

# Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen  
Volume **11**

Número  
Number **3**

Julio-Septiembre  
July-September **2003**

*Artículo:*

Estudios sobre genética del síndrome metabólico y obesidad en un modelo de primates no humanos: potencial relevancia para la investigación clínica y biomédica

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**



## Artículo de revisión

# Estudios sobre genética del síndrome metabólico y obesidad en un modelo de primates no humanos: potencial relevancia para la investigación clínica y biomédica

Raúl A Bastarrachea,\* Elizabeth Tejero M,\* Cole Shelley A,\* Cai Guowen,\* Michael Proffitt, Anthony G Comuzzie

\* Department of Genetics. Auxology and Metabolism Working Group. Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, USA.

Correspondencia:  
Raúl A. Bastarrachea, M.D.  
Department of Genetics. Southwest Foundation for Biomedical Research  
7620 NW Loop 410 at Military Drive  
San Antonio, Texas, USA 78227-5301  
E-mail: raulbs@darwin.sfbr.org

Fecha de recepción: 1-diciembre-03  
Fecha de aceptación: 15-enero-2004

## Resumen

El objetivo de este artículo original es presentar secuencialmente las investigaciones sobre la genética de la obesidad y el síndrome metabólico que se efectúan en una colonia de papiones ( $N > 2000$ ) que han sido procreados cuidadosamente con registro de un árbol genealógico, integrándolos en una base de datos que incluye la recolección de diversos fenotipos. Esta colonia de papiones se encuentra en la Southwest Foundation for Biomedical Research en San Antonio, Texas, Estados Unidos. El objetivo del presente trabajo es analizar la distribución y la heredabilidad de un grupo de fenotipos asociados a la obesidad y el síndrome metabólico en papiones adultos, y comparar la distribución de estas variables entre los papiones de mayor y menor peso en la colonia. El objetivo a largo plazo es la identificación de genes que puedan tener influencia sobre fenotipos relacionados con la adiposidad y factores de riesgo vinculados al síndrome metabólico e investigar los efectos pleiotrópicos de dichos genes sobre otros fenotipos relacionados con un riesgo incrementado de padecer enfermedades crónicas comunes, principalmente la enfermedad arterial coronaria y la diabetes tipo 2. Es por todos conocido que los roedores han representado el modelo animal más común para la investigación en obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, existen categorías diferencias fisiológicas y adaptativas entre los roedores y la raza humana. Las características fisiológicas y adaptativas entre el ser humano y el papión son mucho más cercanas y similares en la cadena evolutiva. La facilidad para colectar datos bajo situaciones en estricto control, y la capacidad de obtener y capturar información precisa sobre la línea genealógica en estos animales, como es el caso de nuestra colonia, indican que el papión es un modelo de primate no humano extremadamente valioso para el estudio de la obesidad y sus comorbilidades. Hasta el momento hemos podido obtener varias mediciones de insulina, leptina y adiponectina, biopsias del tejido adiposo, y estimaciones de la composición corporal en una porción substancial del árbol genealógico de nuestra colonia. Los resultados demuestran que el patrón en la acumulación del tejido adiposo y los valores observados en las mediciones en plasma se asemejan a los observados en humanos. Hemos también podido detectar patrones significativos de heredabilidad en fenotipos relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico. Estos datos indican que el papión es un modelo muy apropiado para el estudio de la genética de la obesidad y condiciones asociadas, como el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** Modelo animal, composición corporal, herencia, árbol genealógico, papión.  
Otras: genética de la obesidad, resistencia a la insulina.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2003; 11(3) Julio-Septiembre. 120-128.

## Abstract

*This paper summarizes current research performed in a large pedigree colony ( $N > 2000$ ) of baboons housed at the Southwest Foundation for Biomedical Research in San Antonio, Texas, USA. It integrates a database currently in progress, which includes the collection of extensive phenotypic data. The long-term goal of this project is to identify genes that could influence*

*adiposity-related phenotypes and to test the hypothesis that the pleiotropic effects of such genes affect other phenotypes related to an increased risk of developing common diseases, mainly coronary heart disease and type 2 diabetes. Rodents are the most common animal model for research in obesity, coronary artery disease and type 2 diabetes. However, there are strong physiological and developmental differences between rodents and humans resulting from the evolutionary divergence that occurred approximately 65 to 75 million years ago. The physiological and developmental traits of humans and baboons are much more similar and it is easier to collect data under well controlled situations in these animals than in a human population. For these reasons, the baboon is a highly valuable nonhuman primate model in the study of obesity and the metabolic syndrome. To date, we have obtained several adipose-specific endocrine measures, adipose tissue biopsies, and estimates of body composition on a large portion of our pedigreed colony. Our results seem to demonstrate that the pattern of adipose tissue accumulation closely parallels the pattern observed in humans. We have also been able to detect significant additive genetic heritabilities for these obesity-related phenotypes.*

**Key words:** Animal model, body composition, heritabilities, pedigreed colony, baboon.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2003; 11(3) Julio-Septiembre. 120-128.

