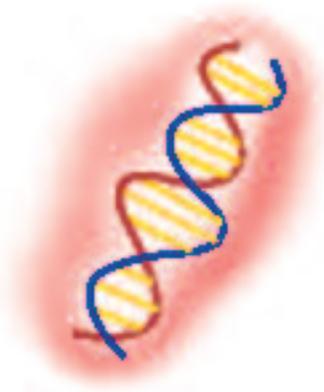


La genética de la diabetes



Sorprende que hayamos iniciado el siglo XXI sin entender gran parte del componente genético de la diabetes, y más si consideramos la disponibilidad de la secuencia casi completa del genoma humano.

María Teresa Tusié Luna

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo. En nuestro país es la tercera causa de enfermedad y muerte. Su impacto socioeconómico es enorme, ya que se trata de un padecimiento crónico e incurable. Los pacientes desarrollan una variedad de complicaciones que los incapacitan permanentemente, como ceguera o amputación de miembros, o que los conduce a la muerte, en el caso de la insuficiencia renal crónica.

La diabetes mellitus agrupa una serie de padecimientos caracterizados por niveles elevados de glucosa en sangre (cifras mayores a 140 mg/dl en ayunas) y la predisposición al desarrollo de complicaciones agudas como la cetoacidosis (alteraciones vasculares sistémicas como consecuencia del aumento de la

acidez de la sangre) o crónicas como la neuropatía (manifestada generalmente como falta de sensibilidad en miembros inferiores o impotencia), o bien, ceguera como resultado de alteraciones en la retina. Existen dos formas comunes de diabetes: la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2. El 95% de los pacientes con diabetes mellitus presentan diabetes tipo 2.

En la diabetes mellitus tipo 1 existe deficiencia severa de la hormona insulina. Generalmente se asocia a la destrucción de las células β del páncreas, productoras de insulina, a causa de una reacción autoinmune. Por ello, el paciente con diabetes tipo 1 requiere el suministro de insulina para sobrevivir (pacientes insulino-dependientes). Aunque el diagnóstico de este tipo de pacientes se basa fundamentalmente en criterios clínicos, el diagnóstico definitivo se realiza con la detección en el suero de autoanticuerpos dirigidos contra células o componentes celulares del páncreas. Existen también pacientes insulino-dependientes en los que no es posible demostrar la presencia de autoinmunidad.

En la diabetes mellitus tipo 2, la elevación de la glucosa sanguínea resulta de una variedad de alteraciones que inciden en

tres niveles: 1) la fabricación y la secreción de insulina por la célula β pancreática, 2) la acción de la insulina sobre el hígado, el tejido adiposo y el músculo, y 3) la capacidad del hígado para producir glucosa. Aunque se considera que en la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 existe una combinación de defectos en estos tres procesos, ahora sabemos que la alteración en la función de la célula β pancreática es un requisito para que se desarrolle la diabetes.

Para la diabetes mellitus tipo 2 está demostrado también que factores ambientales como el estilo de vida o la dieta pueden modificar el curso clínico de la enfermedad. Es decir, la presencia o la ausencia de factores ambientales pueden determinar si un paciente desarrollará la enfermedad a una edad más temprana, o incluso qué tipo de complicación presentará.

LA REGULACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GLUCOSA

Durante el curso de la evolución, los organismos han desarrollado mecanismos complejos para regular su metabolismo energético en respuesta a la disponibilidad de alimento. En los mamíferos, la insulina es la principal hormona que regula la concentración y la disponibilidad de glucosa. Cuando se ingiere alimento, las células β del páncreas secretan insulina, la cual coordina el almacenamiento y la disponibilidad del combustible corporal.

La glucosa es el carbohidrato más importante en la dieta de los mamíferos. La mayor parte de los carbohidratos de la dieta pasan al torrente sanguíneo en forma de glucosa. Adicionalmente, el hígado puede producir glucosa a partir de la degradación de la molécula llamada *glucógeno* (la forma de almacenamiento de la glucosa).

