

Polimorfismo g.37190613 G>A del gen *ELMO1* en población mexicana, marcador potencial para la patología clínico-quirúrgica

RESUMEN

Antecedentes: el gen *ELMO1* tiene su locus en 7p14.2-14.1 y codifica para una proteína que regula la fibrogénesis, migración celular, fagocitosis, y apoptosis. Tiene diferentes variaciones de cambio de una sola base asociadas con nefropatía diabética. En la población mexicana no hay estudios de variantes de este gen, y es necesario conocerlas porque pueden ser polimorfismos que posteriormente se usen en estudios de asociación.

Objetivos: estimar la frecuencia de alelos y genotipos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* en población mestiza del Occidente y de la región sureste de México.

Material y métodos: estudio descriptivo de alelos y genotipos del polimorfismo rs1345365 que se identificó con PCR-PASA y PAGE 7% teñida con nitrato de plata.

Resultados: se incluyeron 322 individuos y el alelo más frecuente en las dos poblaciones es el de referencia (A). Se encontró una distribución diferente a otras poblaciones respecto a los genotipos. En ambas poblaciones está en equilibrio de Hardy-Weinberg $p < 0.05$.

Conclusiones: el estudio revela una baja frecuencia del genotipo ancestral en población mexicana del polimorfismo rs1345365.

Palabras clave: gen *ELMO1*, matriz extracelular, PCR-PASA, población mexicana, polimorfismo de cambio de una sola base.

Polymorphism g.37190613 G>A of the *ELMO1* gene in the Mexican population: potential marker for clinical-surgical pathology

ABSTRACT

Background: *ELMO1* is a gene located at locus 7p14.2-14.1 that codifies a regulatory protein involved in fibrogenesis, cell migration, phagocytosis and apoptosis. This gene presents a single nucleotide polymorphism, which appears to be linked with the development of diabetic nephropathy.

Luz Rosalba Topete-González¹
Sergio Alberto Ramírez-García²
Claudia Charles-Niño³
Nemesio Villa-Ruano²
Clemente Mossó-González²
Nory Omayra Dávalos-Rodríguez¹

¹ Laboratorio de Variación Genética y Enfermedad, Instituto de Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, México.

² Universidad de la Sierra Sur, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca (SUNEO), Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca.

³ Doctorado de Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, México.

Recibido: 8 de enero, 2014

Aceptado: 20 de marzo, 2014

Correspondencia:

Dra. Nory Omayra Dávalos-Rodríguez
Dirección del Instituto de Genética Humana
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara
Sierra Mojada 950, puerta 7 edificio P, segundo nivel,
44340 Guadalajara, Jalisco, México.
Tel.: 01(33) 1058-5200, Ext.: 33646 y 33647
sergio7genetica@Hotmail.com

Objectives: Currently, there are no studies in regard to the presence of such polymorphism in the Mexican population. Therefore, the aim of this work was to estimate the frequency rate of alleles and genotypes of polymorphism rs1345365 from ELMO1 in Mexican mestizos who inhabit the west and the southeast regions of Mexico in order to generate reliable data for further association studies.

Methods: There were 322 individuals who were screened for the identification of polymorphism rs1345365 using genomic DNA from leucocytes as a template for PCR-PASA reactions. Amplicons were separated in 7% PAGE and visualized after staining with silver nitrate.

Results: The reference allele (A) was the most frequent in both western and southeastern populations of Mexico. In addition, a different genotype distribution was found with respect to other populations. The results of this study indicate that both populations are in Hardy-Weinberg equilibrium ($p < 0.05$).

Conclusion: This study also reveals a low frequency rate of the ancestral genotype for the polymorphism rs1345365 in mestizos from the western and southeastern regions of Mexico.

Key words: *ELMO1* gene, extracellular matrix, Mexican population, PCR-PASA, single nucleotide polymorphism.

ANTECEDENTES

La fibrogénesis es un proceso que se caracteriza por la acumulación de proteínas fibrilares (principalmente la colágeno tipo I) resultado de un desequilibrio entre síntesis y degradación de la matriz extracelular, a causa de una baja producción de metaloproteinasas (MMPs), sobreproducción de sus inhibidores o de citocinas pro-fibrogénicas, como TGF- β (factor de crecimiento transformante beta). Puede estar relacionada con un proceso inflamatorio crónico que se traduce en exceso de tejido conectivo en un órgano.¹ Este proceso se relaciona con diversas enfermedades del campo clínico quirúrgico, algunas poco comunes, como la mesenteritis esclerosante, fibromatosis mamaria, fibromatosis multivisceral diseminada, mastopatía diabética, hamartomas fibrosos, y otros tumores de tejidos blandos.²⁻⁷ Algunas de las altera-