## INTRODUCCIÓN

Se estima en la actualidad que aproximadamente 97 millones de adultos en los Estados Unidos sufren de sobrepeso u obesidad, condición que incrementa substancialmente su riesgo de morbilidad para desarrollar diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemias, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vesicular, osteoartritis, problemas respiratorios y varios tipos de cáncer. La frecuencia de la obesidad en México ha incrementado notablemente en los últimos años, así como la de las comorbilidades asociadas a ella.<sup>1,4</sup>

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial cuyo desarrollo está relacionado con una interacción entre el genotipo y el medio ambiente. Nuestro conocimiento sobre cómo y porqué se desarrolla la obesidad es incompleto, pero sabemos que involucra la integración de factores sociales, culturales, fisiológicos y metabólicos, combinados con factores genéticos. Mucho de este conocimiento ha sido posible con base en los estudios efectuados en modelos animales de obesidad.<sup>5</sup> La genética de la obesidad ha proporcionado modelos apropiados para investigar el control de los sistemas fisiológicos responsables en mantener un adecuado balance energético. Así mismo, nos ha permitido estudiar los efectos secundarios de un exceso de adiposidad. Algunos investigadores quizá cuestionen la relevancia de uso de estos modelos animales en el estudio de la genética de la obesidad y su aplicación a las condiciones de la obesidad en el humano. En la actualidad, los roedores representan el modelo animal más común para la investigación en obesidad. Aunque el estado metabólico del roedor obeso y el humano obeso tiene muchas similitudes como hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y el desarrollo de la diabetes, desafortunadamente la obesidad entre el humano y un roedor difiere principalmente en la distribución relativa

de grasa corporal y las características funcionales de los adipocitos.<sup>6</sup>

Un análisis más profundo nos lleva a considerar que la separación de los linajes entre primates y roedores representa una divergencia ancestral de aproximadamente 65 a 85 millones de años. Contrastando con esta situación, la separación de los Hominoidea que incluye a los humanos y otros grandes simios y la de los Cercopithecoidea que corresponde a los monos denominados del Viejo Mundo, ocurrió apenas hace 25 millones de años aproximadamente.<sup>7</sup> Dada esta mucho más reciente divergencia evolutiva, hemos estado desarrollando actualmente al papión como un modelo de primate no humano para estudiar la genética de la obesidad. Investigaciones recientes han enfatizado el muy fuerte componente genético en la determinación de la acumulación de grasa corporal en el humano, sugiriendo que la herencia quizá sea el determinante más importante para desarrollar obesidad en individuos que consumen dietas occidentalizadas ricas en grasa saturada.<sup>8</sup> La importancia de desarrollar modelos animales para el estudio genético de la obesidad, como es el caso de nuestro modelo de primates representado por el papión,<sup>9</sup> dejará más claro que las aparentemente infinitas variedades de obesidad en los humanos son una amplia variedad de expresiones fenotípicas de un componente genético relativamente pequeño dentro del inmenso y variable genoma del *Homo sapiens*.

Hasta el momento, hemos podido colectar una amplia variedad de fenotipos relacionados con la obesidad del árbol genealógico de la colonia de papiones en la Southwest Foundation for Biomedical Research (SFBR por sus siglas en Inglés), en San Antonio, Texas, Estados Unidos. Existen numerosos estudios en seres humanos que demuestran el componente genético presente en la obesidad,<sup>10</sup> diabetes tipo 2<sup>11</sup> y el síndrome metabólico.<sup>12</sup> Sin embargo, la detección de los genes específicos que se

asocian a estas condiciones no ha tenido éxito. Las razones de esta dificultad incluyen el hecho que la obesidad y sus condiciones asociadas son poligénicas, complejas y tienen una elevada frecuencia y variabilidad. Estas características aunadas a que los métodos de investigación empleados en el pasado han tenido algunas limitaciones para el estudio de este tipo de enfermedades. Recientemente se han implementado estudios que cuentan con el poder estadístico apropiado para la investigación de condiciones complejas y frecuentes en la población, como la obesidad y sus comorbilidades.<sup>13</sup> Estas investigaciones han generado una enorme cantidad de información que requiere confirmación y profundización. El presente trabajo es un modelo de estudio de animales que pertenecen a árboles genealógicos extensos (incluyendo varias generaciones y diversos tipos de relaciones familiares), con la ventaja de que ofrece condiciones ambientales altamente controladas y homogéneas, a diferencia de los estudios en seres humanos.

## EL GENOMA DEL PAPIÓN

El grupo de investigadores del Departamento de Genética de la Southwest Foundation for Biomedical Research ha podido desarrollar la primera generación del mapa del vínculo genético del genoma del papión para su uso en biomedicina y genética evolutiva. Este mapa del vínculo genético es el primero reportado para cualquier especie de primates no humanos y da la oportunidad de poder efectuar mapeos de locus de rasgos cuantitativos (quantitative trait loci o QTL por sus siglas en Inglés) en papiones, así como para efectuar comparaciones y estudios evolutivos de la estructura genómica de este mamífero y el ser humano.<sup>9</sup>

El análisis del genoma del papión identificó que 15 cromosomas se conservan entre las dos especies, y el arreglo de los locus genéticos en los cromosomas y muchos marcadores genéticos humanos son también polimórficos en el papión. Se han podido escrutar más de 2,000 locus microsatélites humanos y se han encontrado más de 400 locus polimórficos amplificados del DNA de los papiones utilizando iniciadores (primers) de DNA humano.<sup>9</sup> Esta situación era previsible dada la proximidad filogenética (un 96% de variación compartida del DNA) entre humanos y papiones. Como consecuencia de este alto grado de conservación genética entre ambas especies, se ha podido desarrollar un mapa de vínculo con una densidad de 7.2-cM para el papión utilizando marcadores microsatélites humanos. Este tipo de mapa permite analizar la cosegregación de un determinado fenotipo con uno o varios marcadores. De esta forma es posible establecer la región del genoma que se asocia a la variabilidad del fenotipo. Todos estos esfuerzos han dado como resultado que sea posible la búsqueda de

genes involucrados en el desarrollo de enfermedades complejas utilizando este modelo primate no humano.<sup>9,14</sup>

Uno de los principales objetivos de este esfuerzo en desarrollar al papión como un modelo de investigación genética en obesidad se relaciona con la identificación de genes que influyen en los fenotipos relacionados con la obesidad, siendo un importante paso preliminar para alcanzar nuestro objetivo el identificar la contribución genética de la variación observada en estos fenotipos.

