

GRUPO DE INVESTIGACIÓN “GENÉTICA MOLECULAR”

Q

ue el proyecto *Estudio de la estructura genética de la población amerindia colombiana con marcadores clásicos y de DNA*, dirigido por el médico Andrés Ruiz Linares que sirvió de base para la creación del Grupo de Investigación “Genética Molecular” (Genmol) en julio de 1995. En 1998, al vincularse el Dr. Ruiz Linares a la Universidad de Londres como profesor, la coordinación del grupo quedó en manos del biólogo Gabriel Bedoya Berrío.

Durante estos siete años de trabajo el Grupo Genmol ha dedicado sus investigaciones a descifrar las claves de muchas enfermedades, entre ellas las psiquiátricas, a decodificar cromosomas en algunas *poblaciones amerindias colombianas*, a verificar la caracterización genética del *ganado criollo colombiano* y a seguir la huella de la evolución de poblaciones de nuestro país y el *poblamiento americano*. Mejor dicho, su fuerte es el análisis en genética evolutiva y ligamiento genético en enfermedades humanas.

TRAS LOS DATOS MOLECULARES DE LOS PAISAS

Los “paisas” es una población estudiada por este grupo. La razón obedece a que ella ha crecido relativamente aislada con respecto a otras regiones del país, desde el origen de su fundación. Esto la ha hecho ser considerada como una población genéticamente homogénea, ideal para el estudio de genes implicados en enfermedades de herencia compleja (producidas por varios genes y factores medioambientales) y propicia para la implementación de actividades como el diagnóstico molecular de enfer-

medades mendelianas (producidas por un solo gen mutante).

Empieza, entonces, a conocerse los resultados de sus trabajos sobre el estudio genético de enfermedades con patrones de herencia complejos como el trastorno afectivo bipolar (maniaco - depresión), la esquizofrenia, la hiperactividad, el déficit de atención, el Síndrome de Gilles de la Tourette (trastornos en el comportamiento consistentes en tics vocales y motores), la Diabetes mellitus, la citopatías mitocondriales, resistencia natural a VIH, la blefarofimosis y la susceptibilidad genética a enfermedades infecciosas como la Leishmaniosis.

Para lograr incursionar en los campos anteriores, fue necesario hacer convenios estratégicos con otros grupos e instituciones.

REPERCUSIÓN

Genmol es un grupo con un gran potencial de investigación, cuenta con infraestructura suficiente para investigación y con investigadores capacitados para desarrollar grandes proyectos, hecho que queda demostrado por los proyectos en curso y terminados aprobados: 2 por la Wellcome Trust de Londres, 7 por Colciencias, 3 por el Banco de la República y 25 por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia. Además sus investigadores llevan a cabo cursos específicos sobre análisis de ligamiento genético, genética de poblaciones, análisis de transmisión genética y genética molecular. Sin embargo, su principal debilidad es la falta de investigado-

res, con título de Doctor, de tiempo completo vinculados a la universidad de Antioquia.

El grupo Genmol se ha destacado por el trabajo investigativo que ha desarrollado en diferentes áreas sin salirse de la vocación primordial, es decir, del análisis en genética evolutiva y ligamiento genético en enfermedades humanas. Esto ha servido para que se desarrolle la investigación en genética tanto básica como aplicada a la salud humana e involucren en la investigación básica a otros departamentos de la universidad y del Hospital San Vicente de Paul que, antes de asociarse a Genmol, no estaban desarrollando investigación básica, como es el caso de los de psiquiatría, endocrinología y pediatría.

En el ámbito nacional, Genmol es reconocido por la calidad de sus trabajos los cuales se realizan en igualdad de condiciones tecnológicas y de análisis a los internacionales; tiene contactos con la Universidad de los Andes, Universidad Nacional de Colombia (sede Medellín), Corpoica, Universidad Surcolombiana, Universidad de Caldas, Universidad del Cauca. A nivel internacional, Genmol tiene contactos con la University College of London (UK), Louisiana State University (USA), University of California San Francisco (USA) (con el grupo del Dr Nelson Freimer), Stanford University (con el dr. Luca Cavalli Sforza y el Dr. Feldman) y la Universidad de Barcelona (España).