ciones mendelianas, como la fibrosis quística, lipofibromatosis congénita, y neurofibromatosis tipo 1.⁸⁻¹⁰ También puede estar relacionado con padecimientos crónicos degenerativos comunes, como: cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, fibrosis pulmonar, hepatitis virales, glomeruloesclerosis de diversa etiopatogenia, diabetes mellitus tipo 2, y con la contractura capsular mamaria postmamoplastia, en los que es uno de los ejes fisiopatológicos.⁷

En la era posgenómica, como parte de los objetivos del varioma en la salud pública, es necesario establecer marcadores genéticos predictivos de la evolución de estas enfermedades y sus complicaciones, como los polimorfismos de cambio de un solo nucleótido (SNP).¹¹ En este sentido las variaciones del gen *ELMO1* (engulfment and cell motility 1, locus 7p14.2-14.1) podrían ser susceptibles de estudios de asociación que

permitan estimar la razón de riesgo para estas enfermedades o, bien, como modificadores de la penetrancia del gen, y la expresión del fenotipo clínico.¹² En estudios funcionales *ELMO1* está regulado por las altas concentraciones de glucosa. Su sobreexpresión inhibe la adhesión celular, incrementa la expresión del gen *TGF-β*, *COLA1* (que codifica para la colágena tipo 1), de la fibronectina, también la cinasa vinculada con integrina.¹³ *ELMO1* participa en la fagocitosis de las células apoptóticas, también es requerido para la migración celular en la mediación de los reordenamientos del citoesqueleto, coopera con *CRKII* y es dedicador de citocinesis 180 (DOCKL180).¹⁴

El gen *ELMO1* tiene diferentes polimorfismos que aún no han sido estudiados en relación con su repercusión en la práctica clínica o quirúrgica. En algunos estudios de asociación estas variantes están relacionadas con la susceptibilidad para la nefropatía diabética, incluida la glomerulopatía, en específico en población asiática japonesa el SNP rs1345365 con *locus* en el intrón 13, que conduce a una transición G→A con *locus* g.37190613, y el alelo ancestral G es un factor de protección, este hallazgo se replica en los afroamericanos.^{14,15} En los indios americanos confiere un riesgo de 2.42 veces.¹⁶ Se han asociado otras variantes *ELMO1* con nefropatía diabética, como el alelo G del SNP rs741301 en la población asiática, mientras que en población con ancestros europeos lo son los polimorfismos rs11769038, rs1882080, rs1558688, rs741301, rs7799004 con *locus* en intrones 16, 19, 18 y 17, respectivamente.^{12,17} Sin embargo, en mexicano-americanos las variantes citadas no están asociadas.¹⁸ En población mexicana no hay reportes previos de estos polimorfismos.

En México el estudio de polimorfismos con potencial fibrogénico en la clínica quirúrgica, como los del gen *ELMO1* y otros genes, son limitados, entre los más importantes están las

variantes en los genes *TGF-β*, *PAI-1*, *AT*. Para el gen *TGF-β*, los homocigotos G para el polimorfismo en la región promotora en población del Occidente de México, se asocian la contractura capsular mamaria postmamoplastía, y en su conjunto con otras variantes genéticas de los genes *PAI-1*, *AT* que modulan la respuesta al tratamiento del antifibrótico pirfenidone en pacientes con cirrosis hepática y hepatitis viral tipo C.^{6,7} La repercusión de los polimorfismos fibrogénicos va más allá de la estimación de la razón de riesgo para el inicio de enfermedades que requieren tratamiento quirúrgico, sino también porque pueden usarse como marcadores predictivos de complicaciones postquirúrgicas, como la cicatrización queloide y distrófica, fibrosis postquirúrgica, cicatriz radial y la fibrosis postradioterapia.

