

UNA HISTORIA MARAVILLOSA: EPIGENÉTICA Y EVOLUCIÓN. REFLEXIONES SOBRE LA EPIDEMIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS^a

DR. ARTURO PINTO ZAVALETA^b

“Avanzamos al futuro retrocediendo hacia el pasado”

Walter Benjamin

TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA: EPIDEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Siguiendo a Benjamin, iniciamos este recorrido. Acudo a Darwin⁽¹⁾, que con su obra *El origen de las especies* mediante la selección natural, marcó un antes y un después en la comprensión de la historia de la vida.

Desde mediados del siglo XX hemos estado viviendo en todo el mundo, en distintos momentos, según el nivel de pobreza o prosperidad de los países, una Transición Epidemiológica sin parangón en la historia. He tenido la experiencia de vivirla, con perplejidad y asombro, desde el Servicio de Medicina del hospital Dr. Hernán Henríquez A. de Temuco. Una transición desde una realidad de pacientes con enfermedades infecciosas ocupando casi todos los recursos, a la actual epidemia de enfermedades crónicas.

Los evidentes avances de la Medicina Moderna no han logrado impactar, de manera significativa, la trayectoria de esta nueva realidad. Diabetes, Obesidad, Enfermedades

^a Conferencia pronunciada en sesión extraordinaria de la Academia Chilena de Medicina, 13 de noviembre de 2024.

^b Médico Internista, especialista en nefrología. Servicio de Medicina, Hospital Dr. Hernán Henríquez de Temuco.

Cardiovasculares, Broncopulmonares, Cáncer, Depresión, Demencia, Enfermedad Renal Crónica, y otras, se han constituido, con rapidez y masividad, en el curso de pocas décadas, en las causas de más del 70% de morbilidad y discapacidad, y más del 80% de la mortalidad en Chile y a nivel global. Han superado ya la capacidad de respuesta de nuestros sistemas de salud.

¿Cómo explicar aquello y así avanzar a un diagnóstico más temprano, e incluso prevenir?

Thomas Kuhn⁽²⁾, en su texto clásico “La estructura de las revoluciones científicas”, demuestra que el progreso de la ciencia no es solo el resultado de la acumulación de conocimiento científico. se construye, además, mediante la elaboración de paradigmas, esto es, una síntesis, una visión, cuya validez se mantiene hasta que nuevas evidencias, o una nueva interpretación de los hechos, da paso a una visión alternativa, y a un nuevo paradigma.

Pues bien, durante el siglo XX, la Biología, que es la ciencia de la vida y, por lo tanto, también de la Medicina, estuvieron condicionadas por el Paradigma Genocéntrico, de la Herencia Genocéntrica, también llamada Síntesis Moderna o Neodarwinismo⁽³⁾. Según esta visión, el cambio genético, o sea la modificación de la secuencia del DNA, un proceso al azar, de naturaleza gradual, lenta en el tiempo, llamadas mutaciones, sería la única causa de los cambios en el fenotipo, es decir, de los rasgos, fisiología, fisiopatología y estructura, del organismo.

De acuerdo este paradigma, “Somos nuestros genes”, para bien y para mal. para la salud y para la enfermedad. El genoma (DNA), sería la plantilla de información, que solo “se lee”, unidireccional: desde el DNA al RNA, desde allí, a la síntesis de proteínas, tejidos, que constituyen los órganos, el organismo. Los genes se mantendrían aislados de los cambios internos y del ambiente externo.

Esta visión genocéntrica fue fortalecida por un hecho decisivo en la historia de la ciencia, el descubrimiento de la estructura de doble hélice del DNA en 1954 por Watson y Crick, a quienes se les otorgó el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Aquello creó una atmósfera propicia para el ‘Proyecto Genoma Humano’ en 1990. Su publicación en el año 2001, con la secuencia del 90% de los 3.000 millones de bases nucleotídicas, provocó inusitadas expectativas. Se le consideró como “la escritura de la vida”, “una revolución en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la mayoría, si es que no, de todas las enfermedades humanas”.