Pero el mayor impacto científico del grupo ha sido el dar a conocer a nivel nacional e internacional las propiedades de ciertas poblaciones colombianas, tanto humanas como animales para diversos estudios genéticos. Un ejemplo es la población denominada "paisa" que está conformada por

gente originaria de los departamentos de Antioquia, Risaralda, Quindío, Caldas, Norte del Valle y Norte del Tolima. Esta población es considerada con un ancestro común y originada por pocos fundadores hace relativamente poco tiempo, por lo cual los genes que originaron la mezcla fundadora, entre *amerindios* y *europeos* no han tenido tiempo suficiente para recombinarse totalmente unos con otros. Esta propiedad puede emplearse para detectar genes de enfermedades por un método llamado desequilibrio de ligamiento genético. En cuanto a poblaciones animales con propiedades particulares está el llamado ganado criollo colombiano, que fue introducido por los españoles durante la conquista y ha permanecido desde entonces sin mucha intervención humana; sin embargo, a pesar de esto no ha desaparecido, lo cual significa que por selección natural los pies de cría de estas poblaciones con que se cuenta actualmente deben presentar un alto grado de resistencia a agentes infecciosos; esto hace de estas razas un gran potencial como germoplasma bovino con genes de resistencia.

PUBLICACIONES

Uno de los mayores impactos que ha tenido el Grupo Genmol, ha sido el reconocimiento por parte de publicaciones internacionales en el campo de La Genética de Poblaciones Humanas, como herramienta para la detección de genes involucrados en enfermedades. Es así como los artículos: "Autosomal, mtDNA, and Y-Chromosome Diversity in Amerinds: Pre- and Post-Columbian Patterns of Gene Flow in South America" y "Strong Amerind/White Sex Bias and a Possible Sephardic Contribution among the Founders of a Population in Northwest Colombia", merecieron que la revista *American Journal of Human Genetics*, les dedicara el editorial en la edición de noviembre de 2000, bajo el título "Asymetries in the maternal and paternal genetics histories of Colombian populations" y en diciembre del 2000 *Nature Genetics* hace un comentario sobre el artículo de población antioqueña, titulado "Founding populations. Colombian blend?".

Sus publicaciones empiezan a darse en 1997 produciendo un total de 63 nacionales y 36 internacionales al 2001. Las primeras se basan en estudios sobre los aspectos

moleculares de la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad que lleva a la pérdida de la memoria y de autonomía sobre el propio cuerpo. El Dr. Andrés Ruiz Linares participó en el hallazgo de la mutación E280A, en el gen de la prenilina 1, realizado por el grupo del Dr. Francisco Lopera, en familias antioqueñas con enfermedad de Alzheimer. Le siguieron publicaciones en los siguientes temas.

1997 Epidemiología genética de epilepsia idiopática

1998 Esclerosis múltiple

1999 Caracterización clínica y molecular de la enfermedad de Batten

1999 Caracterización clínica y molecular de la enfermedad Corea de Huntington

2000 Diagnóstico molecular de enfermedades neurodegenerativas

2001 Aspectos moleculares de la Enfermedad del Mal de Parkinson

LOGROS

En 1997, el Grupo fue partícipe del Premio "Alejandro Angel Escobar" por el hallazgo de una mutación en prenilina 1 involucrada en la enfermedad de Alzheimer familiar.

En 1998 le es otorgado, junto al Grupo de Enfermedades Psiquiátricas, el Premio de la Federación Mundial de Asociaciones de Psiquiatría Biológica al mejor trabajo en fase preliminar: Caracterización Clínica y Molecular de la Enfermedad Trastorno Afectivo Bipolar. Sao Paulo. Brasil.

