

La arquitectura genética de la

DIABETES



Ma. Teresa Tusié Luna, Marco Alberto Gamboa Meléndez,
Alicia Huerta Chagoya y Carlos A. Aguilar Salinas

Al igual que en otras enfermedades comunes, la diabetes de tipo 2 tiene un factor genético de riesgo. Es más frecuente en grupos de origen amerindio, así como en población mestiza, si se compara con la prevalencia reportada en distintas poblaciones europeas.

Introducción

La diabetes tipo 2 es uno de los padecimientos más comunes en el mundo moderno, y una de las enfermedades más costosas por la incapacidad y la alta mortalidad que causa. La tendencia actual es que esta enfermedad presenta un incremento alarmante, particularmente en México, donde únicamente en cinco años (2000-2005) la prevalencia aumentó de 8.2 a 14.4 por ciento de la población (Villalpando y colaboradores, 2010).

Además, la diabetes tipo 2 se presenta con frecuencia en pacientes que desarrollan otras anomalías metabólicas, como hipertensión arterial, obesidad y distintos desórdenes en los lípidos –grasas–, como la elevación de triglicéridos o la disminución en la lipoproteína de alta densidad o HDL. Por ello, el manejo del paciente diabético es costoso y complejo.

La diabetes tipo 2 conjunta un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la elevación crónica de la glucosa en sangre –hiperglicemia– y la predisposición a desarrollar complicaciones de la micro y la macrovasculatura, entre ellas neuropatía, retinopatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular.

Como otras enfermedades comunes, la diabetes tipo 2 tiene un fondo genético de riesgo. Los factores o genes de riesgo son el sustrato sobre el cual los factores del ambiente, como la obesidad, el sedentarismo y el consumo de grasas saturadas o azúcares como la fructosa, precipitan o promueven el desarrollo de la enfermedad. Así, la población mestiza mexicana que hasta hace 50 años tenía una prevalencia



Las evidencias que muestran la participación genética en el desarrollo de la enfermedad han señalado también que en la susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 2 participan distintos conjuntos de genes

relativamente baja de la enfermedad, en la actualidad tiene una de las prevalencias más altas reportadas en el mundo.

En términos generales, se reconocen tres mecanismos fisiopatológicos principales responsables de la enfermedad: 1) la alteración de las células beta pancreáticas productoras de la hormona insulina, necesaria para la incorporación de la glucosa a la célula; 2) la resistencia a la acción de esta hormona en los distintos tejidos, principalmente el músculo y el tejido adiposo; y 3) una síntesis incrementada de glucosa a partir de glucógeno hepático.

Otros mecanismos menos entendidos, como la disfunción de los adipocitos –células del tejido adiposo– en el paciente obeso agravan la hiperglicemia, al alterar la función de la célula beta pancreática o del hepatocito.

A lo largo de la última década, las distintas estrategias para identificar los genes de riesgo para esta enfermedad han permitido entender con más detalle los mecanismos celulares y bioquímicos que participan en la alteración de las células beta, y han mostrado el papel preponderante de la disfunción de estas células en la génesis de la enfermedad.

Las evidencias que muestran la participación genética en el desarrollo de la enfermedad han señalado también que en la susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 2 participan distintos conjuntos de genes. Cada gen tiene una contribución pequeña



al riesgo, y es sólo la suma y el efecto sinérgico de decenas de genes lo que provoca la susceptibilidad genética. Además, los genes de riesgo se presentan en distintas combinaciones; de ahí que la diabetes tipo 2 represente un conjunto de enfermedades de etiología diversa, y no una única enfermedad.

Entre las evidencias que sustentan la contribución de la genética en la etiología de la diabetes tipo 2 se encuentran: 1) los estudios que demuestran la alta concordancia entre gemelos monocigóticos (más del 80 por ciento) y dicigóticos (más del 50 por ciento) para desarrollar la enfermedad; 2) las diferencias en la prevalencia del padecimiento entre poblaciones de distinto origen étnico; 3) la existencia de formas monogénicas de diabetes; y 4) el estudio de modelos animales (por ejemplo animales *knockout*, en los que se han inactivado ciertos genes). Tal es el caso del modelo de ratón con la inactivación selectiva del receptor de la insulina en las células beta pancreáticas.