## SFBR

La Southwest Foundation for Biomedical Research (SFBR por sus siglas en Inglés), es una de las instituciones independientes más grandes y completas a nivel mundial en investigación biomolecular, genética, biomédica y clínica enfocada a dilucidar los mecanismos que provocan enfermedades.

El equipo de profesionistas que hoy en día labora en la Fundación está integrado por cerca de 75 científicos cuya educación necesita del requisito obligatorio de contar con un nivel de doctorado, siendo este el grupo de científicos altamente calificados que se encuentran a cargo de los aproximadamente 175 proyectos prioritarios de investigación.

Situada en una extensión de 332 acres dentro de los límites de la ciudad de San Antonio, Texas, Estados Unidos, la Fundación ha establecido vínculos con muchísimas instituciones académicas y de investigación alrededor del mundo, enfocando sus objetivos en el estudio avanzado de las enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, cáncer, hipertensión, algunos desórdenes psiquiátricos, SIDA, hepatitis, malaria y otras enfermedades infecciosas y parasitarias.

La Fundación ha cultivado una distintiva historia en el uso innovativo y apropiado de primates no humanos para investigación biomédica. Tiene el orgullo de ser la sede del Centro Nacional para la Investigación en Primates en los Estados Unidos, y cuenta con la colonia de papiones más grande a nivel mundial para investigación genética, médica y biomédica.

La Fundación fue creada en 1941 con un sólido objetivo filantrópico y altruista sin fines de lucro en beneficio del avance de la ciencia y el mejoramiento de la salud, continuándose hasta la fecha con dicha filosofía. El setenta por ciento de su presupuesto anual es adquirido a través de grants competitivos, aproximadamente un quince por ciento proviene de contratos con firmas biotecnológicas y farmacéuticas, y el porcentaje restante se obtiene de donaciones altruistas por parte de otras fundaciones, corporativos o aportaciones individuales.

Es importante recalcar que el objetivo último de la Southwest Foundation for Biomedical Research se dirige a

mejorar la salud humana a través de la investigación sobre la detección, la prevención, la cura y la erradicación de las enfermedades. Nuestra Fundación está abierta a colaborar con científicos y/o instituciones académicas o de investigación de cualquier área de la salud, de acuerdo a las regulaciones y lineamientos que norman nuestras funciones. Contamos con una dirección de página web, [www.sfbr.org](http://www.sfbr.org), que ponemos a su disposición a través de internet.

## METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN Y PROCEDIMIENTOS

### TAXONOMÍA DE LOS PAPIONES

Los papiones comunes (genus *Papio*) son uno de los grandes géneros que comprenden el grupo taxonómico conocido como monos del Viejo Mundo (*Cercopithecoidea*). Los que más se han utilizado en investigación biomédica son los papiones y los macacos (genus *Macaca*). Los papiones y los macacos están íntimamente relacionados entre sí como lo indica el historial de sus fósiles, sus cariotipos y vínculos genéticos idénticos, y su habilidad para producir híbridos. Los papiones comunes pertenecen a una especie politípica única, y han sido apropiadamente designados como *Papio hamadryas* (Linnaeus, 1758), de acuerdo a las reglas taxonómicas de prioridad en asignar nombres a las especies. Existen al menos cinco diferentes subespecies: papiones sagrados (*P. h. hamadryas* Linnaeus, 1758), papiones amarillos (*P. h. cynocephalus* Linnaeus, 1766), papiones Chacma (*P. h. ursinus* Kerr, 1792), papiones rojos (*P. h. papio* Desmarest, 1820), y papiones olivo (*P. h. anubis* Lessons, 1827). La mayoría de los papiones que se usan en este proyecto son descendientes del *P. h. anubis* atrapado en el este de África.

### ESTRUCTURA GENÉTICA Y FAMILIAR DEL ÁRBOL GENEALÓGICO DE LA COLONIA DE PAPIONES

El árbol genealógico de la colonia de papiones y su estructura genético-familiar fue iniciado con alrededor de 400 papiones (360 ejemplares del sexo femenino y 40 del sexo masculino) y, actualmente, existen alrededor de 3,000 animales en la colonia. Estos animales son una mezcla de dos subespecies, *Papio hamadryas anubis* y *Papio hamadryas cynocephalus*. Los animales de la colonia se encuentran cautivos en jaulas amplias diseñadas específicamente para proporcionarles un ambiente apropiado, en grupos pequeños cuidadosamente estructurados por familias integradas generalmente por un macho adulto, dos a tres hembras y sus crías. La población genotipificada consiste en un árbol genealógico extenso que incluye de la segunda a cuarta generación, variando en tamaño de 6 a 213 miembros, teniendo que fácilmen-

te podría condensarse en un único y muy extenso árbol genealógico.<sup>15</sup>

## METODOLOGÍA

Todas las muestras fueron recopiladas después de un estado de ayuno de alrededor de 12 horas y con los animales bajo sedación con ketamina. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa en tubos con EDTA, siguiendo los preceptos de las guías estandarizadas para el uso de primates. La biopsia de tejido adiposo omental se realizó de acuerdo al procedimiento descrito por Lewis et al.<sup>16</sup> El peso corporal de estos animales fue obtenido en kilogramos utilizando una escala electrónica calibrada (GSE, Chicago, IL). La circunferencia de la cintura fue medida utilizando una cinta métrica estándar con los animales recostados boca arriba. La cresta ilíaca fue el punto de referencia a identificar, colocando la cinta métrica alrededor de la cintura en el punto medio entre la cresta ilíaca y el ombligo.