Cuando la glucosa y otros nutrientes son absorbidos en el tracto gastrointestinal, se promueve la secreción de insulina, lo que activa el transporte de glucosa al músculo y al tejido adiposo, así como la producción de glucógeno y de grasas. Asimismo, la insulina inhibe la producción de glucosa en el hígado.

El mantenimiento de los niveles normales de la glucosa depende de un complejo mecanismo de regulación que involucra distintos órganos y tejidos.

La entrada de glucosa en las células es mediada por una familia de proteínas presentes en la membrana, llamadas transportadores de glucosa, que, como su nombre lo indica, transportan diversos azúcares a través de la membrana de las células. Algunos transportadores de glucosa son específicos de determinado tipo de tejido, y difieren entre sí por su afinidad a la glucosa, de acuerdo con las funciones específicas de cada órgano.

Otros mecanismos que regulan la concentración de glucosa en la sangre requieren cambios en la concentración de insulina. La respuesta de cada tejido a la insulina se denomina sensibilidad a la insulina, y la disponibilidad de esta hormona en los distintos tejidos depende de cuánta insulina pueda ser sintetizada y secretada por el páncreas.

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia frecuentemente a una resistencia a la insulina. Se define como el requerimiento de una concentración cada vez mayor de insulina para lograr determinado efecto biológico (por ejemplo, la incorporación de glucosa a los tejidos), y se debe generalmente a alteraciones en el mecanismo de señalización de la insulina, provocadas por causas genéticas y ambientales muy diversas (véase más adelante).



La insulina coordina el almacenamiento y la disponibilidad del combustible corporal

La secreción de insulina activa el transporte de glucosa en músculos y en tejido adiposo

Las acciones metabólicas de la insulina se centran en su mayoría sobre el músculo, el hígado y el tejido adiposo. La insulina incrementa la entrada de la glucosa en las células y potencia su conversión a glucógeno y grasas. Esta hormona también promueve la fabricación de proteínas. Al mismo tiempo, la insulina inhibe la degradación de la grasa y del glucógeno, y, en el hígado, la síntesis de glucosa a partir de aminoácidos. La insulina tiene múltiples efectos, algunos de los cuales se reflejan de manera inmediata, como la estimulación del transporte de glucosa en el tejido adiposo y en las células musculares, y otros mecanismos de acción más lenta, como cambios en los niveles de producción de distintas proteínas.

En los más recientes 20 años se han hecho avances importantes en la identificación de varias proteínas mediadoras de la señal de la insulina. Esto ha permitido a su vez la identificación de algunos de los genes involucrados en el desarrollo de la diabetes.

PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA

Los mecanismos celulares que permiten la transmisión de la señal de la insulina constituyen un área de intensa investigación, por sus importantes aplicaciones clínicas. Cuando la insulina se une a su receptor específico en la membrana celular, éste adquiere la capacidad para fosforilar (unir un grupo fosfato) a ciertas

proteínas. Estas proteínas activan a su vez “cascadas de fosforilación” que se traducen en cambios metabólicos, uno de ellos el “reclutamiento” de transportadores de glucosa de los depósitos del interior de la célula hacia la superficie celular, lo que incrementa la entrada de la glucosa en los tejidos.

Los experimentos más interesantes que vinculan el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 con la resistencia a la insulina se derivan de estudios en modelos animales, en los que se inactiva específicamente la función de algún gene. La inactivación de la función del receptor de la insulina en el músculo esquelético y en el tejido adiposo (preservando la función del receptor en el tejido cardíaco y en el hígado) produce gran disminución en la incorporación de la glucosa en las células, y resulta en intolerancia a la glucosa (una condición previa a la diabetes).

Existen también estudios con ratones donde se inactiva la función de los genes para varias de las moléculas que son fosforiladas dentro de la célula por el receptor de insulina. Uno de estos estudios mostró que la eliminación de la función de una de estas proteínas en el ratón produce resistencia a la insulina, alteración de la función de la célula β y desarrollo prematuro de diabetes.

