



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

## Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

## Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

## Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

## Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

## Simposio

### La genómica del mexicano en las enfermedades metabólicas

Siendo las 17:00 horas del día 5 de julio de 2023 se da por iniciada la Sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el Presídium: El Presidente Dr. Germán Fajardo Dolci; Vicepresidente Dr. Raúl Carrillo Esper; Tesorera Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Coordina el Dr. Miguel Cruz López

El Presidente de la Academia Dr. Germán Fajardo Dolci da la bienvenida y cede la palabra al Dr. Miguel Cruz López quien comienza diciendo que la Historia del escaneo genómico inicia en el 2011 con la búsqueda de marcadores genómicos asociados a la diabetes tipo II en derechohabientes del IMSS. En el 2012 se hizo un mapeo de 18 países de Latinoamérica y mediante marcadores se analizó la composición racial: africana, europea y amerindia. Somos un mosaico complejo. Es fundamental entender la genética de la dislipidemia

A continuación, la presentación de la Dra. Lorena Orozco con el tema Genómica de la diabetes en indígenas mexicanos. La importancia de este tema radica en que la población mexicana en su mayoría es mestiza. El síndrome metabólico es un problema de salud mundial y México tiene una de las prevalencias más altas. Ha surgido una gran expectativa para encontrar cuales son las variantes que están implicadas en la susceptibilidad de enfermedades de origen multifactorial y se han hecho varios estudios especialmente en diabetes. Sin embargo, la representación de población indígena y mestiza a nivel mundial es muy poca por lo que en cuestión de la elaboración de medicamentos adecuados para padecimientos como la diabetes están poblaciones se ven afectadas. Por esta razón se empezó a participar en consorcios internacionales para hacer estudios de genomas completos como SIGMA donde se demostró que variantes frecuentes en población mexicana (50%) en indígenas y 30% en mestizos no existían en otras poblaciones. En el laboratorio se empezó un proyecto para poblaciones indígenas para estudiar las variantes de la diabetes. Sesenta de las 68 etnias indígenas están siendo estudiadas con información de datos antropométricos, laboratorio portátil y consulta para diagnóstico y recomendaciones. Se encontró que una gran mayoría de esta población tenía síndromes metabólicos o diabetes con prevalencia mayor que la de los mestizos. Se buscaron las variantes que predisponían a esta población. El estudio arrojó 2631 variantes. Se encontró que las comunidades indígenas son diferentes, pero se han ido mezclando en algunas regiones. Se hizo un catálogo de genes encontrados con lo que se pudo predecir el riesgo de cada individuo para padecer diabetes.

Toma la palabra el Dr. Jaime Berumen Campos con el tema Participación de los genes y el envejecimiento en la diabetes tipo 2. Con muestras proporcionadas por la Dra. Orozco y el Dr. Cruz, el Dr. Berumen empieza a hacer el estudio de la diabetes en la población mexicana encontrando lo siguiente: La historia parental en la diabetes es muy importante en cuanto al



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

## Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

## Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

## Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

## Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

## Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

efecto que pueda tener en el desarrollo de la diabetes en los hijos. Este efecto se ve principalmente cuando la diabetes es detectada tempranamente. En la herencia es mucho más fuerte el efecto materno que el paterno. Se ha encontrado que el efecto de la obesidad aumenta con la edad y es similar en el grupo de hombres y de mujeres. En los hombres diagnosticados tempranamente la herencia (y el factor familiar tienen mayor peso que en los pacientes diagnosticados tardíamente. En el 2019 se estudiaron 16 marcadores genéticos que aportaron datos importantes sobre la diferencia entre sexos. La obesidad en términos generales empieza a tener más importancia en la diabetes diagnosticada tardíamente. En otro estudio con 70 indicadores y en una población de 1000 mestizos se encontró que en los diagnosticados tempranamente el efecto de la historia familiar es muy similar entre hombres y mujeres pero la carga genética sigue siendo de mayor influencia en hombres que en mujeres, no así en los diagnosticados tardíamente donde la historia familiar y la genética tienen mayor peso en el hombre. El efecto de masa corporal aumenta en los diagnosticados tardíamente en una proporción similar entre hombres y mujeres.

El gen KCNQ1 (cromosoma 11) es el gen más importante asociado a la diabetes en los hombres y es factor de riesgo de esta enfermedad. En relación con la masa corporal encontraron que en los hombres hay una correlación lineal. En cuanto a las rutas metabólicas más afectadas si comparamos a los hombres y mujeres diagnosticados tempranamente la función de la insulina es muy superior en los hombres que en las mujeres, mientras que en ellas predomina la resistencia periférica a la insulina. Actualmente se está colaborando en un trabajo sobre el análisis del genoma humano a gran escala a través de una asociación entre la academia y la industria: UNAM/Oxford/Regeneron. Se exploraron a 141000 individuos. Una conclusión de los estudios realizados habla de una prevalencia del 18.7 % de diabetes tipo 2 en México

El siguiente tema Dislipidemia y enfermedad arterial coronaria. Contribución de los estudios genéticos en población mexicana por la Dra. Ma. Teresa Villarreal Molina. Conocer el genoma es muy importante porque nos permite hacer predicciones, identificar gente en riesgo y encontrar variables. Las enfermedades del corazón son en su totalidad la primera causa de muerte en México y en el mundo, y de estas, cerca del 85% son enfermedad arterial coronaria. La aterosclerosis es un proceso muy complejo donde participan muchos tipos celulares y muchas vías y para el infarto interviene también la coagulación. Hay muchos factores de riesgo como edad avanzada, sexo masculino, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias. La historia familiar en la enfermedad coronaria prematura es una participación muy importante. A edades más tempranas mayor participación genética, también el tabaquismo y el sedentarismo. Los factores no clásicos son la homocisteína elevada, fibrinógeno, lipoproteína A, calcio coronario, enfermedad renal, VIH, entre otros.