El contenido de masa grasa corporal y de masa magra se obtuvo por bioimpedancia utilizando el analizador de multifrecuencia de bioimpedancia Xitron (Xitron Technologies Corp., San Diego, CA). Los animales fueron colocados boca arriba en una mesa de plástico y los electrodos fueron colocados en áreas de la muñeca y el tobillo previamente rasurados. Para validar la utilidad y confiabilidad de la bioimpedancia, se compararon previamente las mediciones de la composición corporal por esta técnica con otras efectuadas por densitometría (DXA) en una misma muestra de 30 papiones (15 ejemplares masculinos y 15 femeninos), pudiéndose encontrar una correlación altamente significativa entre la masa grasa obtenida por DXA y la obtenida por bioimpedancia ( $r = 0.95$ ;  $p < 0.001$ ). El volumen celular de los adipocitos fue efectuado de acuerdo a métodos descritos previamente,<sup>16</sup> en el que se determina *in vitro* el desarrollo de células vasculares y del estroma omental para la medición del volumen y el número de las mismas, así como para determinar el desarrollo de la acumulación de tejido adiposo en la región omental en papiones desde el nacimiento hasta la edad adulta.<sup>17</sup> Los niveles de leptina, insulina y adiponectina en plasma fueron efectuados por radioinmunoensayo (Linco Research, Inc., St. Louis, MO). Las muestras fueron analizadas por duplicado, con una variación inter e intra ensayo  $< 10\%$ .

Todos los análisis genéticos cuantitativos fueron efectuados utilizando el método de la descomposición de la varianza basada en la probabilidad máxima (maximum likelihood) e implementados en el paquete de cómputo SOLAR (Sequencial Oligogenic Linkage Analysis Routines por sus siglas en Inglés) (Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, TX). Inicialmente se

calculó la heredabilidad de cada uno de los fenotipos estudiados. Este valor indica la proporción de la varianza que es atribuible a factores genéticos y establece si esta contribución es estadísticamente significativa.<sup>13,15</sup> En general, éste es el enfoque utilizado para dividir la varianza genotípica ( $\sigma^2_p$ ) en componentes que corresponden a los efectos aditivos genéticos ( $\sigma^2_G$ ) y no genéticos ( $\sigma^2_E$ ) (ej. medio ambiente). Como estos componentes son aditivos, de tal manera que ( $\sigma^2_p = \sigma^2_G + \sigma^2_E$ ), podemos estimar la heredabilidad, o la proporción de la varianza genotípica atribuida a los efectos genéticos aditivos como  $h^2 = (\sigma^2_G / \sigma^2_p)$ . Los valores de  $p$  para la estimación de la heredabilidad se obtienen a través de evaluaciones de la razón de probabilidad, donde la probabilidad de un modelo es estimada y comparada con la probabilidad del modelo en el que la heredabilidad se reduce a cero. El doble de la diferencia de la probabilidad expresada como logaritmo natural está distribuida asintóticamente como una mezcla ½:½ de una variable  $\chi^2$  con un grado de libertad y un punto de masa en cero.<sup>13</sup> Es importante recordar que para la realización de estos análisis es necesario contar con muestras de individuos relacionados, preferentemente en familias extensas. Estas características aumentan significativamente la potencia estadística. Otro grupo de análisis comparativos entre los animales de mayor y menor peso corporal se realizaron mediante la prueba  $t$  de Student para muestras independientes. Para este fin se seleccionaron los animales en los extremos de la distribución del peso corporal, y se analizaron separadamente machos y hembras. Las pruebas estadísticas fueron realizadas en el paquete SPSS V.9.

## RESULTADOS

Se observa que el peso corporal y otros fenotipos íntimamente relacionados a la obesidad como son los niveles de glucosa, insulina, leptina y adiponectina, presentan un grado substancial de variación en esta colonia estudiada (*Cuadro I*). Se pudo observar que en ambos sexos el incremento de peso corporal se correlaciona de manera directa y proporcional con un aumento en la cantidad de grasa corporal total y en las medidas de la circunferencia abdominal. De igual forma es posible observar que los valores de insulina varían en función del peso corporal. Estos datos indican que la ganancia de peso conforme aumentan su edad, se asocia típicamente a una ganancia de tejido adiposo corporal y que la acumulación de esta grasa corporal también presenta patrones de distribución central. En las *figuras 1 a 5* presentamos los resultados obtenidos en los papiones adultos de ambos sexos. El peso promedio de los papiones adultos del sexo masculino fue de 31.1 kg (SD = 5.5), y el de su contraparte femenina fue de 19.3 kg (SD = 4.3). De manera

**Cuadro I.** Estadísticas descriptivas para fenotipos relacionados con la obesidad en papiones adultos.

Rasgo	n	Media	Desviación estándar
Peso (kg)	391	22.87	6.70
Masa grasa (kg)	360	2.34	3.53
Masa libre de grasa (kg)	412	20.65	7.20
Pliegue subescapular (mm)	151	5.5	1.12
Pliegue supraillíaco (mm)	151	4.5	1.20
Circunferencia abdominal (cm)	151	46.9	9.49
Volumen celular del adipocito (nL)	410	5.14	4.27
Glucosa (mg/dL)	322		
Insulina ( $\mu$ U/mL)	680	50.42	53.72
Leptina (ng/dL)	470	4.04	3.53

interesante se pudo observar que un pequeño grupo de papiones masculinos (menos de 5 ejemplares de un total de 90) reportó más de 40 kg de peso, mientras que en el sexo femenino, menos de 15 ejemplares de un total de 200 resultaron con pesos superiores a los 25 kg (*Figura 1*). La distribución de la masa grasa corporal total se encuentra representada en las *figuras 2 y 3*. El análisis de la base de datos sobre la composición corporal por sexo reveló que, en general, cuando las hembras adultas alcanzan alrededor de 20 kg, y los del sexo masculino alcanzan en promedio 38 kg, el contenido de masa grasa corporal que presentan es alrededor del 20% del peso corporal.