En otro estudio, realizado también en ratones, se demostró que la eliminación de la función del receptor de la insulina, específicamente en la célula β pancreática, produce diabetes como consecuencia de la incapacidad de estos animales para secretar insulina, ya que la insulina regula su propia secreción. Este hallazgo condujo a la observación de que la resistencia a la insulina en la célula β provoca un defecto severo en la secreción de esta hormona.

Dada la gran variedad de defectos que pueden conducir a la diabetes, se ha demostrado que otros tejidos, como el adiposo, tienen también un papel importante en la regulación de los niveles de glucosa. Por ejemplo, el adipocito secreta una hormona conocida como *resistina*, la cual antagoniza la función de la insulina en distintos tejidos.

LA COMPLEJIDAD GENÉTICA DE LA DIABETES

Para ambos tipos de diabetes mellitus se han identificado distintos sitios en el genoma que determinan la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, estudios realizados con gemelos idénticos portadores de ambos tipos de diabetes (tipo 1 y tipo 2) demuestran que los factores genéticos desempeñan un papel más importante en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

Para que la diabetes se desarrolle en un individuo deben cumplirse dos condiciones: 1) existir predisposición genética, y 2) haber exposición a distintos factores ambientales (por ejemplo, ingestión frecuente de grasas).

El análisis de la contribución genética es particularmente complejo para la diabetes. En la mayoría de los pacientes y las familias afectadas, el padecimiento es resultado de la alteración de múltiples genes, y sólo en algunas formas relativamente poco frecuentes, como la llamada “diabetes juvenil tipo adulto”, la diabetes se debe a la alteración de un único gene.

En el primer caso, los genes que participan en el desarrollo de la enfermedad (genes de susceptibilidad) tienen efecto parcial: ninguno de ellos es suficiente para que la diabetes se desarrolle. En este contexto la acción o la disfunción de ciertos genes pueden predominar, siendo su efecto más importante que el de otros (efecto del gene mayor) (Figura 1). Sólo la suma de estos defectos, en ciertas combinaciones, confiere la predisposición o susceptibilidad genética, lo que determinará el desarrollo de la enfermedad, siempre y cuando existan los factores de riesgo que promuevan su expresión, como la obesidad, el sedentarismo o el consumo regular de dietas altas en grasas.

Existe evidencia que sugiere que el número y la combinación de genes de susceptibilidad involucrados en la expresión de la diabetes tipo 2 son distintos entre distintas poblaciones. Esto se conoce como heterogeneidad genética. Dentro de una misma población, distintas familias afectadas pueden compartir uno o más genes de susceptibilidad (Figura 2).

Esto significa que la diabetes representa un conjunto de padecimientos con causas etiológicas distintas (es decir, distintos genes o combinaciones de genes pueden producir diabetes mellitus tipo 2).

A diferencia de los genes de susceptibilidad, los genes causales son aquellos que son suficientes, de manera individual, para que la enfermedad se exprese. Por ejemplo, la diabetes juvenil tipo adulto ocurre por mutaciones en un solo gene. Este gene puede ser distinto entre distintas familias y, a la fecha, con esta variedad monogénica de diabetes se han relacionado seis distintos genes. Las alteraciones en estos genes causan disminución de la secreción de insulina y, consecuentemente, diabetes.

La identificación y el estudio de familias con diabetes juvenil tipo adulto en distintos grupos étnicos ha resultado muy importante para el reconocimiento de estos genes y su papel en la regulación de los niveles de glucosa.