Sin embargo, en la población mexicana el estudio de la variación génica en relación con la fibrogenesis se vuelve un reto considerando que existe una gran diversidad genética y, por lo tanto, la elucidación de la estructura de la variación genómica de los grupos étnicos constituye la contribución significativa a este tema.¹⁹ En México se ha producido la mezcla de los genes de los pueblos indígenas (amerindios), europeos y africanos. Existen diferencias en las distintas regiones geográficas con diferente grado de mestizaje de los amerindios con los europeos, africanos y otros grupos étnicos inmigrantes.²⁰⁻²² En este sentido los nativos de la Sierra Sur del estado de Oaxaca (Sola de Vega, Putla, Miahualtán de Porfirio Díaz, Putla, Yautepec) son una mezcla de grupos étnicos emigrantes desde los tiempos prehispánicos, zapoteca, náhuatl, mixteca, chatinos, amuzgos, triquis, mestizos con ascendencia africana yoruba, principalmente en pequeña medida negroide asiático, estos dos últimos llegaron a Oaxaca alrededor del siglo XVI y XVII, respectivamente.²³

Con base en las premisas señaladas en este estudio uno de los objetivos fue analizar la

frecuencia de alelos y genotipos y establecer si la distribución de éstos estaba en equilibrio Hardy Weinberg en la población mexicana, con respecto al polimorfismo rs1345365 con *locus* g.37200613 G>A del gen *ELMO1*, considerando que no hay reportes en México. Esto es necesario para poder validar el marcador y utilizarlo posteriormente en estudios de asociación dentro del marco de las patologías clínico-quirúrgicas, por su rol potencial en la fibrogénesis. Otro objetivo fue: comparar la frecuencia de alelos y genotipos del polimorfismo rs1345365 en población mestiza del Occidente de México con ancestros europeos y del Sureste de México, que tenía una mezcla de yoruba con zapoteca (zambos).

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Captación de probandos

Estudio descriptivo efectuado con 322 probandos sanos (n= 644 cromosomas), con límites de 18 y 78 años; de ellos 269 (n= 538) correspondían a casos índice con una ancestría mestiza (nacidos en los estados de la región del Occidente de México, con un apellido de origen español, con ancestros de origen mexicano de tres generaciones). También se analizaron 53 propositus (n= 106) originarios de la Sierra Sur (nacidos en cualquiera de las cinco regiones de la Sierra Sur de Oaxaca, con apellido de origen zapoteco y con ancestros africanos yoruba, tres generaciones). Todos firmaron la carta de consentimiento informado.

Este trabajo forma parte del proyecto intitulado: “Estudio de tamizaje poblacional para la identificación de factores de riesgo ambientales y genéticos, asociados con enfermedades complejas relacionadas con la nutrición en el Occidente y Sur de México”, con número de registro IISSP/BAMM/03, aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad.

b) Estudio molecular

Se obtuvieron 5 mL de sangre periférica de cada probando, en un tubo con EDTA que se utilizó para aislar el ADN con un equipo comercial (GeneCatcher, Invitrogen). El estudio de genética molecular para la detección del polimorfismo rs1345365 fue la reacción en cadena de la polimerasa alelo específico (PCR-PASA). Para esto se diseñaron los iniciadores: FW1G 5'-CTTCCCCCTACAACACTGG-3', FW2A 5'-CACTTCTTCCCCTACAACACTGA-3', RW3 5'-GAGGGAACCTTACAAGAATGTA-3'. El programa de amplificación consistió en 25 ciclos: 95°C 3 minutos (desnaturalización inicial), 95°C, 30 segundos (desnaturalización), 52°C, 45 segundos (hibridación), 72°C, 30 segundos (polimerización), con una extensión final de 72°C, 3 minutos. La mezcla de reacción buffer KCl 1.5 μL (1X), MgCl₂ 0.45 μL (1.5 mM), 0.3 μL de dNTP's (0.2 mM), 1 μL de cada iniciador (12.5 pmoles), 2 μL de templado de ADN (200 ng), DNA Pol Taq 0.3 μL (1.5 U) (Invitrogen) y, finalmente, 10.45 μL de agua. Los productos de PCR se analizaron con electroforesis en poliacrilamida en la proporción 19:1 a 7%, ulterior corrimiento electroforético en un buffer TBE 1X por 2.5 horas a 180 volts, 66 mA. Los productos se diferenciaron por los tamaños; el de 198 pb corresponde al alelo G, mientras que el de 203 pb corresponde al alelo A como se observa en la Figura 1.

c) Análisis estadístico

En los dos grupos de estudio se estableció la tasa de frecuencia de alelo menor (MAF, Minor Allele Frequency) por conteo directo. Para validar las diferencias en la distribución de alelos y genotipos con base en las frecuencias observadas con las esperadas, se utilizó χ^2 con valor de $p < 0.05$ para dos grados de libertad. Se consideró en equilibrio Hardy Weinberg si la suma de los valores de χ^2 fue menor de 9.21 y $p < 0.001$ con un grado de libertad.