Entre los años 1998 y 1999, la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Antioquia, le otorga a tres estudiantes del programa de Biología Mención Especial por el trabajo de grado desarrollado dentro del Grupo. El mismo tipo de Mención la Universidad Nacional de Colombia se la otorga a dos estudiantes de Zootecnia por el mismo motivo.

En 1999, en el Concurso Nacional Otto de Greiff Mejores Trabajos de Grado, Versión III, dos participantes pertenecientes al Grupo ocupan el Segundo lugar en el área de la Salud y el Tercero en el área de Ciencias Naturales. El mismo año, otro de sus estudiantes gana el Primer Puesto en el "Premio a la Investigación Estudiantil de la Universidad de Antioquia" área de la Salud, con el trabajo *Estudio de la*

evolución de las poblaciones indígenas Colombianas a partir de RFLP's de DNA mitocondrial.

En el año 2000, se le otorga Mención de Honor a proyecto de investigación en el área de las Ciencias Agropecuarias, en el III Encuentro Nacional de Semilleros de Investigación en Popayán, al proyecto presentado por uno de sus estudiantes. Este mismo año, la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas le otorga al Grupo Genmol el Primer Puesto en el área de Genética y Biotecnología en el XXXV Congreso de esta Asociación; así mismo en el 2000, se obtuvo el segundo puesto en el "Premio a la Investigación Estudiantil de la Universidad de Antioquia, área de la Salud, *Identificación de haplotipos de restricción en la familia génica de las beta globina beta en cinco poblaciones amerindias colombianas.*

Colciencias escalafona al Grupo Genmol como Grupo A (Excelencia) en la convocatoria 2000

En septiembre de 2001, la Fundación Alejandro Angel Escobar, otorga una Mención de Honor por el Trabajo: "*Diversidad Genética de la Población Colombiana: una Nueva Perspectiva sobre nuestra Historia y sus Implicaciones para la Medicina en Colombia*". En octubre del mismo año la Universidad de Antioquia le concede el Primer puesto a la Investigación por el Trabajo: "*Strong Amerind/Caucasoid Gender Bias and Evidence of a Sephardic Contribution among the Founders of a Population in North West*" Colombia.

El coordinador del grupo Gabriel Bedoya Berrío se ha hecho merecedor a dos Reconocimientos por parte de la Universidad de Antioquia: Premio a la Excelencia Docente en mayo de 1999 y Francisco Antonio Zea" Versión Plata en octubre de 2001.

Desde su creación en 1995 en el Grupo Genmol se han graduado cinco estudiantes de posgrado y 16 estudiantes de pregrado (13 del programa de Biología de la Universidad de Antioquia y tres del programa de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. En este momento se encuentran desarrollando su trabajo de grado 7 estudiantes de Biología y uno de Zootecnia de la Universidad de Antioquia.

Actualmente el Grupo cuenta con 2 estudiantes de doctorado en el exterior, uno en el Imperial College de la Universidad de Londres, y otro en la Universidad de Louisiana en Estados Unidos; y 3 en los programas de posgrado en la Universidad de Antioquia; en Ciencias Básicas Biomédicas 2 y uno en el Instituto de Biología.

HACIA EL FUTURO

Las investigaciones del futuro, el Grupo las tienen bien definidas. Para ello ha identificado dos líneas: 1. *Genética de Enfermedades Humanas*, en la que se espera fortalecer el estudio de análisis de ligamiento Genético de enfermedades de herencia compleja, específicamente enfermedades psiquiátricas, epilepsia, parkinson, diabetes mellitus, citopatías mitocondriales, entre otras; y 2. *Genética Evolutiva*, esta línea es la base para el desarrollo de la primera pues para el descubrimiento de genes de enfermedades humanas es indispensable el conocimiento de las características genéticas de la población que se está estudiando que es el objetivo de esta línea.