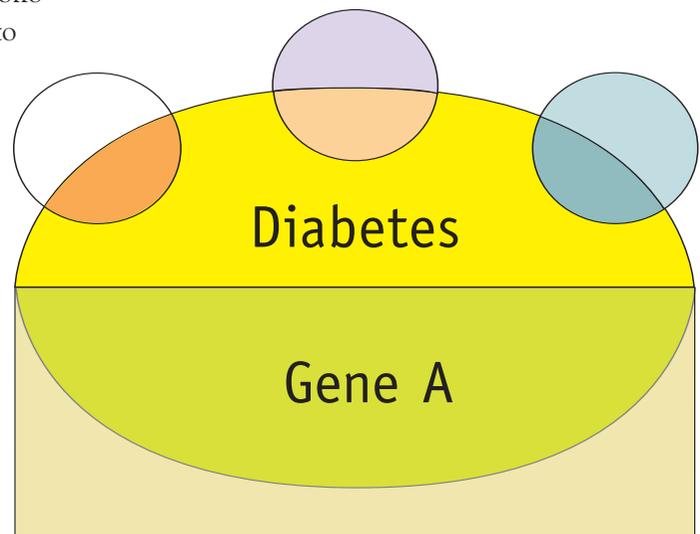


Figura 1. Genes de susceptibilidad en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Distintos genes participan en el desarrollo o en la susceptibilidad para la diabetes tipo 2 (círculos), y su efecto es aditivo. El gene A (rectángulo) tiene efecto mayor que el resto de los genes implicados.

En la mayoría de los pacientes el padecimiento es resultado de la alteración de múltiples genes

Cinco de los seis genes asociados a la diabetes juvenil tipo adulto producen proteínas conocidas como “factores de transcripción”. Estas proteínas se producen específicamente en ciertos tejidos, y determinan a su vez la fabricación de otras proteínas. Por ejemplo, uno de ellos, llamado IPF-1 y que está presente en la célula β pancreática, controla la fabricación de la insulina y de otra proteína llamada HNF-4 α , la cual a su vez participa en el control de la producción de uno de los transportadores de glucosa. Además, estos factores de transcripción se relacionan funcionalmente entre sí, ya que la fabricación de uno afecta la de los otros (Figura 3). Todos estos factores tienen un papel fundamental en el desarrollo normal del páncreas en el feto y en su funcionamiento después del nacimiento.

Los estudios en animales, en los que se inactiva la función de estos genes como los descritos para el gene del receptor de la insulina, han sido útiles para determinar su papel dentro del proceso fisiológico que conduce a la diabetes. Por ejemplo, en ratones en los que se han inactivado ambas copias del gene HNF-1 α , el páncreas disminuye de tamaño, tiene menor número de células β y menor contenido de insulina en el interior de éstas, y por tanto los animales manifiestan diabetes. Otro ejemplo es lo observado en ratones en los que se han eliminado ambas copias del gene IPF-1, los cuales no desarrollan páncreas. Estos hallazgos sugieren que IPF-1 está relacionado no sólo con la función de la célula β , sino con el desarrollo del páncreas.

Los genes involucrados en las variantes de la diabetes juvenil tipo adulto pueden también participar como genes de susceptibilidad en las formas más comunes de la diabetes mellitus tipo 2. Por ejemplo, una mutación en el gene HNF-1 α que tenga un efecto muy grave sobre la función de la proteína puede

