

DIRECTO
AL
GRANO

Hijo de Jesús Flórez, catedrático de Farmacología -jubilado- de la Universidad de Cantabria, y de María Victoria Troncoso, presidenta de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria, José Carlos Flórez, profesor de la Facultad de Medicina de Harvard y endocrinólogo del Massachusetts General Hospital, ha sido reconocido con uno de los premios que otorga el

Gobierno de Estados Unidos a investigadores que se encuentran al inicio de su trayectoria profesional, por sus estudios sobre la genética de la diabetes tipo 2. De nacionalidad española y estadounidense, Santander es la ciudad donde pasó más tiempo mientras vivió en España, donde sigue residiendo su familia de origen y a donde viaja varias veces al año con su mujer y sus hijas

José Carlos FLÓREZ TRONCOSO

PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD DE HARVARD, ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA DEL MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL E INVESTIGADOR DEL BROAD INSTITUTE OF CAMBRIDGE

«CAMBIAR EL ESTILO DE VIDA ES EFICAZ FRENTE A LA DIABETES TIPO 2 CON INDEPENDENCIA DE LA CARGA GENÉTICA»

...los voluntarios que participan en ella, con toda la gente de mi grupo. En momentos como estos también recuerdo a mucha gente que trabaja muy bien y con mucho tesón y creatividad aunque no se le reconozca... y, por supuesto, tengo muy presente el sacrificio y el esfuerzo que ha hecho toda la familia para que yo estudiase en Estados Unidos.

● **Sus estudios están en relación con la genética de la diabetes tipo 2, ¿qué relevancia tiene esta investigación en una enfermedad de tan alta prevalencia?**

○ Por un lado, permite conocer mejor la heterogeneidad de la diabetes tipo 2, que es una enfermedad que se debe a muchas causas -es un síndrome más que una enfermedad-. En segundo lugar, permite establecer o encontrar mecanismos implicados en la enfermedad que pueden ser una puerta a nuevas vías terapéuticas. Y en tercer lugar, es importante para llegar a individualizar la diabetes en cada persona y buscar la solución terapéutica más adecuada a su perfil genético.

● **¿Qué implicaciones puede llegar a tener en el abordaje de la enfermedad?**

○ Que se pueda conocer el perfil genético del enfermo permitirá elegir de forma más personalizada el tratamiento. También puede servir para identificar a las personas de mayor riesgo y aplicar en ellas medidas preventivas que a lo mejor la sociedad no puede cubrir a nivel poblacional pero sí en un segmento genéticamente. La categorización genética será relativamente barata de hacer y muy precisa y una vez extendido esto a nivel de salud pública puede servir para individualizar tratamientos y medidas preventivas.

● **La diabetes tipo 2 está muy relacionada con los estilos de vida, con la alimentación, con el sedentarismo, con la obesidad... ¿es decir, que el ámbito preventivo es también muy importante...**

○ Así es. En uno de nuestros estudios lo que hicimos fue extraer el perfil genético de las personas de acuerdo con las variantes que ya se sabe que influyen en la diabetes tipo 2. Luego las dividimos en grupos de mayor y menor carga genética. Y demostramos que una intervención conductual, basada en modificar el estilo de vida -ejercicio y alimentación-, es igualmente eficaz independientemente de la carga genética que uno tenga, es decir que funciona tanto si es pequeña como si es grande, porque el ambiente es muy poderoso. La genética te predispone pero no te condena, es un factor de riesgo más, lo fundamental es que exista un ambiente negativo como el de la sociedad occidental actual, sedentario y con una alimentación rica en calorías. Esto es lo malo, pero también lo bueno, porque los factores de riesgo ambientales se pueden controlar para



una entrevista de Beñoña Porras

● **¿Qué ha significado para usted haber recibido este premio, el más importante de los que reconocen la labor de los investigadores jóvenes en Estados Unidos?**

○ Fue algo muy inesperado. En primer lugar, es un orgullo, pero esto no es un premio personal sino que debo compartirlo con los colegas que colaboran en la investigación, con...

contrarrestar la influencia de esa carga genética y que ésta no se manifieste.

● **Usted lidera el grupo de genética del Programa de Prevención de Diabetes. ¿Cómo se hace prevención de la diabetes en Estados Unidos?**

○ El Programa de Prevención de Diabetes es un estudio hecho en 2001-02 que demostró que tanto una intervención conductual intensa, de 150 minutos de ejercicio a la semana y un programa de alimentación bien definido, como la farmacoterapia con metformina reducen la incidencia de diabetes tipo 2. Sin embargo,

hasta hace muy poco ninguna de estas dos intervenciones eran financiadas a nivel público. En EEUU la sanidad es muy distinta, es una amalgama de sanidad pública y privada, pero ningún seguro financia la prevención de la diabetes, y todo se reduce a que los médicos de primaria den consejos, pero, claro, se enfrentan a una presión ambiental contra la que es muy difícil luchar: la obesidad alcanza niveles astronómicos y a continuación de ella, la diabetes, lo que significa que estamos fallando, estamos perdiendo la guerra. Pero lo mismo ocurre todo el mundo occidental y

ahora también en los países en vías de desarrollo, donde además no están equipados como nosotros para hacer frente a las complicaciones de la diabetes tipo 2, como la insuficiencia renal...