Esto los ha llevado a pensar en un macroproyecto que les permita ampliar a la población colombiana los conocimientos adquiridos sobre población "paisa" para implementar en el futuro programas de epidemiología genética en nuestro país. Por otro lado, enmarcado en esta misma línea se espera ampliar y fortalecer otras investigaciones como son: genética de ganado criollo colombiano, variabilidad genética de poblaciones silvestres y origen histórico de la mutación delta32 en el gen ccr5 involucrado en resistencia/susceptibilidad a VIH, en población colombiana.

En lo referente a prestación de servicios, en corto plazo se podrá estar ofreciendo el diagnóstico molecular de algunas entidades específicas como son: citopatía mitocondrial MELAS por la mutación A3243G; Alzheimer por la mutación E280A en PS1; Parkinson por las mutaciones G736A, del 255A y 321-322insGT en el gen parkin; Huntington por evaluación del trinucleotido CAG en el gen HD; Blefarofimosis C394T, duplicación 909-938 en el gen FOXL2. (Las notaciones describen el tipo de muta-

ción que afecta el gen, por ejemplo A3243G, significa que hay un cambio de una adenina por una guanina en el nucleótido 3243 de DNA mitocondrial, otras son ins. Adición de guanina y timina en el gen involucrado en enfermedad de Parkinson etc).

El plan estratégico del Grupo Genmol esta enmarcado dentro de los lineamientos de la *Corporación Académica para el Estudio Patologías Tropicales*, a la cual pertenece el Grupo. En ellos se contemplan las estrategias para la prestación de servicios y el logro de financiación por entidades privadas con el fin de darle estabilidad económica al Grupo.

LAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA POBLACIÓN ANTIOQUEÑA APUNTA A QUE PUEDA SER CONSIDERADA COMO UN AISLADO GENÉTICO, PUESTO QUE A PESAR DE SER UNA POBLACIÓN MESTIZA, SE HA ORIGINADO A PARTIR DE POCOS FUNDADORES Y HA CRECIDO EN RELATIVO AISLAMIENTO CON RESPECTO A OTRAS REGIONES.

Integrantes

Director: Andrés Ruiz Linares; MD. MSc. PhD

Coordinador: Gabriel Bedoya Berrío; Biólogo, MSc
Docentes investigadores

Jose William Cornejo, MD. neurólogo

Luis Carlos Burgos, MD. MSc

Javier Muñoz, Biólogo, MSc

Jorge Ospina, MD. Psiquiatra

Federico Uribe, MD. Endocrinólogo

Natalia Regina Mesa, Bacterióloga, MSc

Gloria Machado, MSc; PhD

Investigadores de planta

Nicolás Pineda Trujillo. Biólogo Msc

María Victoria Parra Marín. Bióloga

Constanza Elena Duque Vélez. Bióloga

Iván Darío Soto Calderón. Biólogo

Mauricio Cuartas Arias. Biólogo

Ana Lucía Miranda Angulo. MD

María Cecilia Mondragón Arismendy. Bacterióloga especialista

Nelson Bermudez González. Zootecnista

Luis Guillermo Carvajal Carmona. Zootecnista

HALLAZGOS GENÉTICOS POR COLOMBIANOS

Por: J. Andrés Matus Saavedra

Entre mayo y junio del presente año, el Grupo de Genética Molecular de la Universidad de Antioquia (Genmol), en asocio con los grupos de endocrinología, diabetes y genética médica de la misma universidad, financiados por el Banco de la República, dieron a conocer a los medios de comunicación sus hallazgos en diabetes y blefarofimosis.

UN NUEVO LUGAR GENÉTICO PARA LA DT1

El biólogo Nicolás Pineda, parte de Genmol, explica que para el estudio de la diabetes, reunieron una numerosa familia antioqueña, donde varios de sus miembros se ven afectados por Diabetes Mellitus Tipo 1 (DT1).

La investigación les brindó las bases necesarias para establecer que una mutación en al menos uno de los genes localizados en una pequeña región del brazo corto del cromosoma 2 es la causa hereditaria de la enfermedad en la familia estudiada. Esto resulta novedoso, ya que generalmente la susceptibilidad genética para esta enfermedad ha sido asociada a una región del brazo corto en el cromosoma 6 denominada Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA).