Los valores de glucosa observados en este estudio son semejantes a aquellos referidos en muestras humanas. En la muestra analizada se encontraron 10 papiones con glucosa en ayuno  $> 125$  mg/dL, sin embargo no se ha caracterizado un punto de corte para el diagnóstico de diabetes en este modelo. Los valores de insulina en ayuno observados se asemejan a los observados en humanos, sin embargo la media de esta variable es un poco más elevada que la referida en estudios en humanos (*Figura 6*).

La leptina muestra un dimorfismo sexual semejante al reportado en humanos, con valores más elevados en las hembras. Las concentraciones circulantes de adiponectina también asemejan las observadas en seres humanos, sin embargo no se observa el dimorfismo que algunos estudios han referido, con valores más elevados en el sexo femenino (*Figura 3*).

Todos los fenotipos relacionados con la obesidad examinados en este estudio demostraron ser rasgos heredables (*Cuadro II*). La estimación de la heredabilidad varió del 20 al 60% dependiendo del fenotipo analizado. Estos resultados confirman el componente genético en la variabilidad de estos fenotipos. Es importante mencionar que

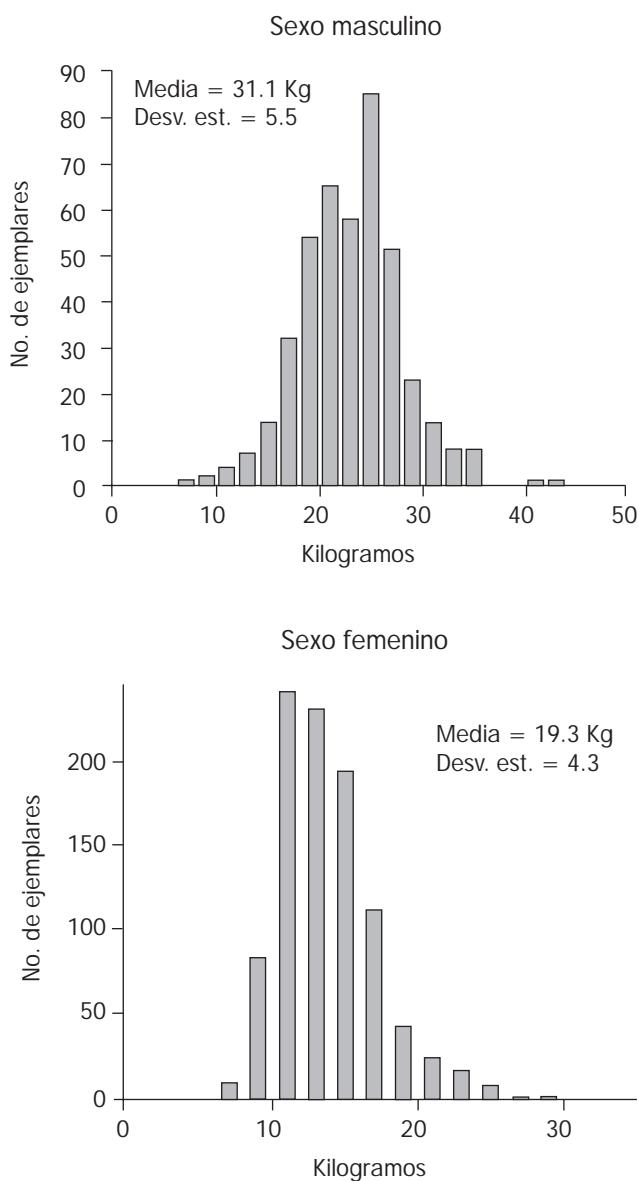


Figura 1. Distribución del peso corporal (kg) por sexo en el papión adulto.

el análisis de la heredabilidad no requiere la clasificación de los papiones en obesos y no obesos. De hecho no existe un criterio validado aún para clasificarlos en estos grupos. Todos los fenotipos se han estudiado como variables paramétricas continuas. De esta forma, el método de descomposición de la varianza descrito anteriormente permite estudiar la contribución genética a la variabilidad de cada una de las variables estudiadas, independientemente de la presencia de obesidad. El motivo de analizar los fenotipos bajo esta óptica es que los puntos de corte empleados para la definición de la obesidad y condiciones asociadas se han establecido a partir de criterios clínicos y epidemiológicos, utilizando variables continuas como el in-

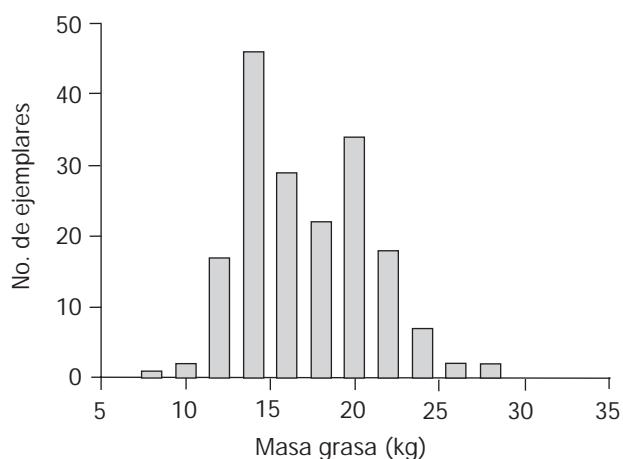


Figura 2. Distribución de la masa grasa (kg) en el papión adulto.

dice de masa corporal, o el porcentaje de grasa corporal, en las que existe un espectro de valores, y no la presencia o ausencia de una patología.<sup>13</sup>

