

Historia de la Medicina genómica en México*

History of genomic medicine in Mexico

Julio Granados
Lourdes Mena
Maricela García

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.

Existen muchas formas de escribir sobre Medicina genómica; algunas de ellas se plantean desde la perspectiva de la Biología molecular, otras desde el ámbito de las grandes instituciones que se formaron en México en los últimos años; por ejemplo el Instituto de Medicina Genómica en la Universidad Nacional Autónoma de México y el Instituto Nacional de Medicina Genómica (IMEGEN) de la Secretaría de Salud. Sin embargo, este documento se escribió desde la perspectiva de la Medicina interna y de la atención a la salud en los mexicanos pues pretende fomentar el interés de los médicos en implementar técnicas de diagnóstico y tratamiento modernos para, en la medida de lo posible, orientar el ejercicio de la Medicina hacia la prevención (Medicina anticipatoria) y a la Medicina individualizada. Conviene por lo tanto empezar con definiciones; por ejemplo, llamamos genética a la herencia biológica y la transmisión de caracteres morfológicos y fisiológicos de un individuo a sus descendientes, en tanto que llamamos genómica a la transcripción de los genes y su interacción con el medio ambiente. De la misma manera llamaremos alelo a la variante de un gen, en tanto que se llama haplotipo al conjunto de alelos que se heredan a través de las células haploides y genotipo al conjunto de dos haplotipos (uno materno y otro paterno). James Watson y Francis Crick, en 1953, mediante análisis de difracción de rayos X dedujeron la estructura tridimensional del ADN, a partir de entonces se comprendió la información genética desde la concepción molecular y concluyó recientemente con el “Proyecto del Genoma humano”. La comprensión integral de un fenómeno tan magnífico y complejo como la evolución y ontogenia solo puede comprenderse de manera cabal mediante la interacción de varias disciplinas que incluyen antropología, biología molecular, bioquímica, inmunogenética, matemáticas, estadística y bioinformática. De esta manera, al hablar del “genoma de los mexicanos” se quiere describir al conjunto de haplotipos en una

*Conferencia Magistral dictada por el Dr. Julio Granados el 7 de octubre del 2015 en Chautla, Puebla.

Este artículo debe citarse como
Granados J, Mena L, García M. Historia de la Medicina genómica en México. Rev Esp Med Quir 2015;20:340-342.

población determinada donde es factible identificar los tres tipos principales de ascendencia étnica; amerindia (indígena), europea y africana. El caso del genoma mexicano es particular pues deriva en primer lugar de un gran desarrollo pluricultural en Mesoamérica con distintos componentes: mexica (azteca), otomí proveniente del centro de la república (Querétaro, Guanajuato), los cuales se distinguen de otros troncos como el macromixteco (mixes, zapotecos, chinantecos, mazatecos en Oaxaca y del grupo macromaya: mayas de la península de Yucatán, lacandones en la selva, tzotziles de los Altos de Chiapas, tzeltales y tojolobales. Estas distintas etnias contribuyen substancialmente a la conformación del mosaico genético del mexicano y contribuyen a la heterogeneidad clínica de las distintas enfermedades de los mexicanos sintetizada en publicaciones recientes que motivaron múltiples comentarios en todo el mundo (Moreno Estrada y colaboradores, *Science* 2014). Lo mencionado hasta ahora da el marco conceptual para incorporar la Medicina genómica en la atención de la salud de los mexicanos; por ejemplo al analizar enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado; llama la atención la alta prevalencia de éstas en México, también se entiende porque ambas son altamente heterogéneas tanto desde el punto de vista clínico como genético (lupus renal, lupus cutáneo, lupus hematológico, lupus neuropsiquiátrico) y también sugiere que las causas de que la artritis reumatoide en mexicanos rara vez se acompañan de manifestaciones extraarticulares (vasculitis, nódulos reumatoideos, síndrome de Felty) por lo que el tratamiento de esta enfermedad no requiere en México dosis altas de inmunodepresores y responden de manera adecuada a drogas modificadoras de la enfermedad (metotrexato) y sólo excepcionalmente la artritis reumatoide requiere el uso de "biológicos". Este escenario difiere de lo encontrado en poblaciones europeas o asiáticas, por lo que los lineamientos de diagnóstico y tratamiento en pacientes de México deben generarse local-