Como nunca, la expresión “somos nuestros genes” parecía realidad. El determinismo biológico se imponía sin contrapeso. Sería, sin embargo, por poco tiempo; casi un cuarto de siglo después, es claro que las expectativas del Proyecto Genoma Humano superaron largamente la realidad, al menos, en relación con el diagnóstico precoz, la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas.

La primera gran sorpresa fue encontrar que el 97% del genoma no codifica proteínas, y dado que según el axioma del determinismo imperante “toda información importante solo podía fluir desde el DNA hacia el RNA para la síntesis de proteínas”, el profesor Watson lo denominó “basura”. Los estudios posteriores de biología molecular demostraron, paradójicamente, que aquí reside el epigenoma, el complejo sistema regulador de la actividad de los genes⁽⁴⁾.

EPIGENÉTICA

Así ingresa al escenario de este siglo, la Epigenética, la nueva disciplina que está reescribiendo nuestra comprensión de la historia de la vida, del origen de la salud y la enfermedad, de la herencia y la evolución. El término fue acuñado por Conrad Waddington, biólogo del desarrollo, genetista y filósofo, quien la definió como el “complejo proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo”. Epigenética, también puede definirse como el conjunto de modificaciones del DNA vía acoplamiento de pequeñas moléculas, que modulan, regulan, la actividad de los genes. Los activan o silencian, sin modificar su secuencia, potencialmente reversibles y heredables. Los mecanismos a través de los cuales estos cambios epigenéticos se producen son:

- Metilación del DNA.
- Modificaciones de las Histonas.
- MicroRNA.

El premio Nobel de Medicina 2024 fue otorgado a Victor Ambrosy Gary Ruvkun, por el descubrimiento de los microRNAs y su función en la regulación génica post-transcripcional. Los estudios genómicos revelan que tales mecanismos operan en todos los organismos vivos, cualquiera sea su complejidad o antigüedad evolutiva, desde los comienzos de la historia de la vida.

El epigenoma se caracteriza por respuestas flexibles y de extrema sensibilidad, frente a los cambios intracelulares, extracelulares, en nuestra fisiología o en el ambiente al que el organismo está expuesto. Desde la gestación y a través de todo el curso de la vida. Los factores o estímulos que son capaces de inducir cambios epigenéticos son extremadamente diversos. Entre ellos, nutrición, actividad física, inactividad, emociones, estrés, sociabilidad, situación socioeconómica, enfermedades crónicas, tabaquismo, contaminación ambiental, drogas entre ellas alcohol, tóxicos, maltrato, cultura, calidad del sueño, microbioma, ritmo circadiano, ingravidez, fármacos... (Figura 1).

Este intercambio, fundamental para el desarrollo y la salud, puede ser también factor de riesgo, o causa de enfermedades crónicas, según el tipo de modificaciones epigenéticas evocadas.