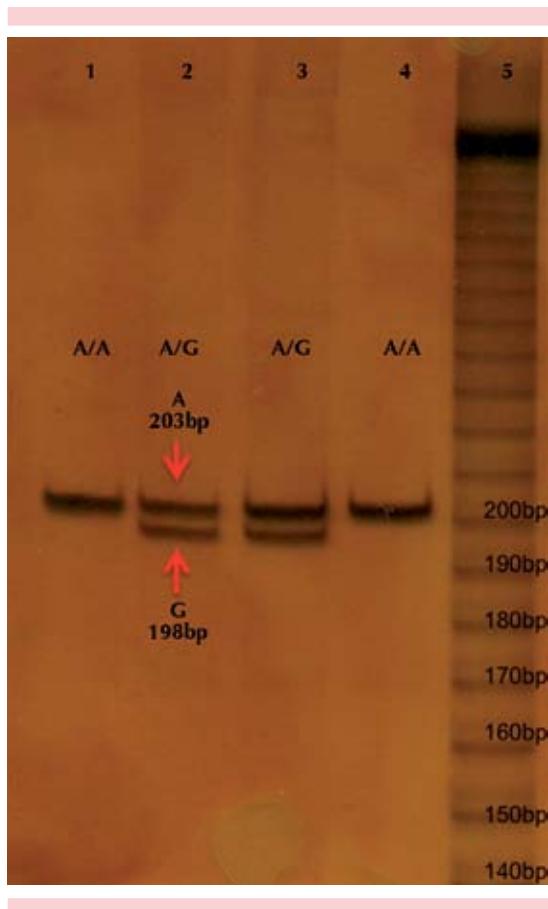


Figura 1. Electroforesis en poliacrilamida al 7%, TBE 0.5X, del PCR-PASA para el SNP rs1345365 de *ELMO1*. En el carril 5 corresponde al corrimiento del marcador de 10 bases (Life-Tecnologies). El carril 1 y 4 corresponden a muestras de probandos homocigotos A, el carril 2 y 3 corresponde muestras de heterocigotos.

RESULTADOS

En relación con la distribución de alelos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* la frecuencia relativa en la población mexicana mestiza total analizada fue: 0.32 para el alelo A y 0.678 para el alelo ancestral G. En población mestiza del Occidente fue: 0.33 y 0.67, respectivamente. En población del Sureste 0.27 y 0.73. El alelo con menor frecuencia en la población total

analizada fue el A en población del Occidente y Sur de México (Figura 2).

La distribución de genotipos fue: 0.36 para los homocigotos A. 0.64 para los heterocigotos en la población total analizada. En población del Occidente las frecuencias relativas fueron: 0.34 y 0.66, respectivamente. En la población mestiza del Sureste fue: 0.27 y 0.73, como se observa en la Figura 3. No se encontraron homocigotos G. El índice de heterocigocidad promedio en la población total analizada fue de 0.64, en población del Occidente de 0.66 y 0.73 en el Sureste de México.

Al comparar las frecuencias relativas de alelos y genotipos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* con las de otras poblaciones reportadas en el Banco de SNP del NCBI se encontró que son opuestas a las reportadas para los grupos étnicos con ancestría asiática y europea, y muy similar con poblaciones con ancestría africana (Cuadro 1).

Al analizar la distribución de las frecuencias relativas observadas y compararlas con las esperadas se encontró un valor de χ^2 de 0.374, 0.44

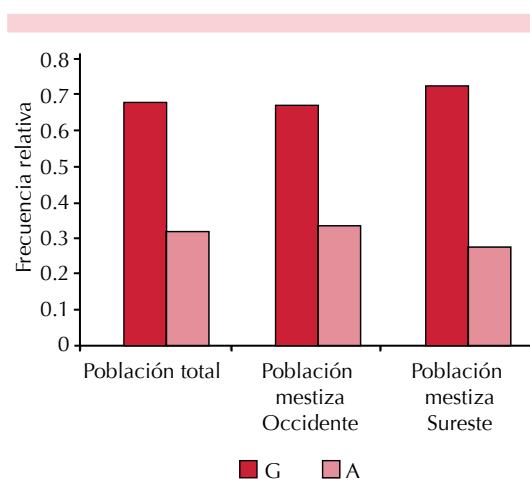


Figura 2. Frecuencia relativa de alelos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* en México.