mente. También cabe mencionar el papel de la inmunología en todas las ramas de la Medicina y en particular la inmunogenética, que se centra en la identificación de los genes que regulan la respuesta inmunológica y que en conjunto se conocen como complejo principal de histocompatibilidad. En consecuencia identifica las distintas variantes (alelos) asociados con la susceptibilidad a padecer distintas enfermedades; HLA-B27 asociado con espondilitis anquilosante, HLA-DR3 asociado con lupus eritematoso generalizado, miastenia grave, HLA-DR4 con artritis reumatoide, HLA-B5 con enfermedad de Behcet, HLA-Cw6 con psoriasis y HLA-DR15 con esclerosis múltiple, entre otras. Por su papel en el control de la respuesta inmunitaria los genes del complejo principal de histocompatibilidad clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) eliminan infecciones virales al activar linfocitos CD8 (citotóxicos); de esta manera los individuos que tienen la variante HLA-B57 o la HLA-B27, al ser infectados por el VIH eliminan espontáneamente la carga viral y mantienen cuentas de linfocitos CD4 suficientes para no requerir tratamiento, lo mismo ocurre si se infectan con el virus de hepatitis (A, B, o C), el virus de la influenza o el virus del papiloma; de hecho, los estudios de mapeo genómico completo (GWAS) muestran que el mejor determinante de la progresión de la infección viral es el locus del HLA-B. Por su parte, los genes clase II (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ) eliminan infecciones bacterianas al activar linfocitos CD4 (cooperadores); otras enfermedades autoinmunitarias también influídas por la etnicidad son: la esclerosis múltiple que ha aumentado recientemente en mexicanos, la psoriasis, la enfermedad celíaca, la enfermedad tiroidea autoinmunitaria y mención especial se requiere en el caso de la diabetes, donde la variante autoinmunológica (tipo I) es muy rara en México comparada con europeos de Finlandia o España, en tanto que la diabetes tipo II tiene una de las incidencias más altas del mundo, particularmente asociada con la obesidad y donde las complicaciones tardías de la diabetes (retinopatía y nefropatía) son conside-

rablemente prevalentes en mexicanos. A través de la Medicina genómica se han identificado variantes genéticas asociadas con la conversión de nutrientes en grasa almacenable (APOB y lipoproteína lipasa) y en consecuencia con la ingesta descontrolada (leptina y neuropéptido Y), otros relacionados con el aprovechamiento de energía y del papel del ejercicio muscular en el metabolismo de carbohidratos y lípidos (eficiencia energética, tales como el receptor de peroxisomas PPARGgama y el gen relacionado con el uso de ATP ABCA 1).

En conclusión, es predecible que el desarrollo biotecnológico está listo para aplicarse a la práctica clínica tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y el tratamiento, por lo que conviene establecer programas de educación continua en todas las ramas de la Medicina para incorporar adecuadamente el conocimiento emanado de lo que conocemos como Medicina genómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huertas-Vázquez A, Aguilar-Salinas C, Lusis AJ, Cantor RM, Canizales-Quinteros S, et al. (2005) Familial combined hyperlipidemia in Mexicans: Association with upstream transcription factor 1 and linkage on Chromosome16q24.1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 9:1985–1991.
2. Moreno-Estrada A, Gignoux CR2, Fernández-López JC3, ZakhariaF4, Sikora M4, Contreras AV3, Acuña-Alonso V5, Sandoval K4, EngC6, Romero-Hidalgo S3, Ortiz-Tello P4, Robles V4, Kenny EE4, Nuño-Aranal7, Barquera-Lozano R8, Macín-Pérez G8, Granados-Arriola J9, HuntsmanS6, Galanter JM10, Via M6,Ford JG11, Chapela R12, Rodriguez-CintronW13, Rodríguez-Santana JR14, Romieu I15, Sienra-Monge JJ16, del Rio Navarro B16, London SJ17, Ruiz-Linares A18, Garcia-Herrera R3, EstradaK3, Hidalgo-Miranda A3, Jimenez-Sanchez G3, Carnevale A3, SoberónX3, Canizales-Quinteros S19, Rangel-Villalobos H7,Silva-Zolezzi3, Burchard EG20, Bustamante CD1. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 2014 Jun 13;344(6189):1280-5. doi: 10.1126/science.1251688. Epub 2014 Jun 12.
3. Palacios R, Collado-Vides J. Development of genomic sciences in Mexico: a good start and a long way to go. *PLoS Comput Biol* 2007;3(9):1670-3.

AVISO PARA LOS AUTORES

La *Revista Especialidades Médico-Quirúrgicas* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/EM-Q/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.