● **¿Cuál es el bagaje científico de su grupo de investigación, sus resultados más notables?**

○ Trabajamos en varios consorcios, porque solo así es posible la investigación, hoy en día, de las enfermedades genéticas complejas que son el resultado de una interacción entre muchas variantes genéticas y el ambiente, para lo que se requiere un tamaño enorme de las muestras. Ahora estamos ocupados en descubrir las variantes genéticas que influyen en el riesgo de diabetes tipo 2 y en las que modulan el nivel de glucosa en sangre, que algunas veces se solapan pero en general son vías distintas. También hemos estudiado cómo las intervenciones conductuales interactúan con las alteraciones genéticas para prevenir la diabetes y en tercer lugar, en el campo de la farmacogenética, investigamos hasta qué punto la carga genética puede modular la respuesta terapéutica a fármacos antidiabéticos con la metformina.

● **¿En qué punto estamos, qué es lo que se conoce y lo que se desconoce hoy sobre la genética de la diabetes tipo 2?**

○ Podemos decir que la contribución de la genética a la diabetes tipo 2 puede ser de un 40-45% y el resto depende de factores ambientales, y de los genes que predisponen a la diabetes tipo 2 se conocen unas 40-50 variantes, que en conjunto explican solamente el 10% de la influencia genética. Es decir, que estamos muy al principio, porque lo más probable es que sean muchos los genes que participan en el riesgo de diabetes. Pero estamos mucho mejor que hace cinco años, cuando solo conocíamos dos genes. Y lo mismo ocurre con los niveles de glucosa en sangre, dependen en un 50% de los genes y solo conocemos un 5-6% de ellos.

● **Teniendo en cuenta todo esto, todos los factores que influyen, lo que se conoce y lo que no, ¿cuál es el futuro a medio plazo? ¿Cuándo podremos decir que hemos conseguido vencer a la diabetes?**

○ Es muy difícil de decir, pero yo creo que la batalla está en la salud pública y en lo que influye en la conducta y todavía estamos muy lejos de conseguirlo. No cabe duda de que para la próxima década se esclarecerá la mayor parte de la carga genética de la diabetes, las herramientas ya existen... y llegaremos a entender mejor la enfermedad, sus mecanismos, las moléculas implicadas... para poder encontrar fármacos nuevos. Pero, a pesar de todo eso, se ha demostrado que modificar el estilo de vida funciona y que si la diabetes ha

INVESTIGACIÓN DE LA DIABETES

«LA DIABETES DEPENDE DE LOS GENES EN UN 40-45 POR CIENTO, DE LOS CUALES CONOCEMOS APENAS UN 10 POR CIENTO, Y EL RESTO DEPENDE DE FACTORES AMBIENTALES»



explotado en el último siglo es porque ha cambiado el estilo de vida, no la genética. Se deben aplicar medidas a nivel poblacional con mucha más intensidad y la gente se tiene que concienciar de que debe vivir sin someterse continuamente a ese riesgo que nos da la carga genética. También a nivel de salud pública es importante la investigación, se puede investigar cómo desplegar con más eficacia las medidas dirigidas a la población, se puede estudiar qué factores hacen que una persona se adhiera a esas medidas... Por ejemplo, ahora estamos estudiando algo muy interesante: hasta qué punto conocer el perfil genético y saber qué tienes un riesgo mayor te motiva para adherirte a estilos de vida saludables.

