

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES. BASE GENÉTICA

Lo que desconocemos es más importante que lo que conocido.

Sócrates

La diabetes puede esquemáticamente dividirse, desde un punto de vista etiopatogénico, en formas de diabetes poligénicas (DPO, ~98%), autoinmunes (DM1) o no autoinmunes (DM2), y en formas de diabetes monogénicas (DMO, ~2%), mayoritariamente no autoinmunes (v.g. MODY, diabetes neonatal, diabetes mitocondrial, entre otras). Las primeras son altamente prevalentes y multifactoriales, y resultan de interacciones complejas, abstrusas, entre factores genéticos (polimorfismos, mutaciones frecuentes presentes en una miríada de genes) y factores adquiridos (v.g. sedentarismo). Mientras que en las DMO el defecto central subyace en un único gen y es de naturaleza severa (mutaciones raras), sin participación etiopatogénica significativa de factores adquiridos. En ambas formas de diabetes prevalece el rol protagónico de genes que afectan la función β por sobre aquéllos que alteran la acción de la insulina. A su vez, mientras que en las DMO las mutaciones (raras) exhiben elevada penetrancia ($\geq 90\%$), en las DPO, los polimorfismos ejercen un efecto patogénico modesto, sutil, merced a interacciones gen-ambiente e intergénicas aún no elucidadas.

En los últimos 5 años, la clásica Genética (análisis esencialmente individual de genes) se ha transformado en la moderna Genómica (enfoque global del genoma), disciplina que se encarga de investigar el genoma de manera exhaustiva, integral. Esta se ha erigido en el principal motor para la mayoría de los descubrimientos etiopatogénicos en virtualmente todas las áreas médicas, incluida la Diabetología, convirtiéndose en el *zeitgeist*, espíritu de nuestra época. Ello fue destacado por la revista *Science*, en el último número de diciembre de 2006, señalando entonces el comienzo del reinado de la Genómica en Medicina, a partir de numerosos descubrimientos en tiempo récord durante el año 2006, de marcadores genéticos asociados, de forma robusta y replicada, a numerosas entidades nosológicas dentro de las cuales sobresalían (y sobresalen) DM1 y DM2. Dicha revolución es la consecuencia del desarrollo nanotecnológico, que permite analizar, a bajo costo, hasta alrededor de 2 millones de polimorfismos (además de otros marcadores) en pocas horas, utilizando chips de alta densidad genómica llamados *microarrays para SNP* (micromatrices para polimorfismos de nucleótido simple) en el contexto epidemiológico de estudios de gran escala, conocidos bajo el acrónimo GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Este desarrollo sólo pudo ser posible merced a los avances de la informática, la secuenciación del genoma humano y el conocimiento de su estructura haplotípica (combinación de alelos de polimorfismos diferentes; proyecto HapMap). Los estudios GWAS tienen la particularidad de ser de naturaleza "agnóstica", es decir, que no requieren hipótesis previa, ya que abarcan una parte sustancial de mutaciones en la inmensa mayoría de genes (~30.000), por todo lo cual contradicen, rompen con el valor central de la hipótesis en el método científico.

Mientras que en la era pre-GWAS, tras un extenso período de ~25 años, sólo se logró detectar 3 genes asociados de manera unívoca a DM2, hoy, en la actual era dorada GWAS, conocemos más de 50 marcadores genéticos en más de 30 genes, tras un corto período menor a 5 años.

Similar cuadro de situación para la DM1. La detección de estos marcadores genéticos ha permitido descubrir nuevas avenidas de investigación, así como confirmar la sospecha de otras para la etiopatogenia de las DPO. Por ejemplo, el rol de la regulación circadiana de la función β (SNP en el receptor de la melatonina MTNR1B asociados a DM2), la importancia del zinc en la maduración del gránulo de secreción de insulina (SNP en el transportador de zinc SLC30A8 asociados a DM2), la participación de la inmunidad innata en la destrucción β autoinmune inducida por virus (SNP en IFIH1 [helicasa inducida por interferón en respuesta a picornavirus] asociados a DM1), entre otros. Asimismo, la estrategia GWAS ha confirmado que el concepto gestáltico de la diabetes (v.g. genes comunes para DM1 y DM2, teoría de la aceleración de Wilkin, etc.) solo pertenece al mundo del absurdo.