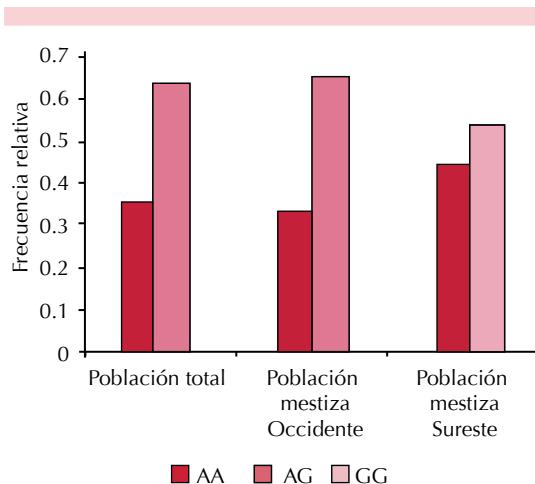


Figura 3. Frecuencia relativa de genotipos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* en México.

y 2.5, respectivamente, para la población total analizada, para la población de Occidente y para el Sureste, en los tres casos con un valor de $p > 0.05$; por lo tanto, el polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* está en equilibrio Hardy Weinberg, como se observa en la Figura 4.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en población mexicana que muestra la distribución de la frecuencia de alelos y genotipos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1*. Incluye un análisis en dos grupos de poblaciones de México, probandos mestizos con alta ancestría española residentes del Occidente, y casos índices con ancestría de una mezcla de yoruba-zapoteca. Esto es importante porque los alelos del polimorfismo en población mexicana del Occidente y del Sureste muestran una distribución muy similar a la reportada para los nativos yorubas del sub-Sahara (ancestría africana) (Banco de SNP), conservándose la frecuencia alta del alelo ancestral G y el genotipo homocigoto G, lo que sugiere la posibilidad de un efecto fundador en África. Esta propuesta se apoya en tres hallazgos: el primero

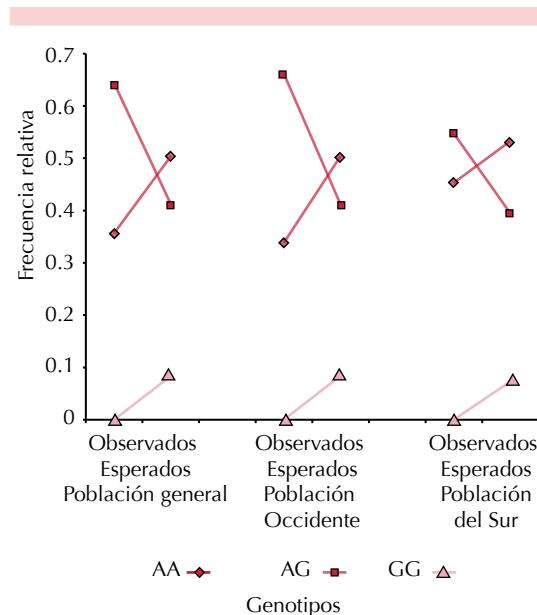


Figura 4. Estudio del EHW para el polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1* en México.

son los resultados de reportes previos de genética de poblaciones en México, como marcadores del tipo Y-STR's (Short Tandem Repeats) en los cuales se muestra hasta 5% de ancestría africana en población del Occidente y hasta 3% para el Sur.²¹ Segundo, que en contraste los residentes de Estados Unidos de Los Ángeles, California, con ancestría mexicana, muestran una distribución opuesta en las frecuencias alélicas. En este grupo poblacional el alelo más frecuente es el A, mientras el ancestral G es el de menor frecuencia. Tercero, los estudios del HAP MAP en los residentes del Sureste de Estados Unidos con ancestría africana, en los que se muestra conservan las frecuencias relativas alélicas y genotípicas similares a otras poblaciones africanas (Cuadro 1).

En población mexicana un estudio previo que incluyó probandos de Oaxaca, León, Saltillo y México analizó la distribución del polimorfismo (GC) del gen para la fosfatasa ácida de eritrocitos y encontró alelos *A, *B y *C que se conservaron

Cuadro 1. Frecuencia de alelos y genotipos del polimorfismo rs1345365 del gen *ELMO1*.