Más recientemente, se han identificado a través de mapeo genómico más de 40 regiones cromosómicas (conocidas como *loci*), genes y variantes genéticas que confieren riesgo para desarrollar la diabetes tipo 2, principalmente a través de estudios de asociación en el genoma total (*genome wide association studies*, GWAS), realizados la mayoría de ellos en poblaciones europeas.

En términos generales, las variantes de susceptibilidad identificadas en poblaciones europeas son relativamente frecuentes en otras poblaciones. Sin embargo, tienen efectos modestos sobre el riesgo de manifestar la enfermedad, pues incrementan entre 1.1 y 1.5 veces. En estas poblaciones, uno de los genes con mayor contribución al riesgo de padecer diabetes tipo 2 es el gen del factor de transcripción TCF7L2 (Grant y colaboradores, 2006). No obstante, este gen parece tener una contribución modesta al riesgo de diabetes tipo 2 en poblaciones asiáticas o africanas.

También es relevante que la mayoría de los genes identificados por estudios de asociación genómica se expresan en las células beta pancreáticas; sin embargo, en muchos casos, la función de estos genes no se conoce directamente, sino que se infiere al comparar su secuencia y hallar similitudes con otros genes con funciones conocidas.

Entre las variantes para las cuales se encontró asociación a través de este método de mapeo genómico hay una, cercana a



los genes CDKN2A/2B, que en diversos estudios ha demostrado estar consistentemente asociada a la diabetes tipo 2 y otras alteraciones metabólicas, como la disminución en la secreción de insulina estimulada por glucosa. CDKN2A y CDKN2B son dos genes adyacentes, y sus correspondientes proteínas participan en el proceso de replicación de la célula beta pancreática.

Éste es sólo un ejemplo de la necesidad de identificar, para cada caso, las variantes de secuencia funcionales dentro de cada una de las regiones asociadas, describir de manera prospectiva su efecto en los distintos procesos de la enfermedad, la posible interacción entre distintas variantes genéticas, y su posible efecto sobre el desarrollo de complicaciones médicas específicas.

Es interesante que, aunque la población mestiza mexicana tiene una proporción de ancestría europea cercana al 50 por ciento, de los 13 genes analizados por nuestro grupo de investigación y vinculados previamente al riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, sólo 7 partici-

Existe gran interés por determinar el posible papel de los genes en el desarrollo de las distintas complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 2, como insuficiencia renal crónica, retinopatía o enfermedad cardiovascular, así como la respuesta individual a los distintos fármacos utilizados actualmente para el control de la hiperglicemia



pan en la susceptibilidad a padecer diabetes tipo 2 en la población mexicana.

Por otra parte, es interesante también que todos los genes relacionados al riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 en mestizos mexicanos se expresan en la célula beta pancreática, donde participan en distintos procesos, como la diferenciación y la proliferación celular (*HHEX*) y la secreción de insulina (*SLC30A8*).

Por ejemplo, la variante genética causada por la sustitución del aminoácido arginina por triptófano (R325W) en la proteína llamada transportador de zinc *SLC30A8* parece ser una variante funcional. Este transportador se localiza en los gránulos secretorios de insulina, ya que el zinc es necesario para que la insulina se ensamble correctamente dentro de ellos. Además, es posible que esta proteína participe también en otros procesos como la inhibición de la secreción de la hormona glucagón por las células alfa en el islote pancreático, o en la inhibición de la apoptosis –muerte programada– de las células beta.

Aun cuando las asociaciones detectadas por medio de estudios de asociación genómica son significativas, su contribución al riesgo global para la enfermedad es relativamente pequeño. Es decir, estos alelos –variantes genéticas– de susceptibilidad explican menos del 10 por ciento del riesgo de desarrollar la enfermedad. Por tanto, la información sobre los genes conocidos hasta ahora, relacionados al riesgo de padecer diabetes tipo 2, es útil para identificar los procesos celulares y las rutas bioquímicas implicadas en el desarrollo de la enfermedad, pero este conocimiento no puede ser utilizado aún para predecir el riesgo que tiene un individuo de presentar la enfermedad.

