

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 38, No. 3 - Bogotá, D.C., Colombia - Septiembre de 2018

Editorial

Polimorfismo genético en poblaciones colombianas y su importancia en salud pública

Las características genéticas relacionadas con la propensión a ciertas enfermedades en la población colombiana, son consecuencia de su proceso de poblamiento y adaptación al medio. Según la evidencia actual, la primera migración de los amerindios se produjo hace cerca de 12.000 años con la llegada al norte de Suramérica de un grupo muy reducido de pobladores que se originó en Asia, lo que produjo un efecto fundador, con la consecuente pérdida de diversidad genética y un aumento de la frecuencia poblacional de algunos alelos.

Simultáneamente con este fenómeno migratorio, se desarrolló el proceso adaptativo a las condiciones ecológicas del continente americano, tal y como se refleja en la acentuada restricción de los genes que codifican para la presentación del antígeno leucocitario humano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) en la reacción inmunitaria en los amerindios actuales (1). Además, como consecuencia de los múltiples agentes patógenos desconocidos que arribaron con los conquistadores europeos, se produjo una reducción drástica de las poblaciones amerindias cuyo efecto fue, probablemente, la selección de alelos HLA protectores.

En estudios recientes de la población colombiana residente en 11 departamentos, se ha registrado que el ancestro materno de herencia mitocondrial de origen amerindio, tiene una frecuencia de 74 a 97 %, lo cual revela su gran proporción de mestizaje (2). En contraste, al estudiar el origen masculino mediante el cromosoma Y, se encontró que el poblamiento estuvo a cargo, principalmente, del sexo masculino, puesto que en la actualidad se puede observar una frecuencia de hasta 94 % del cromosoma Y de origen europeo en algunas poblaciones colombianas (3-5). Asimismo, se observó una subpoblación con una variabilidad reducida, esencialmente de origen europeo, lo que se explica con la inmigración masculina de los europeos desde los tiempos de la Conquista.

En cuanto al ancestro africano, hay evidencia histórica, lingüística y genética de que los orígenes corresponden al centro occidental de África. La distribución de los grupos afrocolombianos se concentra en la costa Pacífica y la Atlántica, donde se observa un mestizaje importante en poblaciones históricamente 'afro', es decir, de origen africano reciente, como la de Palenque de San Basilio, donde los marcadores uniparentales del ancestro masculino evidencian un 57,7 % de origen africano y un 38,5 % de origen europeo. Algunos lugares de la costa Atlántica, como la población de Pinillos, tienen una mayor proporción de ancestro amerindio masculino (23,8 %) (3). Es menor la contribución de los ancestros judío y árabe como producto de las inmigraciones durante el siglo XX, principalmente.

Estas características particulares del poblamiento colombiano traen como consecuencia la propensión a enfermedades genéticas propias, como se puede evidenciar en varios estudios realizados en el país. Por ejemplo, existen mutaciones en varios genes que implican una mayor propensión genética al cáncer de mama, cuya consecuencia es que el riesgo de desarrollar cáncer en el curso de la vida de quienes portan dichas mutaciones puede ser de hasta un 80 %. En un estudio de nuestro grupo se logró demostrar que las mutaciones colombianas más frecuentes en el gen *BRCA1* fueron la A1708E (27 pacientes) y la 3450delCAAG (13 pacientes), seguidas de cuatro pacientes con la 1793delA, tres con la C5141T y dos con C39R (234T>C) y la V1145F. En cuanto al gen *BRCA2*, las mutaciones más frecuentes, además de la mutación fundadora 3034delACAA en ocho pacientes, fueron la C5972T (11 pacientes) y la 6328C>T (3 pacientes). Se observó que existe un gradiente de frecuencias, ya que mientras la mutación A1718E es la más frecuente en el norte de Colombia, en el sur del país lo es la 3450delCAAG (6). Uno de los efectos

positivos de las pruebas genéticas en la salud pública consiste en que, cuando se encuentra un paciente portador de una mutación deletérea, se puede examinar a los familiares y así ampliar la detección, pues el mecanismo de transmisión de la propensión es autosómico dominante, lo cual implica que es heredado por el 50 % de los hijos de un portador.

Queda claro que el patrón de mutaciones es diferente para cada población, por ello, la tamización poblacional en Colombia podría detectar personas con una probabilidad de desarrollar el cáncer de mama de hasta 80 %, e incorporarlas a programas de prevención. Si bien el costo de dicha tamización parecería elevado, la reducción final de los enormes costos de un tratamiento contra el cáncer lo compensaría.