Población	Número de cromosomas	Genotipos			Alelos	
		AA	AG	GG	A	G
Grupos étnicos en Estados Unidos						
Indios Gujarati en Houston, Texas	176	0.477	0.375	0.148	0.665	0.335
Residentes del Sureste de Estados Unidos con ancestria africana	98	0.082	0.49	0.429	0.237	0.763
Residentes de Utah con ancestria del Norte y Occidente de Europa	226	0.451	0.487	0.062	0.695	0.305
Poblaciones europeas						
Toscana italiana	176	0.5	0.464	0.091	0.705	0.295
Muestras de pacientes con ancestria europea del Instituto de Células Respiratorias Coriell	48	0.5	0.375	0.125	0.688	0.312
Poblaciones o grupos étnicos africanos						
Muestras de pacientes con ancestria africana del Instituto de Células Respiratorias Coriell	46	0.174	0.522	0.304	0.435	0.565
Luhya en Webye, Kenia África	178	0.079	0.371	0.551	0.264	0.736
Masaien Kinyawa Kenia	286	0.084	0.538	0.378	0.353	0.647
Yoruba in Ibadán, Nigeria, Sub-Sahara África	224	0.062	0.348	0.589	0.237	0.763
Poblaciones o grupos étnicos asiáticos						
Asiáticos de la tribu Han de Beijing China, no relacionados genéticamente.	84	0.548	0.333	0.119	0.714	0.286
Asiáticos de la tribu Han de Beijing, China	92	0.537	0.415	0.049	0.744	0.256
Asiáticos de Tokio, Japón	172	0.581	0.36	0.058	0.762	0.238
Chinos en Metropolitan Denver, Colorado	170	0.506	0.435	0.059	0.724	0.276
Muestras de descendientes chinos del Instituto de Células Respiratorias Coriell	48	0.458	0.5	0.042	0.708	0.292
Poblaciones o grupos étnicos con ancestria mexicana						
Residentes de Los Ángeles con ancestria mexicana	100	0.54	0.36	0.1	0.72	0.28
Este estudio, población total mestiza mexicana	644	0.36	0.64	0	0.32	0.678
Este estudio, mestizos del Occidente	538	0.34	0.66	0	0.33	0.67
Este estudio, mestizos con ancestria zapoteca y yoruba del Sureste (zambos)	106	0.453	0.547	0	0.27	0.73

durante el mestizaje de los nativos amerindios y en otros grupos indígenas del país, mientras otros son producto directo, como el alelo *R.²² Considerando estas premisas nuestro estudio sugiere que para el caso del SNP rs1345365 de *ELMO1*, por una parte, tiene un origen fundador en población africana (quienes aportaron el alelo G a la ancestria mexicana). También, por

otra parte, la distribución de alelos y genotipos se conservó durante el mestizaje en el siglo XV.

En este estudio hay ausencia del genotipo homocigoto G, similar a otras poblaciones en las que la frecuencia relativa de éste es baja, como es el caso de los residentes de Utah con ancestria europea, toscanos italianos así como en las

diferentes poblaciones asiáticas (Cuadro 1). Este hallazgo es importante porque, por un lado sugiere que como parte del mestizaje, disminuyó parte del componente europeo y asiático, lo que se traduce en baja frecuencia genotípica, lo que apoya el incremento del número de heterocigotos; sin embargo, sí alcanza el equilibrio Hardy Weinberg, como se muestra en los resultados de este estudio. La pérdida del genotipo homocigoto ancestral (GG) podría estar relacionada con una selección en contra, con un efecto fenotípico severo, lo que se apoya en los estudios realizados en los indios americanos en donde hay menor distribución en probandos con nefropatía diabética y es un factor de protección el alelo A.¹⁶ Estos hallazgos tendrán que corroborarse en pacientes mexicanos con glomerulopatía diabética.

También se estableció que la variante genética rs1345365, sí es polimorfismo en la población mexicana, la que está en equilibrio de Hardy Weinberg. Establecer este parámetro es un paso necesario previo a un estudio de asociación (para estimar la razón de riesgo o riesgo de desarrollo) que se pudiera realizar en el área clínica o quirúrgica para reducir la posibilidad de falsos positivos o sesgos de información relacionados con la falta de verosimilitud del marcador genético. En este sentido en este estudio se incluyó en el análisis un número mayor de probandos superior al reportado en el Banco de SNP's, lo que apoya la certeza de los resultados que muestra este trabajo.²⁴