Gabriel Bedoya, coordinador de Genmol, explica que por lo general la diabetes no es producida por un solo gen, sino que pueden ser varios los genes que confieren la susceptibilidad de la persona a la enfermedad. Afirma que cerca del 50% de la predisposición genética a la DT1 se ha encontrado en el cromosoma 6, en HLA.

El aporte de Genmol a la comunidad científica es la localización de un nuevo lugar genético, en el genoma humano, que contiene al menos un gen no identificado hasta el momento causante de DT1.

Usualmente se ha reportado que la DT1 no se transmite de padres a hijos, tan sólo se hereda la susceptibilidad para sufrir la enfermedad. En contraste, el grupo de investigadores encontró que en esta familia la enfermedad se está heredando aproximadamente en un 100%, puesto que

de 13 hermanos 8 fueron afectados, además de su padre y dos primos.

Existe tan sólo un previo reporte de una forma determinada genéticamente de DT1, la cual presenta un modelo de herencia llamado autosómico recesivo, es decir, cuando se requiere que tanto el cromosoma del padre como el de la madre tengan la mutación para sufrir la enfermedad. Este es el segundo hallazgo en que se hereda la DT1, pero a diferencia del reporte anterior el modelo de herencia en la familia antioqueña es autosómico dominante, donde basta la mutación de un sólo cromosoma de los padres para sufrir la enfermedad.

La evidencia para afirmar que existe un nuevo lugar genético involucrado en DT1, la encontraron cuando mediante un análisis de ligamiento genético observaron que en la familia investigada una parte específica del cromosoma 2 (haplotipo) se encontraba en los enfermos más no en los sanos; dicho haplotipo había sido transmitido por el padre afectado a sus ocho hijos afectados.

Esta investigación, al igual que la de la blefarofimosis fueron realizadas en Antioquia, ya que según estudios de Genmol, la población antioqueña es óptima para detectar genes involucrados en enfermedades con modelos de herencia compleja. Bedoya explica que sus características genéticas apuntan a que pueda ser considerada como un aislado genético, puesto que a pesar de ser una población mestiza se ha originado a partir de pocos fundadores y ha crecido en relativo aislamiento con respecto a otras regiones.

Tipos de Diabetes

Claudia Gamboa, nutricionista perteneciente a la Asociación Colombiana de Diabetes, explica que existen cuatro tipos de esta enfermedad.

- **Diabetes tipo 1 (DT1):** O denominada diabetes auto inmune, generalmente ataca a los jóvenes. La disfunción es causada porque el organismo produce unos anticuerpos contra las células Beta del páncreas, encargadas de producir la insulina necesaria para el proceso de los azúcares.

- **Diabetes tipo 2 (DT2):** Generalmente se presenta en la población adulta y se produce por una deficiencia en la secreción de insulina junto con una resistencia a la acción de la hormona. Se genera en personas obesas, con malos hábitos alimenticios y altos consumos de azúcar.

- **Diabetes Gestacional:** Se produce en la mujer durante el periodo de embarazo, se da por una posible intolerancia al azúcar o por tener el nivel de azúcar alto antes del embarazo. Generalmente se alivia luego de nacido el bebé. Sin embargo en algunos casos puede reaparecer.

- **Diabetes "Otros Tipos":** Se denominan así a los casos de diabetes causados por enfermedades del páncreas como pancreatitis, extirpación del órgano, por exceso de hormonas del crecimiento (macromegalia) o por hipertiroidismo entre otras.

Genmol encontró que una mutación en el gen FOXL2 produce la infertilidad en las antioqueñas afectadas de blefarofimosis tipo 1.