Otro ejemplo es la farmacogenética, pues las variaciones genéticas se han relacionado con el riesgo de enfermedad, la eficacia y las dosis del tratamiento, y sus efectos colaterales. El uso de la genotipificación de polimorfismos genéticos previene la toxicidad y los efectos secundarios, como en el caso del tamoxifeno, el cual debería reemplazarse por otros medicamentos ante la detección del polimorfismo CYP2D6 rs3892097. En el caso de medicamentos como la warfarina o el clopidogrel, hay polimorfismos cuya presencia aconsejaría el ajuste de la dosis para evitar efectos indeseables, como la hemorragia o la trombosis, según el metabolismo específico de los pacientes. Otro ejemplo es el estudio de los genes del metabolismo de las estatinas, ya que la presencia de un polimorfismo particular en el gen *CYP2D6* aumenta el riesgo de inducir rabdomiólisis, por lo que debe cambiarse el medicamento en estos pacientes.

La utilidad de los estudios de genética molecular también se ha demostrado en el caso de la anemia falciforme. En Colombia, se estima que la cifra anual de nacidos con rasgo drepanocítico (heterocigotos) se acerca a los 20.000 niños, lo cual contrasta con la estimación de alrededor de 500 niños que nacen anualmente homocigotos para la hemoglobina S (7). El conocimiento de la distribución de los afectados y de los heterocigotos (portadores) mediante las pruebas moleculares, es crucial para proveer servicios preventivos, tratamientos e información para el público, así como para la distribución adecuada de los recursos en salud. En Colombia, hay enfermedades de probable origen amerindio, como el prurigo actínico, una fotodermatosis de gran prevalencia en comunidades como la de los indígenas chimila, pero que también se encuentra en población mestiza y se ha podido asociar con la presencia de un alelo de los genes de clase II del HLA, el DRB1 *04 (8).

En síntesis, gracias a las técnicas actuales de secuenciación se ha logrado estudiar el genoma de los pacientes, lo que permite diagnosticar oportunamente las enfermedades y conocer la propensión frente a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes, entre otras condiciones de gran prevalencia.

Uno de los problemas para interpretar estas pruebas moleculares, es el hallazgo de variantes de significado incierto. En este sentido, el conocimiento de las frecuencias genéticas en la población colombiana, permitirá la interpretación precisa de mutaciones causales.

El conjunto de tales pruebas permitiría la detección de la propensión a enfermedades, con lo cual se podrán orientar las políticas de salud pública para su prevención, diagnóstico y tratamiento. En la actualidad, los programas de tamización de enfermedades como el cáncer de mama, se hacen considerando la edad de las pacientes y, gracias a ellos, muy probablemente se han reducido los costos de su atención; no obstante, ello se intensificaría con la detección de las pacientes de alto riesgo mediante el examen genético, y reduciría los procedimientos para aquellas de bajo riesgo, mejorando así la relación entre los costos y los beneficios de la atención en salud en nuestra sociedad.

Ignacio Briceño-Balcázar

Genética Clínica, Departamento de Biociencias, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Referencias

1. **Briceño I, Gómez A, Bernal JE, Papiha SS.** HLA-DPB1 polymorphism in seven South American Indian tribes in Colombia. *Eur J Immunogenet.* 1996;23:235-40.
2. **Yunis JJ, Yunis EJ.** Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups in 1526 unrelated individuals from 11 Departments of Colombia. *Genet Mol Biol.* 2013;36:329-35. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572013000300005>

3. **Noguera MC, Schwegler A, Gómez V, Briceño I, Álvarez L, Uriceochea D, et al.** Colombia's racial crucible: Y chromosome evidence from six admixed communities in the Department of Bolivar. *Ann Hum Biol.* 2014;41:453-9. <https://doi.org/10.3109/03014460.2013.852244>
4. **Mesa NR, Mondragón MC, Soto ID, Parra MV, Duque C, Ortiz-Barrientos D, et al.** Autosomal, mtDNA, and Y-chromosome diversity in Amerinds: Pre- and post-Columbian patterns of gene flow in South America. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1277-86.
5. **Carvajal-Carmonn LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, et al.** Strong Amerind/white sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1287-95.
6. **Briceño-Balcázar I, Gómez-Gutiérrez A, Díaz-Dussán NA, Noguera-Santamaría MC, Díaz-Rincón D, Casas-Gómez MC.** Espectro de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* asociados a cáncer de mama en Colombia. *Colombia Médica.* 2017;48:58-63.
7. **Maestre A, Lantigua R, Green N.** Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. *Pediatric Blood & Cancer.* Fecha de consulta: 4 de noviembre de 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Gladys_Maestre/publication/273123730_Sickle_Cell_in_Sickle_Cell_Disease_in_Latin_America_and_the_United_States/links/59d6a2270f7e9b42a6aa0585/Sickle-Cell-in-Sickle-Cell-Disease-in-Latin-America-and-the-United-States.pdf.
8. **Suárez A, Valbuena MC, Rey M, de Porrás-Quintana L.** Association of HLA subtype DRB10407 in Colombian patients with actinic prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:55-8.