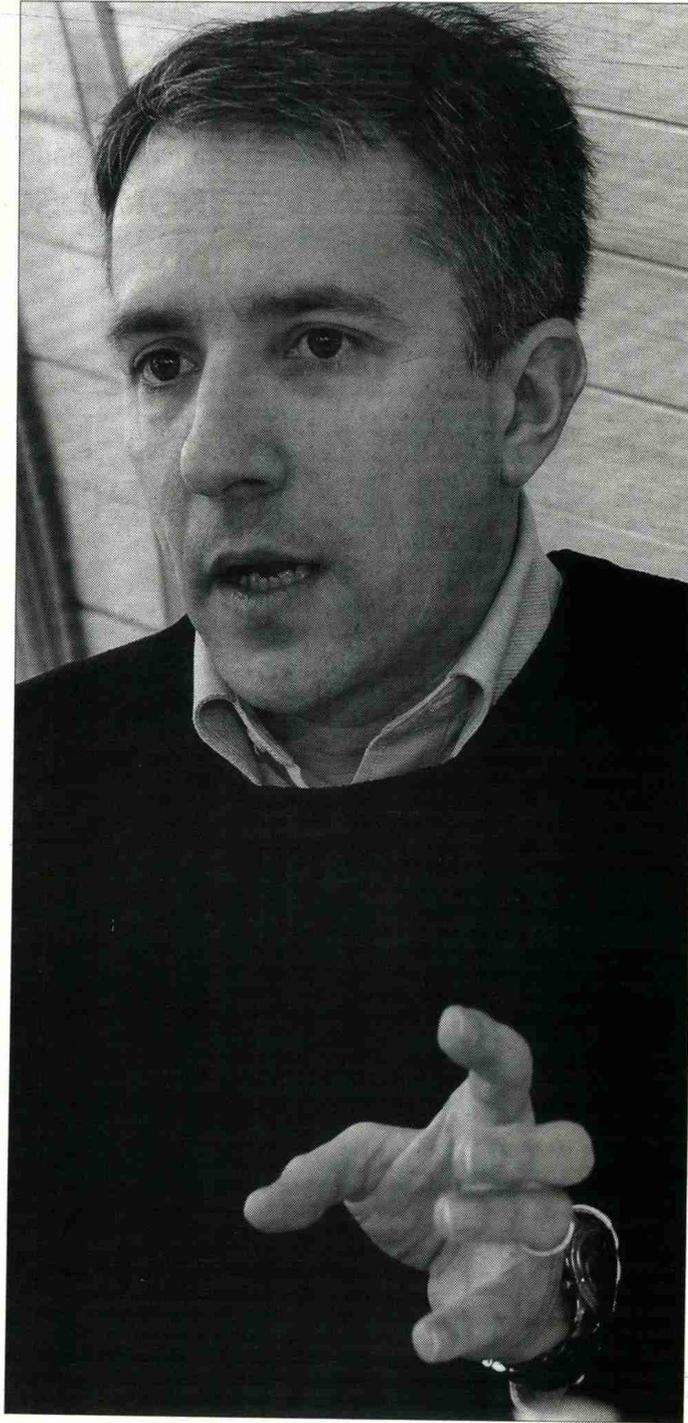
● **Al margen de la diabetes, usted ha dicho alguna vez que lamenta que la investigación en España esté tan lejos de la que se hace en Estados Unidos ¿qué deberíamos aprender en este sentido?**

○ Lo que lamento es que España, que es una potencia a nivel mundial económicamente, esté todavía muy por detrás no solo de Estados Unidos sino también de otros muchos países europeos, en producción científica y publicaciones en revistas de prestigio. Y eso es en parte porque el sistema español, que se ancla en una universidad pública y en una sanidad pública, con investigadores que en su gran mayoría son funcionarios, está un poco esclerótica, en el sentido de que hay poca flexibilidad en el mercado, gente que se afianza en sus puestos conseguidos a través de oposiciones, y, por otra parte, mucha presión, asistencial y docente, sobre quienes quieren hacer investigación, de forma que les queda muy poco tiempo para investigar. Hay mucha gente joven en estado muy precario, con becas, sin contratos, a los que es muy difícil motivar, y luego con los sueldos públicos tampoco hay mucho aliciente para las mentes brillantes, que se van a hacer cosas más lucrativas. A pesar de todo, en España hay grupos punteros que salen adelante a base de tesón y vocación. En España hay talento, inteligencia y existe tecnología, pero los sueldos no están a la altura y la universidad carece de dinamismo... En EEUU el progreso se hace por méritos, hay mucha más flexibilidad para cambiar de universidad, en los sistemas de promoción, en las ayudas económicas..., el porcentaje de dinero dedicado a investigación es mucho mayor. Por otra parte, no todo es negativo, en España la medicina está al mismo nivel que en Estados Unidos, en tecnología, en conocimiento, en los métodos y en los tratamientos, la gente no necesita irse para allá a curarse de ninguna enfermedad por grave que sea, porque todo lo que hay allí lo tienen también aquí y encima, gratis... Lo que falta es un mejor clima para la investigación y más competitividad.

● **¿Qué recursos se destinan en EEUU a investigación biomédica y de dónde proceden?**

○ El mayor contribuyente es el National Institute of Health, una agencia del Ministerio de Salud Pública, que tiene un presupuesto altísimo, que creció mucho durante la era Clinton y luego se ha estabilizado. Por otra parte, hay mucha más tradición que en España de fundaciones sin ánimo de lucro que dedican dinero a investigación, fundaciones generales o dedicadas a enfermedades concretas. Y en tercer lugar, están las compañías farmacéuticas que desarrollan investigación en sus propias plantas, a nivel privado, pero que también colaboran con el mundo académico.