EL GEN FOXL2, LA BLEFAROFIMOSIS Y LA INFERTILIDAD FEMENINA

Nicolás Pineda, biólogo y parte de Genmol, cuenta que cuando el equipo se interesó por estudiar la blefarofimosis (BPES) quería encontrar el gen específico en el cual se encontraba la mutación que producía la enfermedad y que aunque sus avances fueron significativos ya en otra parte del mundo, en Europa, específicamente en un trabajo entre genetistas franceses ingleses e italianos, se les adelantaron y lograron descubrir el gen FOXL2, portador de la causa genética de BPES.

Sin embargo, aunque perdieron este reconocimiento, no todo estaba dicho acerca de este gen y aunque otros ya lo habían localizado y nombrado aun faltaba hallar la mutación que causaba la enfermedad en las familias antioqueñas. Especialmente la BPES 1, de la cual se sabía que es hereditaria y que en las mujeres produce falla ovárica prematura.

El estudio lo llevaron a cabo en tres familias, una con BPES tipo 1 y dos con BPES tipo 2. En la primera se observaba que las mujeres afectadas, a pesar de tener varios años de casadas, de haber intentado concebir hijos y de no usar métodos anticonceptivos, no lo habían logrado.

Genmol indagó e investigó a profundidad el cromosoma 3, lugar de ubicación del gen mencionado y logró encontrar una nueva mutación que causa la enfermedad en la familia con BPES tipo 1, mientras que en las familias con BPES tipo 2 se identificó una mutación en el FOXL2, previamente reportada.

Para esto, Pineda explica que utilizaron métodos moleculares, puesto que en estudios citogenéticos anteriores, de observación de cromosomas, no se detectaron las alteraciones que se sospechaban ya que la tecnología y la metodología aplicada no daba la resolución necesaria para observar las anomalías en el gen.

DIFERENCIAS ENTRE BPES 1 Y BPES 2

El oculista Javier López, de la Clínica Barraquer, explica que la blefarofimosis es una disfunción ocular hereditaria caracterizada por la disminución de la abertura palpebral, es decir que los bebés que la sufren, nacen con el espacio entre el borde inferior y el borde superior del párpado muy cerrado, lo que les limita el campo visual además de resultar incómodo estéticamente.

Gabriel Bedoya explica que ambos tipos de BPES son causadas por mutaciones en el gen FOXL2. Se diferencian en que en la tipo 1, aparte de los rasgos oculares, produce infertilidad en las mujeres y la mutación se caracteriza porque la proteína resulta más pequeña de lo normal. En la tipo 2 la proteína es igual o más grande, cuando es igual, la mutación se produce porque la secuencia de aminoácidos en el gen es diferente.

Bedoya agrega que la función de un gen es la de dirigir la síntesis de una proteína. Una mutación hace que la proteína sea diferente y cause disfunciones y enfermedades.

La proteína codificada por el gen FOXL2 está conformada por 376 aminoácidos de los cuales 100 son la clave para unirse a la cadena de Ácido Desoxirribonucleico (DNA). La mutación encontrada por Genmol y genética médica en la familia estudiada, produce la ausencia de los 100 aminoácidos claves para la función de FOXL2 y por ende, la proteína es más pequeña.

Pineda explica que las mutaciones genéticas se producen porque durante la replicación del material genético se producen errores que conllevan a cambios en la secuencia de nucleótidos, los cuales son los elementos fundamentales de la herencia. Artificialmente pueden ser causadas por sustancias químicas, exposición prolongada a rayos x o a la radiación solar. Aunque aclara que pueden existir otras causas.

EN LA BÚSQUEDA DE MÁS DESCUBRIMIENTOS

Nicolás Pineda dice que las observaciones que realizaron en cuanto a que las mutaciones en FOXL2 causan BPES e infertilidad femenina y otras mutaciones en el mismo gen causan BPES sin infertilidad, les permiten proponer la hipótesis de que pueden existir mutaciones en este gen que causen infertilidad femenina sin BPES.

Actualmente están en proceso de evaluar, junto con el grupo de genética médica, esta hipótesis en un grupo de mujeres antioqueñas con infertilidad de causa desconocida y sin BPES. □