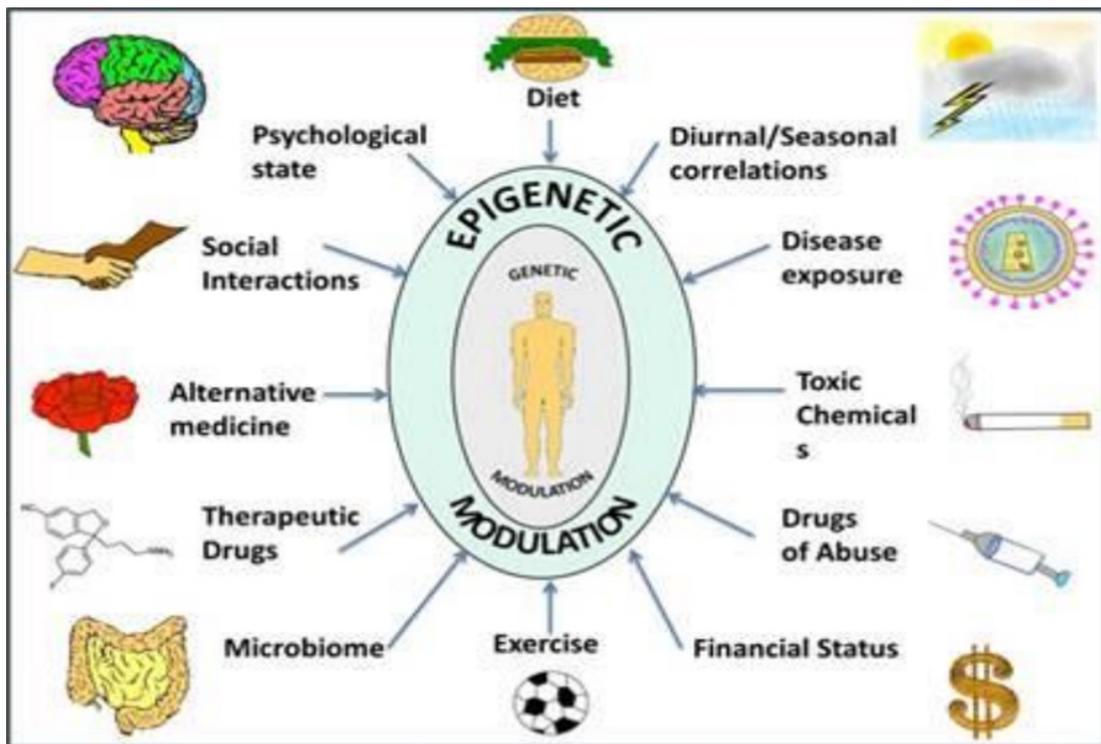


Figura 1. Factores capaces de inducir cambios epigenéticos.

En el caso de las etapas precoces del desarrollo humano, durante la vida intrauterina, la madre entrega “claves” al embrión y al feto, marcas micromoleculares epigenéticas de las ya mencionadas, que transducen, su situación nutricional, historia de vida y fisiología, y ellos en virtud de encontrarse en una etapa de singular plasticidad biológica, ajustan su trayectoria de desarrollo, su fisiología y estructura, preparándose para enfrentar el entorno en el que presumiblemente vivirán, hoy sabemos que también el padre transmite señales epigenéticas del tipo microRNA vía el espermio.

Similares patrones de respuesta biológica se han encontrado en diversas especies estudiadas, sugiriendo un mecanismo de evolución adaptativa. En efecto, durante milenios, las condiciones de privación, para los humanos se sucedían, inalterables, generación tras generación. Así, el pronóstico materno, las claves por ella entregadas, pudieron ser ajustados predictores, y la respuesta fetal, en términos de fenotipo ahorrador, tuvo sin dudas, carácter adaptativo, y construyó fundamento de sobrevivencia.

Durante el siglo XX, el mundo cambió, en distintos momentos, para distintos países, la cultura contemporánea y un cierto aumento de la prosperidad, aunque discreta y desigual, determinó que el sistema predictivo materno-fetal, y también paterno-fetal, particularmente en los sectores menos favorecidos, resultaran, no adaptativos.

Al encontrarse sus descendientes, portadores de un fenotipo ahorrador, mediados por mecanismos epigenéticos, con un ambiente con mayor disponibilidad de alimentos, de alto contenido calórico, grasas saturadas, alimentos procesados, alta ingesta de sal, sedentarismo creciente, tabaquismo, su condición de mayor vulnerabilidad, facilita en ellos, desde temprana edad el desarrollo de factores de riesgo adicionales, que actúan sinérgicamente, y que se expresaran más tarde en la trayectoria de sus vidas como enfermedades crónicas, a menudo múltiples, en una misma persona dado el carácter sistémico de la fisiopatología epigenética. Desafortunadamente, en el contexto del mundo de hoy, el creciente sobrepeso y obesidad de las embarazadas y de los padres, multiplican y agravan el impacto fisiopatológico de los cambios epigenéticos del desarrollo embrionario y fetal.