No obstante, existe gran interés por determinar el posible papel de estos genes en el desarrollo de las distintas complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 2, como insuficiencia renal crónica, retinopatía o enfermedad cardiovascular, así como también la posible influencia de estos genes y variantes genéticas en la respuesta individual de cada persona a los distintos fármacos utilizados actualmente para el control de la hiperglicemia.

Como se mencionó anteriormente, la prevalencia de la enfermedad presenta fluctuaciones importantes entre poblaciones de distinto origen étnico. Por ejemplo, la diabetes tipo 2 es más frecuente en grupos de origen amerindio (por ejemplo indios

pima e indígenas oji-cree), así como en la población mestiza mexicana (véase el artículo de Carlos Aguilar y Rosalba Rojas, en este mismo número de *Ciencia*), al compararla con la prevalencia reportada en distintas poblaciones europeas. Estas diferencias pueden ser resultado de diferencias genéticas entre las poblaciones o bien de factores culturales o ambientales asociados al riesgo de enfermedad, como el sedentarismo, el tipo de dieta y otros factores sociales como la pobreza o la escolaridad.

La historia migratoria de ciertas poblaciones humanas parece ofrecer algunas respuestas.

En 2008, estudios genéticos y otros con modelos animales identificaron un nuevo mecanismo de daño de la célula beta por acumulación de colesterol intracelular: la *lipotoxicidad por colesterol*. La inactivación del principal transportador de colesterol ABCA1 de la célula beta, encargado de eliminar o expulsar el colesterol, produce la acumulación del colesterol en el interior de la célula, lo que afecta la secreción de insulina y promueve la degeneración de estas células, activando la apoptosis (Brunham y colaboradores, 2008).

Simultáneamente a este hallazgo, se identificó una variante en la secuencia del gen del transportador de colesterol ABCA1, que produce la sustitución de una arginina por una cisteína

en la posición 230 de la proteína (R230C) en sujetos de la población mestiza mexicana. Esta variante le confiere a esta proteína una menor capacidad de expulsar colesterol, y se asocia genéticamente al riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, obesidad, disminución en los niveles de lipoproteína de alta densidad —una lipoproteína del plasma sanguíneo que transporta el colesterol hacía el hígado, para su eliminación— además de un incremento del riesgo de desarrollar síndrome metabólico (Villarreal Molina, 2007 y 2008). Es de especial interés el hecho de que el riesgo que confiere el alelo C230 es mucho mayor que el observado para las variantes de riesgo para la diabetes tipo 2 comunes a las poblaciones europeas.

Es relevante también que la variante R230C existe únicamente en poblaciones amerindias o con ancestría amerindia, como la población mestiza mexicana. Es decir, esta variante no está presente en individuos europeos, asiáticos ni africanos (Acuña-Alonzo y



La información sobre los genes conocidos hasta ahora, relacionados al riesgo de padecer diabetes tipo 2, es útil para identificar los procesos celulares y las rutas bioquímicas implicadas en el desarrollo de la enfermedad

colaboradores, 2010). La frecuencia del alelo 230C, sin embargo, es alta en distintos grupos amerindios de México (yaqui, teenek, purépecha y maya) y tiene una frecuencia promedio del 13 por ciento en la población mestiza mexicana (Villarreal Molina y colaboradores, 2007).

El alelo C230 del gen ABCA1 es un ejemplo de lo que J. Neel denominó en 1962 como un "alelo ahorrador". Es probable que esta variante se seleccionó positivamente en los pobladores del continente americano, que sufrieron periodos de hambruna y cambios de temperatura extremos durante la migración a lo largo del continente.