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El papión es un modelo bien establecido para el estudio genético de varios procesos fisiológicos y enfermedades complejas.<sup>18</sup> Este modelo animal ofrece una larga vida en cautiverio de alrededor de 20 a 30 años y una biología que, en general, es muy similar a la de los humanos. Varias líneas de evidencia avalan un alto grado de similitudes genéticas entre el papión y el ser humano. En primer lugar, las proteínas circulantes y estructurales de ambos son tan parecidas, que rutinariamente se utilizan reactivos comerciales de química sanguínea para humanos, para

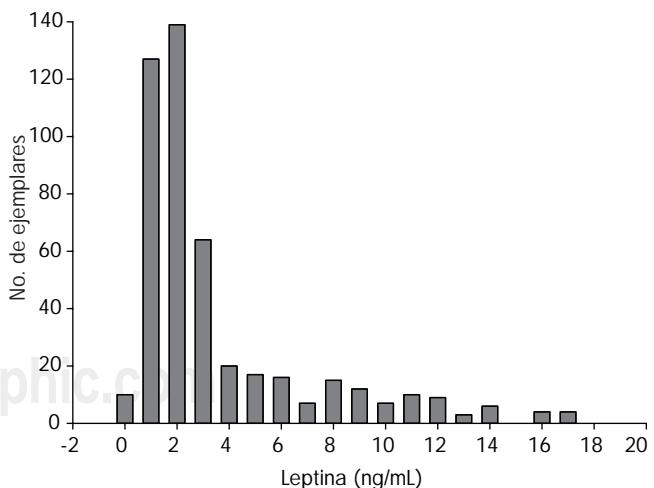


Figura 3. Distribución de los niveles séricos de leptina (ng/mL) en papiones adultos.

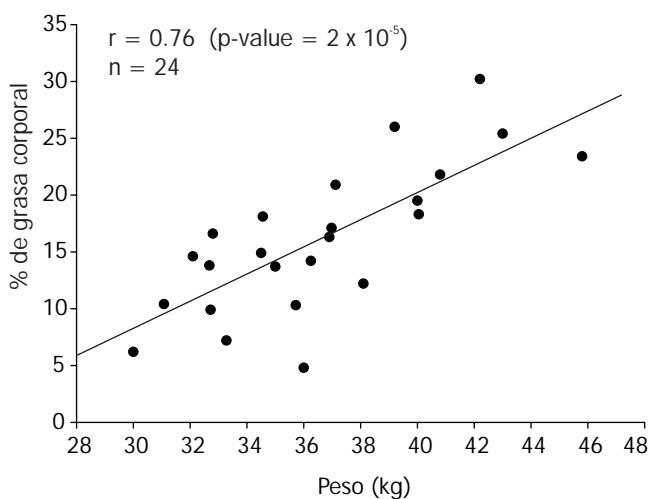


Figura 4. Correlación entre el porcentaje de grasa corporal y el peso en papiones adultos del sexo masculino.

efectar análisis y mediciones de proteínas y perfiles bioquímicos en el papión. También se ha podido documentar que en estas especies de primates, puede existir una acumulación excesiva de tejido adiposo corporal. Su estructura fisiológica y genética tan similar a la humana, y su susceptibilidad para contraer el mismo tipo y patrón de enfermedades crónicas complejas, ha permitido la exitosa utilización del papión como modelo animal para el estudio de una amplia variedad de enfermedades humanas crónicas, entre las que principalmente se incluyen la diabetes tipo 2, la enfermedad arterial coronaria y la obesidad.<sup>19-21</sup>

Estos resultados sugieren que desde el punto de vista antropométrico, al igual que en los humanos, estos primates aumentan de peso y en sus depósitos de gra-

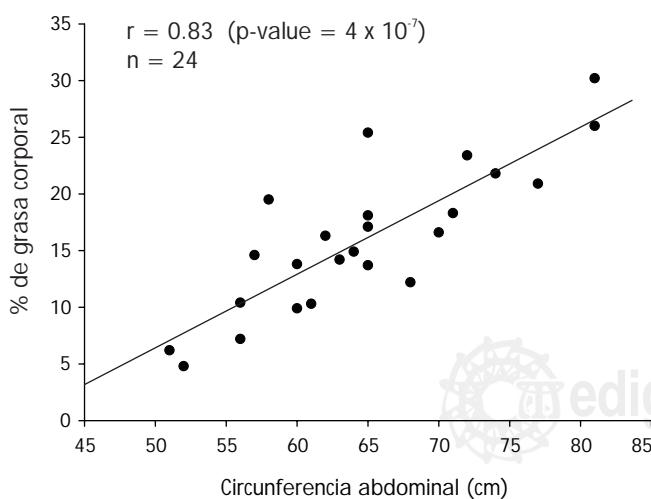


Figura 5. Correlación entre la circunferencia de la cintura y el porcentaje de grasa corporal en papiones adultos del sexo masculino.