El Dr. David Barker^(5,6,7), epidemiólogo inglés, en su trabajo clásico “Mortalidad infantil, nutrición infantil y cardiopatía coronaria en Inglaterra y Gales”⁽⁵⁾, planteó la hipótesis, entonces provocativa, que factores adversos del embarazo y la niñez temprana, asociadas a la pobreza, aumentaban la susceptibilidad, para el desarrollo de enfermedades crónicas en la vida adulta, hipótesis que hoy, después de décadas de estudio en humanos y experimentación animal, constituyen un robusto y nuevo paradigma.

Recuerdo con nitidez el profundo impacto que nos provocó la lectura de dicho artículo. Abrió la huella de una travesía que ha cruzado fronteras, sin carta de navegación, de asombro en asombro, ampliando horizontes de sentido y comprensión que aún perduran. “No son nuestros genes los responsables de las enfermedades crónicas”, planteaba el Dr. Barker. El tiempo le ha dado la razón.

Así, nuestra desigualdad comienza desde muy temprano. Y, nuestra historia de vida irá generando día a día, respuestas epigenéticas, en algunos casos, adaptativas, y en otros, no adaptativas, aberrantes, iniciando procesos fisiopatológicos que, lentamente a lo largo de nuestra trayectoria, conducirán a lesiones estructurales en órganos y sistemas, configurando síndromes clínicos que denominamos enfermedades crónicas.

Nuestro NDA, sigue siendo el punto de partida. Pero no es el molde imaginado, que solo “se lee”, autónomo, indiferente a las influencias ambientales, a las condiciones de vida, responsable absoluto del fenotipo, aquello que vamos siendo. Hoy sabemos que se parece más a un guión. Imaginemos una orquesta, una película, o una obra de teatro. Un mismo texto con distintos actores y directores. El resultado será distinto.

Uno de los logros más importantes de la biología molecular y la citogenética, ha sido la demostración que el genoma no solo se lee, también se reescribe: las células lo hacen a partir de complejos y bien articulados mecanismos de regulación, orquestados por redes de sistemas biológicos interconectados, en múltiples niveles, según las necesidades de la fisiología y las influencias ambientales^(8,9). Así, “la vida reescribe la vida”.

DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA DURANTE EL PROCESO EVOLUTIVO DEL *HOMO SAPIENS*

Hace 7 millones de años, aparecieron en el proceso evolutivo, los homínidos, en los bosques de África Central. Con ello emergió el andar erguido, la marca más distintiva del linaje humano. La adopción de la bipedestación, por parte de un linaje de simios, se considera como uno de los acontecimientos más improbables y desconcertantes de la historia de la vida. Para lograrlo, fue necesario una reingeniería completa de todo el cuerpo de la cabeza a los pies⁽¹⁰⁾.

Hubo muchas especies de homínidos. Se dispersaron por África, Europa y Asia. Hace unos 300.000 años, apareció un nuevo homínido en África, el *Homo Sapiens*, los primeros de nuestra especie. Casi todos perecieron, nuestra especie, casi se extinguió por completo. Su refugio fue un humedal de nombre tan intrincado como impronunciable...Makgadikgadi, en el sur de África, por 70.000 años.

Después de aquello, vendrían nuevas migraciones, extendiéndose triunfante el *Homo sapiens* por toda Europa, Asia y América. Hace unos 30.000 años cruzaron el estrecho de Bering, cuando éste unía Europa, Asia y América durante el último período glacial, que hizo posible el cruce de Siberia a Alaska y desde allí, en oleadas sucesivas poblaron todo el continente americano.

Podemos comprender entonces, que seamos herederos de una estructura y fisiología, un fenotipo, resultado de un proceso evolutivo de millones de años de actividad física intensa, vital, para defenderse de los depredadores y sustentar la alimentación propia y de su grupo familiar. La selección natural y la epigenética fraguaron genomas y epigenoma adaptados a esos requerimientos de actividad física^(11,12).