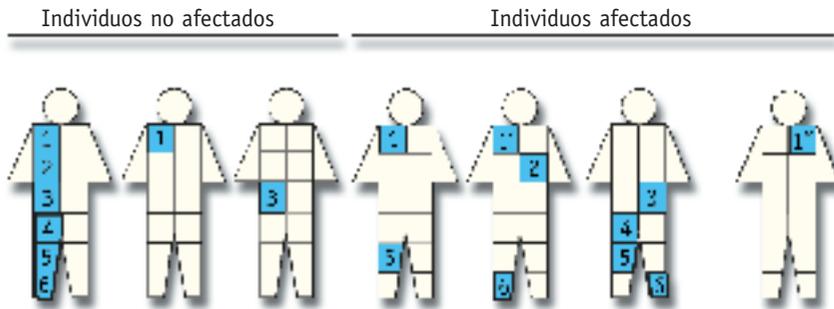


Figura 2. La complejidad genética de la diabetes tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 se manifiesta en la mayoría de los pacientes como resultado de alteraciones en múltiples genes. Distintos genes de susceptibilidad (cuadros azules) participan en el desarrollo de la enfermedad. El número y la combinación de genes de susceptibilidad pueden ser distintos en distintos pacientes diabéticos. Los individuos sanos pueden portar alguno de los genes de susceptibilidad y no desarrollar diabetes, ya que el efecto individual de cada gene no es suficiente para que la enfermedad se exprese. Los defectos en algunos genes son más frecuentes que en otros. En esta figura, el gene 1 participa como gene de susceptibilidad en dos individuos. En cada uno el defecto o mutación es distinto, y está representado como variante 1 y 1'. Ocasionalmente, alguno de estos genes puede ser responsable del desarrollo de diabetes por sí mismo, si la mutación presente condiciona una alteración grave en la función de la proteína producida (variante 1', cuadro rojo). Un ejemplo de este tipo de gene son los descritos para el subtipo de diabetes juvenil tipo adulto.

La diabetes juvenil tipo adulto ocurre por mutaciones en un solo gene

ser suficiente para que se manifieste la diabetes. Sin embargo, una mutación en este mismo gene que no altere gravemente su función puede estar presente en pacientes diabéticos que desarrollen la enfermedad en la edad adulta, en conjunción con defectos en otros genes.

¿POR QUÉ HA SIDO TAN DIFÍCIL IDENTIFICAR LOS GENES QUE CAUSAN DIABETES?

No deja de ser sorprendente que hayamos iniciado el siglo XXI sin entender gran parte del componente genético de la diabetes, sobre todo considerando el gran desarrollo tecnológico alcanzado en las recientes dos décadas y la disponibilidad de la secuencia casi completa del genoma humano.

Lo anterior podemos atribuirlo a las características propias de la enfermedad: 1) la gran diversidad de genes y combinaciones que pueden conferir susceptibilidad al desarrollo de la diabetes mellitus de una población a otra, y aun entre distintos individuos de una misma población, 2) la contribución menor o mayor de los distintos genes en el desarrollo de la enfermedad en los distintos grupos poblacionales, 3) el efecto de factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad (por ejemplo, la presencia de obesidad o sedentarismo), y 4) el reciente desarrollo de estrategias conceptuales y metodológicas que nos permiten la identificación de las regiones de los cromosomas involucradas en la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad.

Por tanto, la identificación de los distintos genes que intervienen en el desarrollo de la diabetes requiere el uso de estrategias complementarias entre sí, como estudios de mapeo genético donde se rastrea el genoma completo para identificar el gene o los genes involucrados, y la obtención de animales que desarrollan diabetes mediante la inactivación selectiva de distintos genes.

IDENTIFICACIÓN DE DISTINTAS REGIONES CROMOSÓMICAS DE LA SUSCEPTIBILIDAD PARA LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Gracias a la información generada por el Proyecto del Genoma Humano, es ahora posible identificar el sitio o los sitios en el

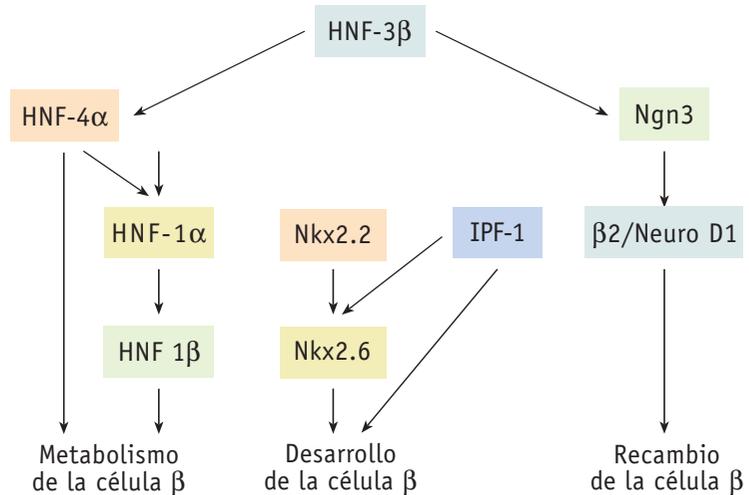


Figura 3. Representación esquemática de la red de factores de transcripción que regulan la fisiología de la célula β pancreática. El HNF-3β regula la síntesis de HNF-4α y de otro factor conocido como Ngn3. A su vez, estos factores regulan la producción de otras proteínas como HNF-1α o β2/NeuroD1. Por lo tanto, las mutaciones en un factor de transcripción afectarán secundariamente la síntesis de otros factores, lo que explica las múltiples alteraciones metabólicas propias de la diabetes.