sa corporal, conforme aumenta su edad. Aunque los papiones del sexo masculino lucen al examen físico y visual mucho más voluminosos que las hembras de la colonia, la presencia de una mayor acumulación de grasa corporal es más relevante en este último grupo, cuya variabilidad en el peso corporal es mayor, lo que permite asumir que la prevalencia de obesidad y de depósito de grasa corporal es mayor en el sexo femenino que en el masculino, como ocurre en la raza humana. Es importante mencionar que los papiones desarrollan condiciones que ocurren en el hombre secundarias al exceso de tejido adiposo corporal, siendo las más relevantes la aparición de hiperinsulinemia, diabetes tipo 2 y de enfermedad isquémica coronaria.<sup>22-25</sup> Es pertinente presentar un dato de suma importancia, que viene a reforzar la utilidad de estos papiones como un excelente modelo para estudiar la genética de la obesidad,<sup>18</sup> y que se relaciona con el hecho de observar que algunos de estos animales desarrollan sobrepeso y obesidad espontáneamente, a pesar de tener la misma dieta. Esta aseveración es avalada no solamente por los datos presentados en este estudio, sino también por observaciones efectuadas en papiones salvajes que viven en las proximidades de puntos de recolección de desperdicios de alimentos en el Parque Nacional Amboseli en Kenia, África.<sup>26</sup> La alimentación de los primates que integran el árbol genealógico de la colonia de papiones en la Fundación SFBR, es a base de una dieta baja en contenido graso. Además, estos papiones viven en grandes jaulas al aire libre y en grupos sociales, en contraposición a la común actitud de otros grupos que trabajan con primates, los cuales son mantenidos en cautiverio de manera individual, situación que comúnmente propicia el desarrollo de obesidad en estos animales. Ya que estos papiones viven en un medio ambiente cuidadosamente seleccionado e ingieren una dieta baja en grasas que de alguna manera debería protegerlos del desarrollo de obesidad, la presencia de variaciones en la expresión de fenotipos relacionados con un exceso de grasa corporal sugieren la existencia de fuertes influencias genéticas que podrían explicar la aparición de obesidad en nuestra colonia de papiones.

También se pudo observar que, en general, la estimación de la heredabilidad presenta rasgos muy similares a la reportada en la literatura de estudios en humanos. Algunos estudios en humanos han reportado heredabilidad significativa para fenotipos como índice de masa corporal, peso y pliegues cutáneos en humanos.<sup>13</sup> Es interesante que la heredabilidad del peso corporal en los papiones es significativamente mayor que la referida en humanos (79% vs 46%). Esta diferencia probablemente se explique por la homogeneidad de los factores ambientales, que no existe en los estudios en humanos.<sup>15</sup>

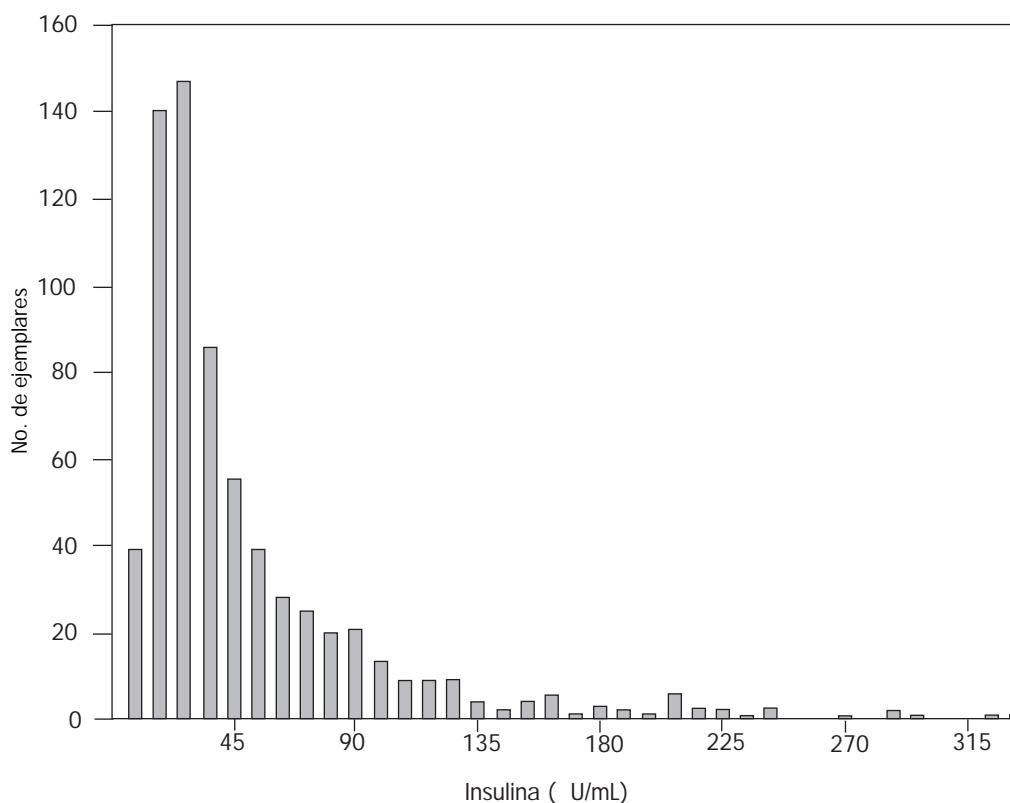


Figura 6. Distribución de los niveles séricos de insulina ( $\mu$ U/mL) en el papión adulto.

Finalmente, la comparación entre los animales de mayor y menor peso corporal permite evaluar el efecto de esta variable sobre el grupo de fenotipos estudiados. Numerosos estudios en humanos han confirmado la asociación entre mayor peso corporal, y valores elevados de insulina, péptido C y el índice HOMA para la estimación indirecta de la resistencia a la insulina. En el presente estudio se utilizó el peso corporal puesto que sólo una submuestra de los animales cuenta con el estudio de impedancia bioeléctrica y DEXA. Desde luego, será necesario en estudios futuros emplear indicadores de la composición corporal como criterios para establecer el efecto

**Cuadro II.** Heredabilidad de los fenotipos relacionados con la obesidad en el papión.

Rasgo	$H^2$	p-value
Peso (kg)	$0.62 \pm 0.11$	$< 1 \times 10^{-7}$
Masa grasa (kg)	$0.41 \pm 0.13$	0.00017
Masa libre de grasa (kg)	$0.32 \pm 0.12$	$6 \times 10^{-6}$
Volumen Celular del Adipocito (nL)	$0.37 \pm 0.12$	$7 \times 10^{-5}$
Glucosa (mg/dL)	$0.19 \pm 0.07$	0.02
Insulina ( $\mu$ U/mL)	$0.51 \pm 0.29$	0.02
Leptina (ng/dL)	$0.21 \pm 0.10$	0.01

de la adiposidad en los indicadores aquí presentados, así como en otros asociados al síndrome metabólico.