Por eso, cada vez que realizamos actividad física, se orchestra una respuesta sistémica, fisiológica, saludable, integrada, que comprende la totalidad de nuestros órganos y sistemas. Que protege nuestros cuerpos, nuestra mente y nuestro corazón. Multitudes de genes modulan su expresión, que preserva, fortalece o recupera la adaptación fisiológica de células, órganos y sistemas. La totalidad de nuestra homeostasis sintoniza con la música de la salud y la vida. Es la respuesta global a los estímulos provocados por las contracciones de la musculatura esquelética, mediados por los cambios epigenéticos que conocemos; metilación del DNA, modificación de las histonas, síntesis y liberación de micro RNA⁽¹³⁾, síntesis y liberación de citoquinas llamadas miquinas, con efectos autocrinos, paracrinos, o como hormonas y otros como, irisina, estimulante del factor neurotrófico cerebral⁽¹⁴⁾(Figuras 2 y 3).

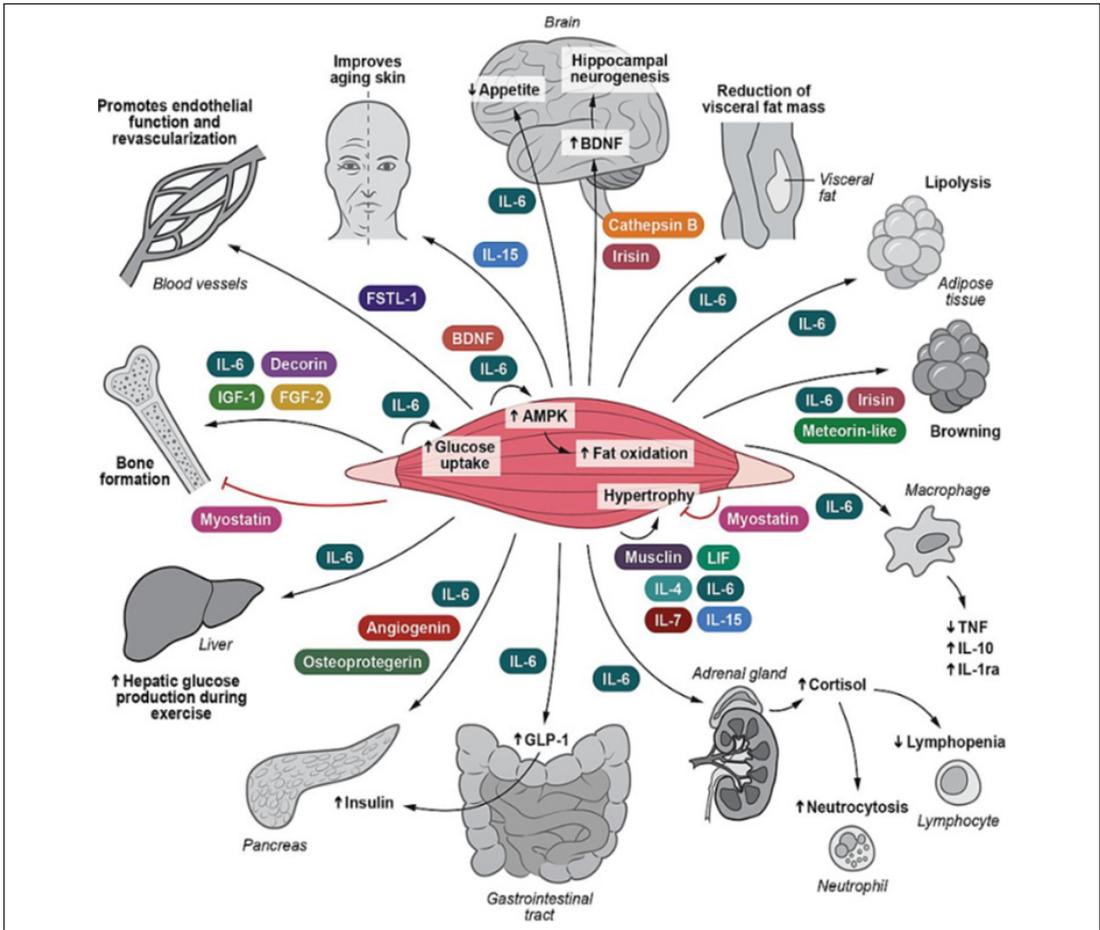


Figura 2. Efectos de las miokinas⁽¹⁴⁾.

