

# Mezcla génica en la ciudad de México: las implicaciones de la mezcla génica poblacional y los factores genéticos de riesgo a padecer diabetes tipo 2

Miguel Cruz-López\*

En la actualidad la mayoría de la población mexicana está constituida por mestizos, grupo con bagaje derivado de los habitantes nativos americanos que residían en México, emigrantes europeos principalmente españoles que llegaron después de la conquista de México por Hernán Cortés en el Siglo XVI, y con menor frecuencia un grupo minoritario de africanos occidentales que fueron traídos a México durante los Siglos XVI al XVIII como esclavos a Latinoamérica.<sup>1,2</sup> El estudio de la mezcla de las poblaciones es relevante desde el punto de vista histórico y antropológico, especialmente con las herramientas moleculares modernas que permiten conocer de forma más específica la historia de las poblaciones y los patrones de migración. Además se ha incrementado el interés en el campo del conocimiento en conocer la mezcla poblacional desde el punto de vista biomédico, porque con esta información es posible hacer un mapa de genes con la población actual, bajo el concepto de las variaciones génicas y el riesgo a padecer una enfermedad. Este abordaje es conocido como el análisis de la mezcla génica poblacional (por sus siglas en inglés: *admixture mapping*), este estudio es análogo al análisis de ligamiento que se emplea de forma experimental para el entrecruzamiento de cepas de animales.<sup>3-9</sup> Poblaciones con una historia reciente de historia de mezcla génica (por ejemplo, menos de 20 generaciones), como lo que ha sucedido en la mayoría de las poblaciones en el norte, centro y Sudamérica y el Caribe, son ideales o se ajustan perfectamente para el estudio de la mezcla génica poblacional.<sup>10-13</sup> La historia de la mezcla de cada población determina la

densidad del mapa requerido, para elaborar un mapeo resolutivo y el análisis fino.<sup>4,5</sup> Así la primera etapa para la planeación del estudio de la mezcla génica poblacional debe incluir tanto la historia y la dinámica de la mezcla en la población en que se pretende estudiar.

La diabetes tipo 2 (DT2) es una de las enfermedades que puede analizarse con el método de la mezcla génica poblacional. El riesgo a padecer DT2 varía importantemente entre las poblaciones, demostrado por estudios de meta-análisis. En los Estados Unidos de Norteamérica, en la población con alto contenido de ancestros europeos tiene un bajo riesgo a la DT2, comparado con nativos americanos, latinos y población afroamericana.<sup>14</sup> Los nativos americanos tienen 2.2 más presencia de la enfermedad al comparar con la población con historia ancestral europea con edades similares.<sup>15</sup> De igual manera se ha observado que los individuos con ancestros mexicanos presentan el doble de riesgo a la DT2, comparado con la población con ancestros europeos. En principio, con el análisis de la mezcla génica poblacional, se debe ser capaz de localizar genes que muestren prevalencias desiguales entre las poblaciones, para poder localizar genes con prevalencias diferentes.<sup>3</sup>

En un trabajo recientemente publicado por nuestro grupo de investigación<sup>16</sup> se analizaron proporciones de la mezcla génica poblacional de pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos sanos que viven en la ciudad de México. Se estudiaron 286 pacientes con diabetes tipo 2 y 276 controles sanos. Las proporciones de la mezcla génica fueron estimadas mediante el uso de 69 marcadores informativos autonómicos ancestrales (AIMs). Las contribuciones maternas y paternas fueron estimadas a partir del ADN mitocondrial (ADNmit) y polimorfismos específicos para el cromosoma Y. El promedio de las proporciones de la mezcla génica

\* UIM en Bioquímica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Siglo XXI, IMSS.

ca poblacional se estimó de la siguiente manera: 65% amerindios, 30% europeos y 5% africanos. Las contribuciones de ancestros nativos americanos por el linaje materno y paterno fueron estimadas como el 90 y 40%, respectivamente. La muestra de diabéticos tiene una contribución genética amerindia ligeramente mayor que la muestra de controles (66.1 y 64.3%, respectivamente).

Los datos indican que la población mestiza tiene las características ideales para la realización del estudio de la mezcla génica poblacional. Sin embargo, para conocer cómo los genes ancestros pueden contribuir por lo menos en 1.5 veces en riesgo a padecer diabetes tipo 2, es necesario estudiar al menos 1,000 pacientes y 1,000 controles.

#### REFERENCIAS

1. Aguirre BG. La población negra de México. En: Secretaría de la Reforma Agraria (Eds). *Estudio Etnohistórico México*. Centro de Estudios del Agrarismo en México. 1981.
2. Stavenhagen R, Carrasco T. La diversidad étnica y cultural. En: Florescano E. *El patrimonio nacional de México*. Consejo Nacional para la Cultura y las Artes; 1997. p. 249-280.
3. Halder I, Shriver MD. Measuring and using admixture to study the genetics of complex diseases. *Hum Genomics* 2003; 1: 52-62.
4. Hoggart CJ, Shriver MD, Kittles RA, Clayton DG, McKeigue PM. Design and analysis of admixture mapping studies. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 965-978.
5. Patterson N, Hattangadi N, Lane B, Lohmueller KE, Hafler DA, Oksenberg JR, et al. Methods for high-density admixture mapping of disease genes. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 979-1000.
6. Montana G, Pritchard JK. Statistical tests for admixture mapping with case-control and cases-only data. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 771-789.
7. McKeigue PM. Prospects for admixture mapping of complex traits. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1-7.
8. Nievergelt CM, Schork NJ. Admixture mapping as a gene discovery approach for complex human traits and diseases. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 31-37.
9. Smith MW, O'Brien SJ. Mapping by admixture linkage disequilibrium: advances, limitations and guidelines. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 623-632.
10. Hanis CL, Hewett-Emmett D, Bertin TK, Schull WJ. Origins of U.S. Hispanics. Implications for diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14: 618-627.
11. Parra EJ, Marcini A, Akey J, Martinson J, Batzer MA, Cooper R, et al. Estimating African-American admixture proportions by use of population-specific alleles. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1839-1851.
12. Mesa NR, Mondragon MC, Soto ID, Parra MV, Duque C, Ortiz-Barrientos D, et al. Autosomal, mtDNA, and Y-chromosome diversity in Amerinds: pre- and post-Columbian patterns of gene flow in South America. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1277-1286.
13. Bortolini MC, Da Silva WA Junior W, De Guerra DC, Remonato G, Miranda R, et al. African-derived South American populations: a history of symmetrical and asymmetrical matings according to sex revealed by bi- and uniparental genetic markers. *Am J Hum Biol* 1999; 11: 551-563.
14. Permutt MA, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1431-1439.
15. American Diabetes Association. Available from: URL: <http://www.diabetes.org/home.jsp>.
16. Martinez-Marignac VL, Valladares A, Cameron E, Chan A, Perera A, Globus-Goldberg R, et al. Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet* 2007; 120: 807-819.