Existen en la literatura numerosos estudios que usan monos rhesus como modelos para el estudio de la obesidad y la diabetes.<sup>27</sup> Sin embargo, ninguno de estos estudios efectuados en esta clase de primates, ha enfocado aspectos genéticos debido al simple hecho de que ninguna de estas colonias de monos rhesus fue estructurada con base en un árbol genealógico, donde los parentescos entre los animales se conocen, y es posible estudiar el efecto genético de estas relaciones. Para finalizar, es pertinente enfatizar que las similitudes fisiológicas y genéticas entre el humano y el papión, la relativa facilidad para obtener datos bajo situaciones bien controladas, y la extensa base de datos que se ha recopilado del árbol genealógico de nuestra colonia, sitúan al papión como un valioso modelo primate no humano para el estudio de la obesidad y otras enfermedades comunes y complejas.

## RECONOCIMIENTO

Esta investigación fue patrocinada en parte por aportaciones de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en Ingles) en los Estados Unidos, codificados como grants HL28972 y P51 RR13968, y proporcionados al Southwest Primate Research Center.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-1522.
- Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troiano RP. Varying body mass index cut-off points to describe overweight prevalence among US adults. NHANES III (1988-1994). *Obes Res* 1997; 5: 542-548.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz D, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
- Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 110: 655-660.
- York DA. *Genetic models of animal obesity*. In: Bjorntorp P, Brodoff BN (ed): *Obesity*, p. 233-240. JB Lippincott Company.
- Murphy WJ, Eizirik E, Johnson WE, Zhang YP, Ryder OA, O'Brien SJ. Molecular phylogenetics and the origins of placental mammals. *Nature* 2001; 409(6820): 614-8.
- Page SL, Goodman M. Catarrhine phylogeny: noncoding DNA evidence for a diphyletic origin of the mangabeys and for a human-chimpanzee clade. *Mol Phylogenet Evol* 2001; 18(1): 14-25.
- Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulzinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 23; 314(4): 193-8.
- Rogers J, Mahaney MC, Witte SM, Nair S, Newman D, Wedel S, Rodriguez LA, Rice KS, Slifer SH, Pereygin A, Slifer M, Palladino-Negro P, Newman T, Chambers K, Joslyn G, Parry P, Morin PA. A genetic linkage map of the baboon (*Papio hamadryas*) genome based on human microsatellite polymorphisms. *Genomics* 2000; 67(3): 237-47.
- Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003; 11(3): 313-67.
- Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 2: S39-45.
- Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250(2): 105-20.
- Comuzzie AG, Williams JT, Martin LJ, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med* 2001; 79(1): 57-70.
- Rainwater DL, Kammerer CM, Mahaney MC, Rogers J, Cox LA, Schneider JL, VandeBerg JL. Localization of genes that control LDL size fractions in baboons. *Atherosclerosis* 2003; 168(1): 15-22.
- Comuzzie AG, Cole SA, Martin L, Carey KD, Mahaney MC, Blangero J, VandeBerg JL. The baboon as a nonhuman primate model for the study of the genetics of obesity. *Obes Res* 2003; 11(1): 75-80.
- Lewis DS, Bertrand HA, McMahan CA, McGill HC Jr, Carey KD, Masoro EJ. Preweaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest* 1986; 78(4): 899-905.
- Lewis DS, Soderstrom PG. *In vivo and in vitro* development of visceral adipose tissue in a nonhuman primate (*Papio* species). *Metabolism* 1993; 42(10): 1277-83.
- Rogers J, Hixson JE. Baboons as an animal model for genetic studies of common human disease. *Am J Hum Genet* 1997; 61(3): 489-93.
- Kammerer CM, Rainwater DL, Schneider JL, Cox LA, Mahaney MC, Rogers J, VandeBerg JL. Two loci affect angiotensin I-converting enzyme activity in baboons. *Hypertension* 2003; 41(3 Pt 2): 854-9. Epub 2002 Dec. 02.
- Kammerer CM, Rainwater DL, Cox LA, Schneider JL, Mahaney MC, Rogers J, VandeBerg JL. Locus controlling LDL cholesterol response to dietary cholesterol is on baboon homologue of human chromosome 6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(10): 1720-5.
- Rainwater DL, Kammerer CM, Cox LA, Rogers J, Carey KD, Dyke B, Mahaney MC, McGill HC Jr, VandeBerg JL. A major gene influences variation in large HDL particles and their response to diet in baboons. *Atherosclerosis* 2002; 163(2): 241-8.
- Howard CF Jr. Nonhuman primates as models for the study of human diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31(Suppl 1 Pt 2): 37-42.
- Stokes WS. Spontaneous diabetes mellitus in a baboon (*Papio cynocephalus anubis*). *Lab Anim Sci* 1986; 36(5): 529-33.
- Wissler RW, Vesselinovitch D. Atherosclerosis in nonhuman primates. *Adv Vet Sci Comp Med* 1977; 21: 351-420.
- Bond MG, Bullock BC, Bellinger DA, Hamm TE. Myocardial infarction in a large colony of nonhuman primates with coronary artery atherosclerosis. *Am J Pathol* 1980; 101(3): 675-92.
- Altmann J, Schoeller D, Altmann SA, Muruthi P, Sapolsky RM. Body size and fatness of free-living baboons reflect food availability and activity levels. *Am J Primat* 1993; 30: 149-61.
- Kemnitz JW, Goy RW, Flitsch TJ, Lohmiller JJ, Robinson JA. Obesity in male and female rhesus monkeys: fat distribution, glucoregulation, and serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(2): 287-93.