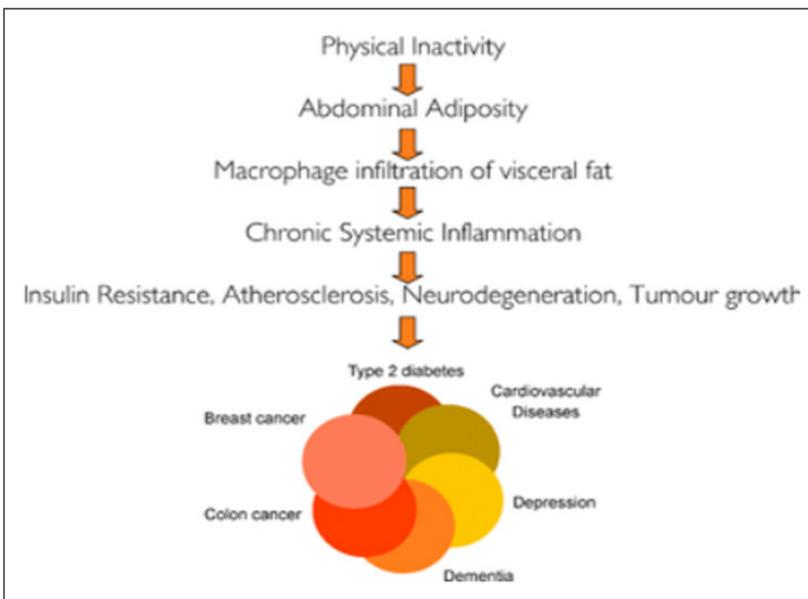


Figura 3. Hipótesis de Pederson: la inactividad física favorece la acumulación de grasa visceral⁽¹⁴⁾.

RELACIONES PATOGENÉTICAS INDUCIDAS POR EL SEDENTARISMO Y LA OBESIDAD: DISEASOMA

La mayoría de las enfermedades crónicas no son independientes unas de otras. Su coexistencia en una misma persona es la consecuencia de factores de riesgo, y fisiopatologías compartidas. El profesor Pedersen, en la Universidad de Copenhague, desarrolló hace unos 20 años el nuevo concepto de *diseasoma*, que permite comprender las redes de relaciones fisiopatológicas, inducidas por la inactividad física y obesidad, como factores de riesgo y causalidad de diversas enfermedades crónicas^(15,16).

Se puede apreciar el rol central de obesidad central e inflamación crónica en el desarrollo de enfermedades crónicas (Figura 4).