● **Aquí los profesionales se quejan sobre todo**



/FOTOS: CUBERO

de falta de tiempo para investigar porque la carga asistencial les ocupa toda la jornada...

○ Sí, aquí muchos investigadores dedican a la investigación su tiempo libre. En Estados Unidos, si tú consigues tu sueldo por tareas investigadoras se te exime de la labor asistencial. En una universidad como la de Harvard y en un hospital como el Massachusetts General Hospital, tú puedes conseguir tu sueldo a base de ver pacientes o a base de generar ayudas de

aprender de España, como la universalidad y la gratuidad de nuestro sistema sanitario público, tan bien considerado allí y que incluso se ha intentado copiar?

○ El presidente Obama lo ha intentado y parece que va saliendo... No cabe duda: que el país más rico del mundo tenga 43 millones de personas sin seguro médico es un fallo moral, algo hay que hacer para que la sanidad sea de verdad accesible a toda la población. Lo que no está claro es que un sistema como el español pueda ser financiable, porque Estados Unidos es un país tremendamente heterogéneo, con muchísimos inmigrantes indocumentados y con un coste en medicina que es exorbitante, un poco por la medicina defensiva que se practica, por la exigencia de los pacientes de pruebas a veces muy caras y sofisticadas y por los alicientes que existen para los médicos a la hora de pedir esas pruebas. La sanidad estadounidense tiene muchos fallos y habría que hacerla más accesible a la población y a un menor coste. Obama intenta introducir algunos cambios, pero es difícil porque allí la carga impositiva es menor y existe mucho individualismo. Y también deberíamos aprender, ya no a nivel de sanidad sino a nivel social, que el trabajo no es lo primero. Aquí es un medio, allí es un fin. Allí hay mucha gente que orienta su vida alrededor del trabajo, a veces en detrimento de la familia y de su propio crecimiento personal y eso hace que muchos se desmoronen al jubilarse. En ese sentido, yo me siento afortunado de tener una mentalidad más latina y poder compaginar ambas cosas pero teniendo siempre como prioridad a la familia y los amigos...

● **¿Cuáles son sus objetivos en el campo de la investigación, su proyección profesional?**

○ En un principio, seguir estudiando la genética de la diabetes tipo 2 y, por otro lado, poder responder a la pregunta de si la genética podrá o no influir en las decisiones terapéuticas. Una respuesta que puede ser negativa o positiva pero eso da lo mismo, lo importante es conocerla. Estamos en la era de la genómica, tenemos el genoma humano secuenciado y estamos empezando a descubrir las funciones de cada uno de los genes y cómo influyen en el desarrollo de la enfermedad. La cuestión candente es si toda esa información nos va a ayudar a tratar mejor a los pacientes o no, y espero averiguarlo a lo largo de mi vida profesional. Si es que sí podremos hacer una medicina más avanzada y, si es que no, la genómica habrá ayudado a entender y conocer mejor la enfermedad... Responder a esa cuestión es lo que me mueve para seguir investigando.

● **¿Y una vuelta a España entra dentro de sus planes?**

○ Para que fuera factible a nivel profesional tiene que darse un cúmulo de circunstancias que es muy difícil que se dé, tanto a nivel de colaboraciones como de medios económicos y tecnológicos, unos medios que ahora tengo pero que me ha llevado mucho tiempo reunir, sería muy difícil reproducir todo eso aquí y más en un momento de crisis como éste, tal vez dentro de 10 años las circunstancias cambien... Además, también sería necesario que se abriera una oportunidad profesional para mi mujer. Sin embargo, a veces el reclamo no tiene que ser solo profesional, puede ser de índole familiar o personal, y puede que llegue un momento en que deba hacer un balance entre ambas cosas para decidir una vuelta a España.

investigación. Es un sistema muy flexible que permite a quien tiene pasión por la investigación dedicarse a ella. Yo sigo viendo pacientes por decisión personal, porque me mantiene en contacto con el enfermo y me hace ver el valor de la investigación que hago y, por otro lado, porque tiene el elemento de servicio por el cual elegí ser médico, pero significa una parte muy pequeña de mis ingresos.

● **¿Y hay algo que Estados Unidos podría**

LA MEDICINA EN ESPAÑA

«ESTÁ AL MISMO NIVEL QUE EN ESTADOS UNIDOS, EN CONOCIMIENTO, EN TECNOLOGÍA..., TODO LO QUE TENEMOS ALLÍ LO TIENEN TAMBIÉN AQUÍ, Y ENCIMA ES GRATIS»

GENÓMICA

«LA CUESTIÓN CANDENTE ES SI TODA LA INFORMACIÓN QUE NOS PROPORCIONA LA GENÓMICA NOS VA A AYUDAR O NO A TRATAR MEJOR A LOS PACIENTES»