La presencia de esta variante en los pobladores del continente americano sugiere que les confería una ventaja selectiva, probablemente al almacenar lípidos de manera eficiente, como fuente de energía. Sin embargo, en las circunstancias actuales, la presencia de este "alelo ahorrador" en los pobladores modernos

les confiere un riesgo mayor de desarrollar distintas enfermedades metabólicas (diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico), ya que actualmente se encuentran en ambientes con abundancia de comida o consumo de alimentos con alto contenido energético.

En síntesis, la arquitectura genética de la diabetes tipo 2 en los mestizos mexicanos está determinada por su composición étnica, en la que los alelos de riesgo de contribución amerindia parecen ejercer un efecto mayor sobre el riesgo de enfermedad al compararlos con el riesgo que aportan los alelos de susceptibilidad descritos para las poblaciones europeas. Por tanto, es conveniente establecer estrategias metodológicas que permitan identificar los alelos de riesgo para diabetes tipo 2, particularmente aquellos de contribución amerindia, presentes en la población mestiza mexicana.

Nuevas estrategias, como el mapeo por *admixture* o incluso la secuenciación completa de las regiones del genoma con información para la síntesis de proteínas –o "exomas"– permitirá identificar las variantes genéticas propias de las poblaciones de origen amerindio.

Aun cuando podamos identificar variantes de riesgo particulares de ancestría amerindia, sería necesario caracterizar de-



talladamente grandes grupos de individuos con diabetes tipo 2 y sujetos control (decenas de miles), con o sin obesidad, de tal manera que pudiera evidenciarse el papel de las distintas variantes genéticas de riesgo, así como las posibles interacciones entre conjuntos de genes y el ambiente. Esto sólo se ha podido lograr en poblaciones europeas, donde se han creado consorcios nacionales y regionales de estudio. Un esfuerzo similar sería necesario para describir el componente genético de riesgo para la diabetes tipo 2 en poblaciones latinoamericanas.

María Teresa Tusié Luna es investigadora del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y jefa de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Su línea de investigación se centra en la identificación del componente genético de riesgo para la diabetes tipo 2 y distintos desórdenes de lípidos en la población mestiza mexicana. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias.
mttusie@gmail.com

Marco Alberto Gamboa Meléndez es químico farmacobiólogo egresado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Estudió la maestría en Ciencias en el posgrado de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (Cinvestav-IPN). Actualmente es candidato a doctor del posgrado en ciencias biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Su proyecto de investigación involucra el estudio de variantes genéticas asociadas a diabetes tipo 2.
marco76gm@yahoo.com.mx

Alicia Huerta Chayoga es candidata a doctor en ciencias bioquímicas por la UNAM. En esa misma institución estudió la maestría en ciencias bioquímicas y la licenciatura en Biología. Se especializa en la investigación genómica de la diabetes tipo 2 y gestacional, con el objetivo de buscar genes de susceptibilidad a dichas enfermedades a través de distintas aproximaciones metodológicas.
calisarabi@yahoo.com.mx

Carlos Alberto Aguilar Salinas es jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, así como investigador F del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Imparte la cátedra de Endocrinología en la Universidad Panamericana y es profesor adjunto del curso de Diabetes en el Instituto antes mencionado. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Sociedad de Nutrición y Endocrinología.
caguilaralinas@yahoo.com

Lecturas recomendadas

- Acuña-Alonzo, V. y colaboradores (2010), "A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans", *Hum. Mol. Genet.* 19:2877-2885.
- Brunham, L. R., J. K. Kruit, C. B. Verchere y M. R. Hayden (2008), "Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes", *J. Clin. Invest.* 118:403-408.
- Grant, S. F. y colaboradores (2006), "Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes", *Nat. Genet.* 38:320-323.
- Neel, J. V. (1962), "Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'?", *Bull. World Health Organ.* 77:694-703.
- Villarreal-Molina, M. T. y colaboradores (2007), "The ABCA1 R230C variant affects HDL-cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities", *Diabetes* 56:1881-1887.
- Villarreal-Molina, M. T. y colaboradores (2008), "Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in the Mexican population", *Diabetes* 57:509-513.