genoma en donde residen los genes causales de distintas enfermedades, incluyendo la diabetes, aun cuando no sepamos cómo participan estos genes en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. Esto es posible por la disponibilidad de marcadores genéticos conocidos como *secuencias microsatélites*.

El mapeo genético es una estrategia particularmente útil para definir los sitios cromosómicos en donde se encuentran los distintos genes de susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 2, con la finalidad de identificar la naturaleza y la función de los distintos genes

El mapeo genético es una estrategia particularmente útil para definir los sitios cromosómicos

que participan. El mapeo de genes de susceptibilidad requiere el estudio de familias extensas con miembros disponibles de tres o más generaciones, en distintos grupos étnicos, o bien colecciones grandes de pares de hermanos afectados. A través del mapeo se han identificado más de 30 diferentes regiones cromosómicas que contienen uno o más genes de susceptibilidad para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. En la población mexicano-estadunidense hay al menos siete regiones en los cromosomas 2, 3, 4, 9, 10 y 15, mientras que en la población caucásica los genes de susceptibilidad se localizan en los cromosomas 1, 5, 8, 10, 12 y 20. Es interesante que el grupo indígena pima comparte la misma región de susceptibilidad en el cromosoma 1 identificada en la población caucásica, además de dos sitios adicionales en los cromosomas 7 y 11. Por otro lado, en la población asiática se han descrito ocho regiones de susceptibilidad en los cromosomas 1, 2, 3, 6, 7, 11, 15 y 20. Las regiones en los cromosomas 1 y 11 son distintas a las identificadas en otras poblaciones.

Una vez identificados los sitios cromosómicos (diferentes en cada población), la tarea

consiste en encontrar qué gene o genes dentro de cada una de estas regiones intervienen en el desarrollo de la diabetes. Esta labor puede ser muy ardua. A la fecha sólo un gene, el de la calpaína 10, se ha identificado relacionado con la susceptibilidad para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mexicano-estadunidense. A partir de su localización por estrategias de mapeo, ahora sabemos que este gene participa en el proceso de fabricación y secreción de la insulina.

Después del reconocimiento de la calpaína 10 y su vinculación con la diabetes mellitus tipo 2 en la población mexicano-estadunidense, se ha comprobado que este gene participa también en la susceptibilidad para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en otras poblaciones como la inglesa, aunque en ésta su contribución es menor.

¿CUÁNTO SABEMOS DE LAS CAUSAS GENÉTICAS DE LA DIABETES EN LA POBLACIÓN MEXICANA?

Dada la variedad de defectos genéticos que pueden causar diabetes y el poco conocimiento de cómo los factores del medio ambiente pueden influir en la expresión de estos genes, la identificación de cuántos y cuáles son los genes que participan en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mexicana constituye un enorme reto.

La prevalencia de la enfermedad en México ha aumentado cerca de 10 veces en los últimos 25 años, y a la fecha nuestra población presenta una de las prevalencias más altas de diabetes mellitus tipo 2 en todo el mundo (10.9%). Adicionalmente, en México cerca de dos de cada diez pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 40 años. Esto sugiere que tenemos una susceptibilidad mayor para desarrollar la enfermedad por el tipo o el número de genes implicados, así como por la influencia de factores ambientales como el cambio en el estilo de vida, el fenómeno de migración de áreas rurales a urbanas y la adquisición de una dieta más occidentalizada.