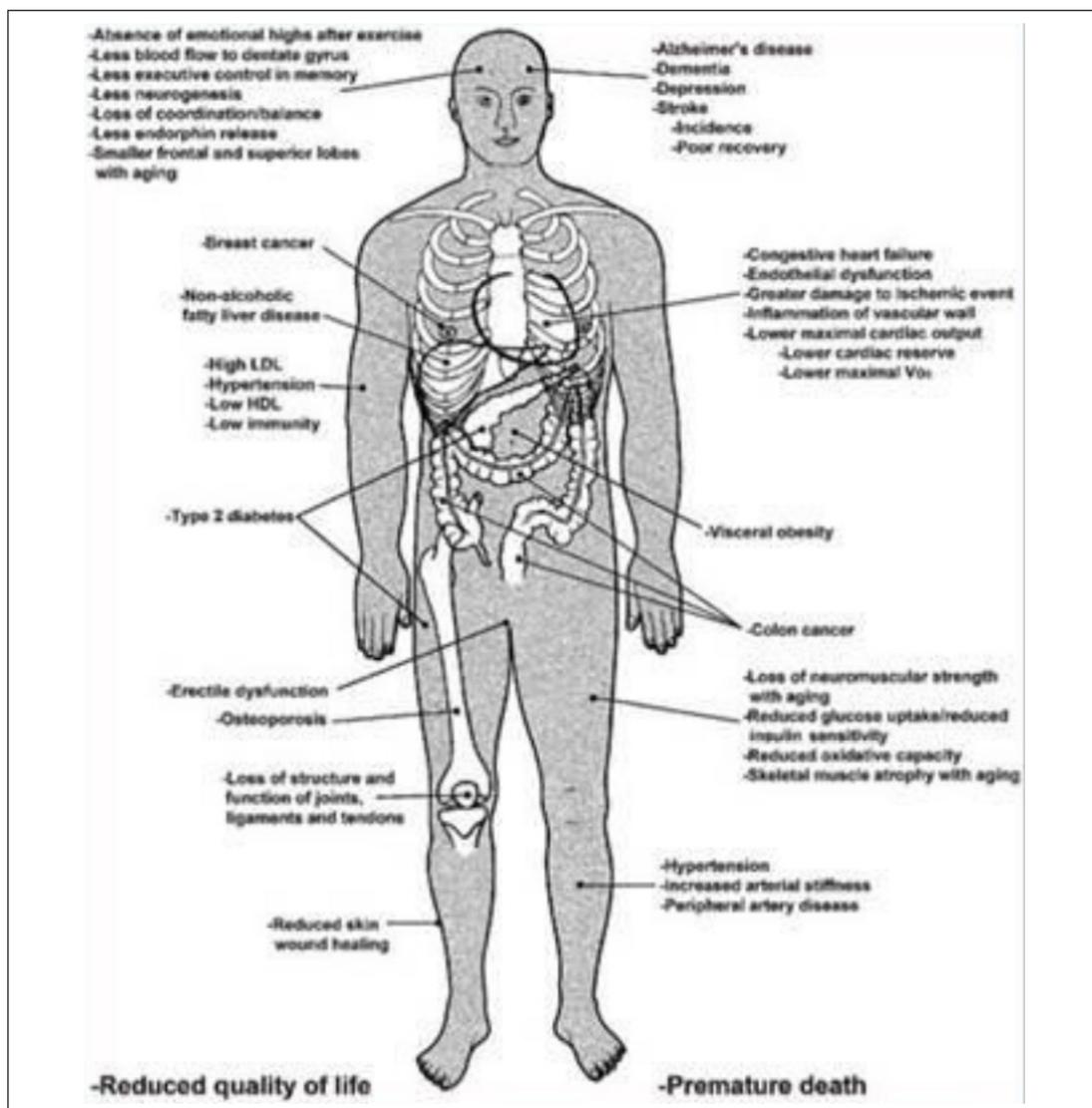


Figura 4. Inactividad física. Efectos sistémicos⁽¹⁷⁾.

Constituye la cuarta causa de muerte a nivel global. Factor patogénico decisivo en 35 condiciones y enfermedades crónicas. Conocida es su masividad y trayectoria ascendente en nuestra población de niños, jóvenes y adultos.

La inactividad física, una verdadera novedad y es una discrepancia evolucionaria, que provoca una alteración profunda y sistémica, un desorden y pérdida de control de las respuestas epigenéticas evocadas, que se expresarán con el tiempo, como enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas, prácticamente, inexistentes en los grupos humanos que aún viven como cazadores recolectores, no han sido atribuidas a su composición genética, ni a su menor expectativa de vida, sino a su manera de vivir y a las condiciones de su ambiente, social y físico. Su intensa actividad física, alimentos no procesados, pobres en sal, ritmo circadiano estrechamente sincronizado estresores sociales tan distintos, etc. dan cuenta en su conjunto, de dicha realidad. Por el contrario, se acrecienta la evidencia que la cultura contemporánea, que tantos bienes nos ha traído, marcada por la urbanización, la tecnología y sedentarismo extremo, está cambiando profundamente nuestra biología^(18,19,20).

Hemos aprendido que la evolución, no es solo pasado. Es presente, estamos evolucionando. Y la cultura se considera hoy como la fuerza más poderosa de la evolución presente y futura. Somos naturaleza y cultura: una fusión de ambas dimensiones. Es la vida, como la vivimos, la gran protagonista, que cada día va “reescribiendo” la expresión de nuestros genes. Para bien o para mal. Para bien, fortaleciendo el frágil equilibrio que llamamos salud. O para mal, induciendo factores de riesgo de enfermedades crónicas.