En el campo de estudio de la fibrogénesis las variantes genéticas de relevancia son las que están relacionadas directamente con la expresión de moléculas vinculadas con la síntesis y degradación de matriz extracelular, MMPs, inhibidores de MMPs o citocinas pro-fibrogénicas. En este sentido los polimorfismos de estos genes, pero con *locus* en la región potenciadora, promotora o en sitios crípticos intrónicos, son críticos porque son los que regulan la expresión génica, como lo observamos para el gen *TGF-β*, donde

los homocigotos G para el polimorfismo en la región promotora, en población del Occidente de México, se asocian con la contractura capsular mamaria postmamoplastía. Esta variante se asocia también con la respuesta al tratamiento del antifibrótico pirenidone.^{6,7} Recientemente también se asoció con el grado y severidad de la fibrosis hepática en pacientes mexicanos con hepatitis C.²⁵ Si se consideran los hallazgos previos, un potencial marcador para la fibrogénesis podría ser el SNP rs1345365 del gen *ELMO1*, teniendo en cuenta que este gen incrementa la expresión de proteínas del tejido conectivo, como: la colágena I y fibronectina, que también se localiza en una región crítica conservada, el intrón 13, en el que también hay otras variantes en desequilibrio de ligamiento, que segregan como haplotipo en bloque con este marcador intrónico.¹⁴

En estudios posteriores habrá que analizar el efecto del polimorfismo en las concentraciones de RNAm de los genes para la colágena tipo I y para la fibronectina, en diferentes tejidos. Y por otra parte, se tendrá que diseñar otro estudio que analice el impacto del desequilibrio de ligamiento en población mexicana, que requiere ser explorado con análisis funcional ulterior de las secuencias conservadas durante la evolución.

CONCLUSIONES

Se estableció la frecuencia de alelos y genotipos y el equilibrio Hardy Weinberg en la población mexicana, con respecto al polimorfismo rs1345365 con *locus* g.37200613 G>A del gen *ELMO1*. Se establecieron las diferencias en las frecuencias relativas en población del Occidente y Sureste de México, muy similares a las poblaciones africanas, lo que un posible efecto fundador en África que se conservó sugiere durante el mestizaje en México.

Finalmente, considerando que el polimorfismo rs1345365 está en equilibrio de Hardy

Weinberg, se elimina el sesgo de información en población mexicana, con lo cual se valida el marcador genético para poder ser utilizado en posteriores estudios de asociación, que permitan estimar el riesgo de enfermedades en el campo clínico quirúrgico relacionadas con la fibrogenesis, así como sus complicaciones, inclusive en el campo de las enfermedades mendelianas donde el polimorfismo pudiera tener un efecto modificador.

Agradecimientos

Por el financiamiento al Laboratorio de Variación Genética y Enfermedad, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. A la Dra. Ingrid Dávalos, Dr. Manuel Mazariegos Rubí quienes colaboraron de manera importante en el desarrollo del trabajo experimental y a Israel Borja por sus sugerencias y contribuciones a este trabajo.