¿Cuál es la relevancia clínica del conocimiento genético de la diabetes?

Las DPO están en las antípodas de las DMO tanto desde un punto de vista teórico como práctico. Mientras que en las DMO se conoce una parte substancial de su origen y, ergo, progresivamente esta información científica se está, exitosa y contundentemente, trasladando al mundo de la medicina asistencial, lo contrario acontece para las DPO, en las cuales su elevada heterogeneidad etiopatogénica, hija en parte de su base poligénica y carácter multifactorial "policromático", aún impide la aplicación asistencial de los profusos conocimientos etiopatogénicos surgidos principalmente a partir de GWAS.

En las DMO, el cuadro de situación es opuesto. En los países en los cuales el diagnóstico molecular es, a nivel asistencial, asequible, se han logrado beneficios clínicos concretos relevantes, cuando no asombrosos. Por ejemplo, en el MODY2 (secundario a mutaciones en la glucoquinasa), junto con el MODY3 la forma más frecuente de DMO, no se requiere tratamiento medicamentoso alguno excepto en presencia de interurrencias. Mientras que en la diabetes neonatal, cuando se debe a mutaciones en genes del canal de potasio ATP dependiente (KCNJ11 o ABCC8), el tratamiento con altas dosis de glibenclamida, en lugar de la habitual insulino-terapia, es exitoso en el 90% de casos, y ello a pesar de que la mayoría de estos pacientes tienen péptido C sérico indetectable o muy bajo, lo cual rompe con un paradigma terapéutico básico. Estos ejemplos constituyen pilares centrales para el nacimiento, en Diabetología, de la Farmacogenética, corazón de la medicina personalizada, el área más joven, y probablemente más promisorio, de esta especialidad médica. Recientemente, Andrew Hattersley, principal pionero en esta área, desarrolló una clasificación moderna de las DMO basada en el diagnóstico genético, y orientada hacia el tratamiento precoz y eficaz.

Nuevos desafíos en DPO y DMO

El epigenoma engloba los procesos en parte heredables que regulan la expresión génica, independientemente de la secuencia nucleotídica de un gen, que incluyen la metilación de un gen dado, las modificaciones de las histonas (reguladoras de la cromatina) y la generación de ARN no codificantes de cadena corta. Se considera al epigenoma como el puente molecular entre factores genéticos y adquiridos, una suerte de director de orquesta para el desarrollo de interacciones entre aquellos componentes. La elucidación de los factores epigenéticos que regulan al desarrollo de las DPO constituye el principal desafío para progresar en la elucidación del origen de estas formas de diabetes.

A su vez, la instauración progresiva de la Farmacogenética en la medicina asistencial de las DMO merced al desarrollo paulatino de centros asistenciales para el diagnóstico molecular

de estas entidades, apoyados por gobiernos nacionales (v.g. Reino Unido, Polonia, entre otros), así como la educación médica continua, constituyen las principales fuerzas para desarrollar una Diabetología basada en la etiopatogenia.

¿Qué nos enseña la base genética de la Diabetes?

La base genética de la diabetes, salvando las distancias, se parece al film *Feos, sucios y malos*, de Ettore Scola, en el cual diversos protagonistas (moleculares) actúan de manera sutil, tras bambalinas, induciendo patología (DPO) a través de interacciones en contextos específicos (v.g. sedentarismo), mientras que otros actores intervienen, independientemente del contexto, de forma desmesurada y directa (DMO).

La mejor comprensión de la etiología de las DMO ha iniciado el lento, aunque inexorable camino hacia una *Diabetología basada en la etiopatogenia*, especialmente a partir del nacimiento de la Farmacogenética, más científica, profunda y madura que la actual *Diabetología basada en la clínica*, prístina y empírica, que permitirá mejorar la detección precoz y el tratamiento eficaz de la diabetes. Finalmente, una mirada de genes asociados a las DPO abre la esperanza para el desarrollo de nuevos agentes experimentales.

Mariano Javier Taverna, MD, PhD