La genética nos ha enseñado muchas cosas a través de varios estudios. El primero que salió en el 2007 y es un estudio de genoma completo en una cohorte de Alemania encontraron una muy fuerte asociación que se ha replicado en todas las poblaciones incluyendo México. El 70% de los genes participan en vías independientes a los factores de riesgo conocidos. Una



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

## CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

---

### Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

### Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

### Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

### Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

### Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

gran cantidad de genes participan y se expresan en el músculo liso vascular lo que ha desatado muchos estudios recientes para conocer su participación. Es decir, no todo es lípidos, no todo es diabetes. En cuanto a la población mexicana somos mestizos, los estudios de ancestría han confirmado esto. En México se han hecho 3 estrategias para el estudio de la genética: la primera que habla de los genes candidatos, es un gen que sabemos que participa y podemos buscar variantes diferentes. Se estudió un gen transportador de colesterol. Cuando el colesterol se acumula en la célula esta se empieza a descomponer. Se encontró que uno de cada cinco personas en México tiene esta variante en forma heterocigota y aumenta en regiones tropicales disminuyendo hacia los polos.

La segunda estrategia es el estudio de asociación de genoma completo (GWAS). Se hizo este estudio con varios pacientes para lípidos donde aparece un gen SIDT2 no encontrado en europeos, ni en africanos, en indígenas varía su frecuencia y tiene una frecuencia similar en los mestizos. Por ancestría local se observó que este gen nos viene de nuestro componente indígena (alelo derivado) y buscando asociaciones con otros lípidos no se asoció a triglicéridos, menos frecuente a asociarse a enfermedad coronaria y menor riesgo de esta enfermedad. El Dr. Baca identificó el gen SIDT1 como un transportador de colesterol, otra vía que participa y que juega un papel importante en el transporte intracelular de colesterol, el aumento de su función se asoció a un mejor perfil lipídico y menor riesgo de enfermedad coronaria.

La tercera estrategia consiste en la búsqueda de variantes con selección positiva en población indígena mexicana. Se encontraron 2 variantes que tiene que ver con el nivel de lípidos, aterosclerosis, asma, trastorno bipolar, IQ entre otros.

Cada descubrimiento nos va dando luz sobre la participación genética en los problemas de salud. Ha varias instituciones y grupos que están trabajando en esto

Por último, la Dra. Gabriela Hurtado Alvarado. Los factores ambientales son muy importantes así como los factores genéticos pero la regulación de nuestra propia fisiología también es crucial y es algo con lo que hemos estado trabajando desde la Ciencia básica. Trabajamos con ritmos circadianos porque sabemos la hora en la que suben los niveles de glucosa, cuando tenemos nuestro mayor rendimiento físico etc. y todo esto está asociado a las fluctuaciones circadianas y no obedecer estas señales es un riesgo para el desarrollo de ciertas patologías que incluyen las alteraciones metabólicas, cognitivas y del sistema inmunológico. Cuando hablamos de ritmos circadianos hay que enfocarse en el núcleo supraquiasmático que también es responsivo de tal manera que ante los estímulos externos se pueda ajustar nuestra fisiología. El hipotálamo es igual en todos los mamíferos por lo que podemos usar estos modelos para entender la fisiología. El núcleo arqueado es considerado el centro de integración metabólica, donde pueden entrar más fácilmente moléculas circulantes como la leptina, la insulina y la glucosa y todos estos factores además de lípidos activan de manera diferencial a todo este complejo neuronal para regular circuitos muy finos tales como la ingesta de alimentos, la saciedad, pero también la sensibilidad a la leptina etc. Esta comunicación es bidireccional entre el núcleo supraquiasmático y el núcleo arqueado.



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

## CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

---

### Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

### Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

### Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

### Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

### Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Algunos hallazgos son que antes de entrar en la fase de descanso el arqueado recibe más glucosa. Si no permitimos que en esta etapa entre la cantidad necesaria provocamos una hiperglicemia sistémica. Con este trabajo describimos como el reloj biológico a través de un fino sistema de comunicación con el centro integrador metabólico impone el ritmo de la glucosa. Este hallazgo nos impulsó a trabajar en problemas de sueño encontrando que no dormir el tiempo adecuado puede elevar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Una noche de desvelo es suficiente para incrementar un estado de insensibilidad a la insulina y aumentar la intolerancia a la glucosa. En estudios post mortem se ha visto que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una menor cantidad de neuronas de vasopresina en el núcleo supraquiasmático y menor reactividad a este péptido lo que nos puede explicar porque al amanecer tienen hay desregulación de glucosa.

Una vez terminadas las exposiciones se pasó a la Sesión de Preguntas y Comentarios