REFERENCIAS

1. Sentíes-Gómez MD, Gálvez-Gastélum FJ, Meza-García E, Armendáriz-Borunda J. Hepatic fibrosis: role of matrix metalloproteases and TGFbeta. *Gac Med Mex* 2005;141(4):315-322.
2. Dolores-Velázquez R, Lever-Rosas CD, Barrera-Franco JL, Padilla-Rosciano A, Frias-Mendivil M, Domínguez-Parra L. Tumores primarios benignos de la pared torácica. Resultados del tratamiento quirúrgico. *Cir Cir* 2007;75:419-424.
3. Álvarez-Rodríguez FJ, Baeza-Herrera C, García-Cabello LM, Godoy-Esquível AH, Atzin-Fuentes JL. Miofibromatosis infantil. Relato de una enfermedad desesperante. *Cir Cir* 2006;74(4):269-272.
4. Vidal-González P, Cervantes-Castro J, Rojas-Reyna GA, Ramírez-Cerda C, Kunz-Martínez W, Toiber-Levy M. Mesenteritis esclerosante: presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Cir Cir* 2008;76(4):343-348.
5. Ferbeyre-Binelfa L, Ramírez-Bollas J, Bautista-Piña V, Espejo-Fonseca R, Ruvalcaba-Limón E, Serratos-Garduño E. Fibromatosis of the breast. Report of two cases and review of the literature. *Cir Cir* 2009;77(4):313-318.
6. Veras-Castillo ER, Cárdenas-Camaerna L, Lyra-Gonzalez I, Muñoz-Valle JF, Lucano-Landeros S, Guerrerosantos J, et al. Controlled Clinical Trial With Pirfenidone in the Treatment of Breast Capsular Contracture: Association of TGF-β Polymorphisms. *Ann Plast Surg* 2013;70(1):16-22.
7. Armendáriz-Borunda J, Rincón AR, Muñoz-Valle JF, Bueno-Topete M, Oregón-Romero E, Islas-Carballo MC, et al. Fibrogenic polymorphisms (TGF-β, PAI-1, AT) in Mexican Patients With Established Liver Fibrosis. Potential Correlation With Pirfenidone Treatment. *J Investig Med* 2008;56(7):944-953.
8. Pérez-García G, Ramírez-García SA, Corona-Trigeros J, Raya A, Lara S, Órnelas-Arana ML. Fibrosis Quística. In: Lara-Vélez V, Chávez-López R, Flores-Villacencio ME, Ramos-Zepeda A, editors. De la genética a la medicina genómica. Guadalajara, México: Universidad de Guadalajara; 2012. p. 135-138.
9. Leticia del Carmen Baena-Ocampo, Luis Miguel Linares-González, Norma Marín-Arriga. Hamartoma Fibroso de la infancia. Informe de un caso. *Cir Ciruj* 2009;77(6):487-491.
10. del Carmen Baena-Ocampo L, Reyes-Sánchez A, Alpízar-Aguirre A, Rosales-Olivares LM. Tumor de vaina nerviosa periférica malign asociado a neurofibromatosis tipo 1. Informe de dos casos. *Cir Cir* 2009;77(5):391-395.
11. Oliva-Sánchez PF, Siqueiros-García JM, Vázquez-González JR, Saruwatari-Zavala G, Carnevale A. La medicina genómica en las políticas de salud pública: una perspectiva de investigadores mexicanos del área biomédica. *Salud Pública Méx* 2013;55(1):16-25.
12. Pezzolesi MG, Katavetin P, Kure M, Poznik GD, Skupien J, Mychaleckyj JC, et al. Confirmation of Genetic Associations at ELMO1 in the GoKinD Collection Supports Its Role as a Susceptibility Gene in Diabetics Nephropathy. *Diabetes* 2009;58(11):2698-2702.
13. Shimazaki A, Tanaka Y, Shinosaki T, Ikeda M, Watada H, Hirose T, et al. ELMO1 increases expression of extracellular matrix proteins and inhibits cell adhesion to ECMs. *Kidney Int* 2006;70(10):1769-1776.
14. Leak TS, Perlegas PS, Smith SG, Keene KL, Hicks PJ, Langefeld CD, et al. Variants in Intron 13 of the ELMO1 Gene are Associated with Diabetic Nephropathy in African Americans. *Ann Hum Genet* 2009;73(2):152-159.
15. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, et al. Genetic Variation in the Gene Encoding ELMO1 are Associated With Susceptibility to Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2005;54(4):1171-1178.
16. Hanson RL, Millis MP, Young NJ, Kobes S, Nelson RG, Knowler WC, et al. ELMO1 variants and susceptibility to diabetic nephropathy in Americans Indians. *Mol Genet Metab* 2010;101(4):383-390.
17. Divers J, Freedman BI. Susceptibility genes in common complex kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(1):79-84.
18. Kim S, Abboud HE, Pahl MV, Tayek J, Snyder S, Tamkin J, et al. Examination of Association with Candidate Genes for Diabetic Nephropathy in a Mexican American Population. *Clin Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1072-1078.
19. Jimenez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, March S. Genomic medicine in México: Initial steps and the road ahead. *Genome Res* 2008;18(8):1191-1198.
20. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with

- type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 2007;71(4):359-366.
21. Salazar-Flores J, Dondiego-Aldape R, Rubi-Castellanos R, Anaya-Palafox M, Nuño-Arana I, Canseco-Ávila LM, et al. Population structure and paternal admixture landscape on present-day Mexican-Mestizos revealed by Y-STR haplotypes. *Am J Hum Biol* 2010;22(3):401-409.
22. Lisker R, Ramírez E, Peñaloza R, Salamanca F. Red Cell Acid Phosphatase Types and GC Polymorphisms in Mérida, Oaxaca, León, and Saltillo, Mexico. *Hum Biol* 1994;66(6):1103-1109.
23. Romero FM, Sánchez C, Mendoza JE, Bailón J, Ruiz FJ, Díaz VL. Historia breve. Oaxaca. 2ed. México: Fondo para la Cultura Económica, 2011. p. 7-44.
24. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de Investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública* 2012;31(1):88-94.
25. Sánchez-Parada MG, Álvarez-Rodríguez BA, Gómez-Meda B, Troyo-Sanromán R, Sánchez-Orozco LV, Zamora-Perez AL, et al. Association of Genetic Polymorphisms With Histological Grading of Necroinflammation, Staging of Fibrosis, and Liver Function in Mexicans With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Investig Med* 2013;61(7):1088-1096.