un periodo de ventana de “1000 días” – desde la periconcepción hasta el periodo postnatal temprano- y así “enderezar” el camino hacia una vida saludable en la edad adulta. Molecularmente, los cambios epigenéticos se producen a través de la metilación de ciertas regiones del ADN. La caracterización de este proceso, el “metiloma” individual, junto con el genoma individual, potenciaría el valor predictivo de cambios genéticos / epigenéticos.

La evidencia de experimentos en animales -que incluyen impresionantes intervenciones hormonales que rescatan del riesgo para la edad adulta- así como de estudios epidemiológicos y clínicos que apoyan esta hipótesis, es abrumadora. En animales con desnutrición fetal se ha observado también una disminución en el número de nefrones, lo que determina hipertensión arterial en la edad adulta. Es impresionante

que el proceso puede revertirse corrigiendo los desbalances hormonales subyacentes.¹

Este nuevo paradigma surge de la aplicación de los principios de la medicina evolucionaria o darwiniana al estudio de este fenómeno. De acuerdo con la selección natural, el feto que sufre desnutrición o estrés, desarrolla cambios metabólicos como la resistencia a la insulina, con el fin de derivar la glucosa del músculo al cerebro, y prepararse para un medio ambiente deprimido, con el que predice que se encontrará al nacimiento. Si el recién nacido con bajo peso o prematuro, es alimentado con la buena intención de recuperar rápidamente su peso, su estado metabólico lo lleva a un mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta. La selección natural busca sobrevivencia para reproducción, a costa de sufrir enfermedad o muerte temprana (*trade off*). De hecho, ya se hacen predicciones positivas para la clínica, muy provocativas y aparentemente de escaso riesgo. George J. Dover, MD, director del *Department of Pediatrics at Johns Hopkins University School of Medicine and Pediatrician-in-Chief of the Johns Hopkins Children's Center*, escribe en 2009 un artículo en el que plantea el papel del pediatra en la prevención de estas enfermedades comunes del adulto.⁴ Después de un lúcido análisis de los principios de la medicina darwiniana y del DOHaD -que sustenta su predicción- Dover plantea que el pediatra, en su intento por alimentar al recién nacido con dietas hipercalóricas e hiperproteicas, al lograr una ganancia rápida de peso incurriría en iatrogenia, ya que de esta manera contribuiría a instalar una predisposición al desarrollo de estas enfermedades en la edad adulta. Los líderes de la medicina darwiniana son muy claros en manifestar que todavía no es momento de recomendar modificaciones en la conducta del médico, y esto debe mantenerse. En el caso del DOHaD, están conscientes además de potenciales problemas éticos, si no se procede con cautela al divulgar en forma prematura este potencial, ya que las madres pueden desarrollar sentimientos de culpabilidad, por no cumplir supuestamente con una nutrición adecuada o haber sufrido eventos estresantes durante el embarazo e incluso desde la etapa periconcepcional. No obstante, este tema se está abordando con éxito en campañas bien dirigidas.⁵ Por otro lado, aunque aquí el riesgo es mucho menor, estos líderes deben estar conscientes de no arriesgarse a caer en el disimulado bochorno de quienes audazmente vaticinaron la revolución que iba a traer para la medicina, completar el Proyecto del Genoma Humano. A pesar de esto, resultados de estudios clínicos recientes⁵ permiten entrever una disminución de la brecha entre conocimiento básico y aplicación clínica, de tal forma que el planteamiento de Dover en cuanto al papel del pediatra –y también del obstetra- parece ser la respuesta a la prevención de la DM2 y ECV del adulto. Esto se puede ir logrando en un proceso combinado de investigación clínica-acción, con mucho menor riesgo de conflictos bioéticos, inherentes a la de por sí fallida medicina genómica para estas enfermedades. La intervención hormonal en niños, no obstante los impresionantes resultados en animales, definitivamente no debe intentarse por ahora, ni siquiera en ensayos clínicos.

Asimismo, es muy prematuro siquiera pensar en incluir el genoma y el metiloma en el tamizaje neonatal masivo.⁶

De acuerdo con estos resultados del DOHaD y también en otras áreas de la medicina, se puede hacer una predicción

positiva, tan exenta de riesgo como la de Sir William Osler con respecto a la química hace más o menos un siglo, y afirmar que el enfoque evolucionario, centrado en la selección natural de Darwin, desempeñará un papel fundamental en forma creciente en la enseñanza y la práctica de la medicina moderna. La medicina evolucionaria no es una materia que se agrega en forma aislada al currículo, sino la ciencia más básica que las integra a todas, permite organizar con coherencia los miles de datos aislados que recibe de manera caótica el estudiante de sus profesores especialistas, y explica en muchos casos el origen último de la enfermedad humana.⁷

En todo caso, debe coincidir con David H. Freedman cuando dice: “La Ciencia es una tarea noble, pero es también una tarea de bajo rendimiento”... “sólo un porcentaje muy pequeño de la investigación médica alguna vez puede dar lugar a importantes mejoras en resultados clínicos y calidad de vida. Debemos estar muy conformes con ese hecho”.

Referencias

1. Gluckman P, Hanson M. Fat, fate and disease 2012. Oxford University Press, Oxford; New York.
2. Ginsburg G. Gather and use genetic data in health care. *Nature*. 2014;508:451-453.
3. McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS Genomic Medicine: A Decade of Successes, Challenges and Opportunities *Sci Transl Med*. 2013;5:1-17.
4. Dover GJ. The Barker hypothesis: how pediatricians will diagnose and prevent common adult-onset diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:199-207.
5. Barker D, Barker M, Fleming T, Lampl M. Support mothers to secure future public health. *Nature*. 2013;504:209-211
6. de Céspedes C. Tamizaje neonatal masivo: complejidad y beneficios actuales-amenazas y oportunidades futuras. *Acta méd Costarric*. 2014;56: 148-149.
7. Gluckman P, Beedle A, Hanson M. Principles of evolutionary medicine. Oxford University Press, Oxford; New York, 2009.