Por ejemplo, estudios genéticos en la población mexicana donde estudiamos la posible participación de los genes previamente relacionados con la diabetes juvenil tipo adulto mostró que estos genes explican apenas el 10% de la diabetes de aparición temprana en la población mexicana. Más aún, el rastreo completo del genoma en tres familias mexicanas mostró que en cada una ellas participan distintas regiones de susceptibilidad. Algunas de estas regiones son aparentemente compartidas con otras poblaciones, mientras que otras parecen conferir susceptibilidad únicamente en la población mexicana.

CONCLUSIONES

La diabetes es una enfermedad compleja con una predisposición genética incuestionable. La tarea de encontrar los genes que determinan la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad ha sido difícil por la participación de múltiples genes y a la presencia de distintas combinaciones de éstos en cada grupo poblacional. Adicionalmente, habrá que hacer esfuerzos equivalentes para entender la influencia de los factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad, y hacer igual hincapié en el desarrollo de tecnología que nos permita acelerar la identificación de los distintos genes relacionados con la susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 2.

El establecimiento de las bases moleculares de la diabetes tendrá sin duda una importante repercusión en la práctica clínica: primero, nos permitirá entender la diabetes como una enfermedad con distintas causas genéticas. El siguiente gran reto será la identificación de marcadores moleculares que permitan distinguir entre las distintas variantes genéticas de la enfermedad, de tal forma que esto pueda derivar en un tratamiento y un pronóstico personalizado para cada paciente. La identificación de marcadores moleculares en las distintas poblaciones permitirá reconocer a los pacientes en riesgo de presentar la enfermedad antes de que se manifiesten los primeros síntomas, así como determinar si los pacientes ya diagnosticados corren mayor riesgo de sufrir alguna complicación. Esto se reflejará en medidas más eficaces de prevención y tratamiento. El resultado de todo ello sería una mejor calidad de vida de los pacientes, además de un sensible ahorro socioeconómico.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar Salinas, C., E. Reyes Rodríguez, M. L. Ordóñez Sánchez, M. Arellano Torres (...), M. T. Tusié-Luna *et al.* (2001), "Early onset type 2 diabetes: Metabolic and genetic characterization in the Mexican population", *J. Clin. Endo. Metab.*, 86(1):220-226.
- Almind, K., A. Doria, C. R. Kahn (2001), "Putting the genes for type II diabetes on the map", *Nat. Med. Mar.*, 7(3):277-279.
- Elbein, S. C. (2000), "Genetics of type 2 diabetes: An overview for the millenium", *Diab. Tech. & Thera.*, 2:391-399.
- Ericksson, K. F. (1991), "Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study", *Diabetologia*, 34:891-898.
- Fajans, S. S., G. I. Bell, D. W. Bowden, J. B. Halter y K. S. Polonsky (1996), "Maturity onset diabetes of the young (MODY)", *Diabet Med.*, 13(9 sup. 6):S90-S95.
- Ghosh, S., R. M. Watanabe, T. T. Valle, E. R. Hauser *et al.* (2000), "The Finland-United States investigation of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetics (FUSION) study. I. An autosomal genome scan for genes that predispose to type 2 diabetes", *Am. J. Hum. Genet.*, nov., 67(5):1174-1185.
- Horikawa, Y., N. Oda, N. J. Cox, X. Li *et al.* (2000), "Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus", *Nat. Genet.*, 26:163-175.
- Khan, C. R. (1994), "Insulin action, diabetogenes, and the cause of type 2 diabetes", *Diabetes*, 43:1066-1084.
- Olivera, E. M., E. Pérez Duhalde y J. J. Gagliardino (1991), "Cost of temporary and permanent disability induced by diabetes", *Diabetes Care*, 14:593-596.
- Permutt, M. A., y A. T. Hattersley (2000), "Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era", *Trends Endocrinol. Metab.*, nov., 11(9):383-393.

María Teresa Tusié Luna es médica por la UNAM y doctora en genética por la Universidad de Cornell, EUA. Su investigación se relaciona con el mapeo de genes para enfermedades comunes como la diabetes y la aterosclerosis en la población mexicana. Su trabajo ha sido reconocido con 11 distinciones, entre las cuales está el Premio Reina Sofía 2000. Actualmente está a cargo de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.