FRENTE A ESTA REALIDAD, ¿QUÉ PODEMOS HACER?

La evidencia disponible nos indica la urgencia de lograr que la prevención y promoción de la salud, se constituyan como prioridades en este contexto de epidemia de enfermedades crónicas⁽²¹⁾.

Existen experiencias exitosas en los países nórdicos, que han asumido la Prevención y Promoción de Salud y Bienestar como un pilar estratégico, como política de Estado, intersectorial e interdisciplinaria. Desafortunadamente, decisiones de esta envergadura están ausentes en la mayoría de los países, incluido el nuestro. Por eso, tiene plena validez y urgencia, la advertencia del director general de la OMS:

Cerca de 500 millones de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, demencia, diversos tipos de cáncer y otras enfermedades crónicas se desarrollarán de aquí al año 2030... si los gobiernos no actúan con urgencia, para que la población realice regularmente actividad física. La OMS ha afirmado que “existen pocas áreas en Salud Pública, donde la evidencia de acción requerida sea tan convincente, como efectiva y práctica”.

Me atrevo a invitarlos a evaluar la posibilidad que esta institución –la Academia Chilena de Medicina–, pudiera ejercer un liderazgo convocante para el fortalecimiento de la formación de futuros y actuales profesionales de la salud, en la prevención y promoción de vida saludable. Hacer oír su voz, en las instituciones del Estado, sumar voluntades y saberes, hacer germinar la esperanza y el espíritu de acciones compartidas.

Podría suceder entonces, que Higeia, diosa de la salud, se reencuentre con su padre, Esculapio, dios de la Medicina. Si ello ocurriera, Hipócrates estaría feliz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darwin Ch. El origen de las especies por medio de la selección natural. Alianza Editorial. (3ra ed.). 2013.
2. Khun T. La estructura de las revoluciones científicas. Fondo de Cultura Económica. Ciudad de México. 2013.
3. Dawkins R. El Gen Egoísta. (18 ed.). Salvat Editores, S.A. 2002.
4. Carey N. La revolución epigenética. Biblioteca Buridan. Barcelona. 2011.
5. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077-81.
6. Barker DJP. A new model for the origins of cronic disease. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2001;4:31-35.
7. Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359(1449):1359-66.
8. Shapiro J. Evolution. a view from the 21 century. Pearson Education LTD. 2013.
9. Shapiro JA. Living Organisms Author Their Read-Write Genomes in Evolution. *Biology (Basel)*. 2017;6(4):42.
10. Liebermann D. La Historia del Cuerpo Humano. Evolución, Salud y Enfermedad. Ediciones de Pasado y Presente, S.L. Barcelona. 2013.
11. Noble D. The music of life. Biology beyond genes. Oxford University Press. 2008.
12. Noble R, Noble D. Understanding Living Systems. Cambridge University Press. 2003.
13. Improta Caria AC, Nonaka CKV, Pereira CS, Soares MBP, Macambira SG, Souza BSF. Exercise Training-Induced Changes in MicroRNAs: Beneficial Regulatory Effects in Hypertension, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3608.
14. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity-and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5559-68.
15. Stylianou E. Epigenetics of chronic inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2018 Dec 20;12:1-14.
16. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the lifespan. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-1832.
17. Booth F, Roberts C, Laye M. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1143-1211. doi: 10.1002/cphy.c110025.
18. Cregan-Reid V. Primate Change. How the World we made is remaking us. Hachette UK, 2018.

19. Jablonka E, Lamb M. Evolution in four dimensions. Genetic, epigenetic, behavioral and symbolic. Massachusetts Institute of Technology Press. 2014.
20. Laland K. Darwin's Unfinished Symphony. How Culture made the Human Mind. Princeton University Press. 2017.
21. Lloyd-Jones D, Allen N, Anderson Ch, Black T, Brewer LaPr, Foraker R, et al. Life's essential 8: updating and enhancing the American heart association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American heart association. *Circulation* 2022;146(5):e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.