

Artículo de la Semana

El consorcio SIGMA para el estudio de la Diabetes Tipo 2

La diabetes mellitus desde el punto de vista genético es una enfermedad altamente compleja; es correcto afirmar que la diabetes desde una perspectiva genética no es “una” enfermedad sino que se trata de un conjunto de alteraciones genéticas diversas, que se pueden expresar en forma de deficiencia de insulina, resistencia a la insulina, o ambas, y que tienen una manifestación en común la cual es niveles altos de glucosa en sangre.

Existen formas de diabetes tipo 2 que podríamos llamar “genéticamente puras”, esto es, formas de diabetes en las que variaciones en un único y claramente identificado gen, es responsable de la ocurrencia de la enfermedad (formas monogénicas de la diabetes o MODY); por otro lado, las formas más comunes de la diabetes resultan de variaciones en múltiples genes comunes y su interacción con factores ambientales (obesidad, sedentarismo), en esta forma de diabetes tipo 2 son múltiples los genes asociados, su interacción es compleja y en ocasiones el mecanismo que lleva de los genes a la enfermedad (fisiopatología) resulta elusivo.

De acuerdo con el tipo de metodología de estudio, la población estudiada y la prevalencia de la diabetes en la población, los genes asociados con diabetes son diferentes, hasta enero de este año se tenían identificados cerca de 70 genes asociados con diabetes tipo 2, estudiados por diferen-

tes metodologías y en poblaciones altamente heterogéneas.

Existen poblaciones en el mundo donde existe una clara tendencia a la diabetes, una de ellas es la población mexicana.

Estudios hechos por el Dr. Rull, del INCMNSZ, mostraron que en mexicanos, la diabetes ocurría en personas jóvenes y con menor obesidad, fenómeno diferente al que ocurre en poblaciones europeas y norteamericanas donde la mayoría de los casos de diabetes ocurren en personas de mayor edad y más obesas. Esto habla de que posiblemente existe un fondo genético diferente en los mexicanos.

El Consorcio SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) mediante la genotipificación de 9.2 millones de variantes (SNP's) en diferentes cohortes mexicanas y latinas, identificó una asociación con 5 polimorfismos en una secuencia en el cromosoma 17 donde se encuentran codificados los genes *SLC16A11* y *SLC16A13*, las personas que en el estudio tuvieron estas variantes presentaron diabetes tipo 2 en promedio 2.1 años antes y con menor índice de masa corporal que personas que no tuvieron estas variantes. Estas variantes son raras o están ausentes en personas de origen Europeo o Africano, presente en 10% de las personas asiáticas, y en hasta 50% de la población de América. El origen de esta variante se remonta a 799,000 años atrás, en

los Neanderthal. *SLC16A11* codifica para un transportador de ácidos grasos transmembranales que se localiza en el retículo endoplásmico de células de hígado, tiroides y glándulas salivales, en donde participa en la síntesis de triglicéridos. La explicación de que una variante en el transporte de triglicéridos intracelular está asociada con diabetes, radica en que el acumulo intracelular de triglicéridos está fuertemente vinculado con el fenómeno de resistencia a la insulina hepática.

El estudio anterior muestra polimorfismos en una secuencia que puede ser intrónica (región del gen no codificante, reguladora) o exónica (región del gen que codifica para una proteína), estos polimorfismos se traducen por lo general en una proteína de menor o mayor eficiencia.

Como parte de los trabajos del Consorcio Sigma también se realizó la búsqueda de regiones exónicas asociadas a diabetes tipo 2 en mexicanos y población latina; para esto, se realizó secuenciación completa del exoma (secuencias de ADN que codifican para proteínas) de la misma población en quienes se identificó *SLC16A11*. En este análisis se identificó a HNF1a, gen que al mutar se asocia con diabetes MODY3; la diabetes MODY es una forma de diabetes en la que la mutación en un solo gen explica el desarrollo de la enfermedad, clásicamente estas formas de diabetes se sospechan en aquellas personas con un patrón de herencia autosómico

dominante de la enfermedad, menores de 25 años de edad, y en ausencia de autoinmunidad contra las células beta del páncreas. El hallazgo de *HNF1a* es particularmente relevante en el sentido de que contrario a la descripción clásica de MODY3 (con las características antes descritas) en la población estudiada no se encontraron estas características clásicas, sino que no hubo fenotípicamente alguna característica que sugiriera el diagnóstico en este grupo de pacientes. Esto es explicable por el sitio donde ocurre la mutación reportada en *HNF1a* en este estudio, ocurre en una zona del gen involucrada en la transactivación y

que ocurre con baja frecuencia. La importancia de este hallazgo radica en que en pacientes MODY3, se logra una buena respuesta respecto al control glucémico con el uso de sulfonilureas, fármacos secretagogos de insulina.

Los dos reportes previos ponen en contexto y dan sentido a observaciones clínicas realizadas décadas atrás acerca de las diferencias en las características de los individuos con diabetes de origen mexicano, comparados con otros grupos en otros lugares del mundo.

Así mismo, da un motivo mas para apoyar en la investigación

y tratamiento del problema de salud pública número uno del país.

Eduardo González

Referencias:

The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* Vol. 507, 6 Feb 2014.

The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Association of a Low-Frequency Variant in HNF1A With Type 2 Diabetes in Latino Population. *JAMA*. 2014; 311 (22): 2305-2314