



La genética a pie de la clínica en la diabetes tipo 2

José Carlos Flórez, MD, PhD
30.1.2009



Agregación familiar de la diabetes tipo 2

Si tú tienes diabetes tipo 2, ¿qué riesgo tiene...

- La vecina? 5-10%
- Tu hermana? 30%
- Tu hermano gemelo? >80%

*La variación en la secuencia del DNA
influye el riesgo de enfermedad*

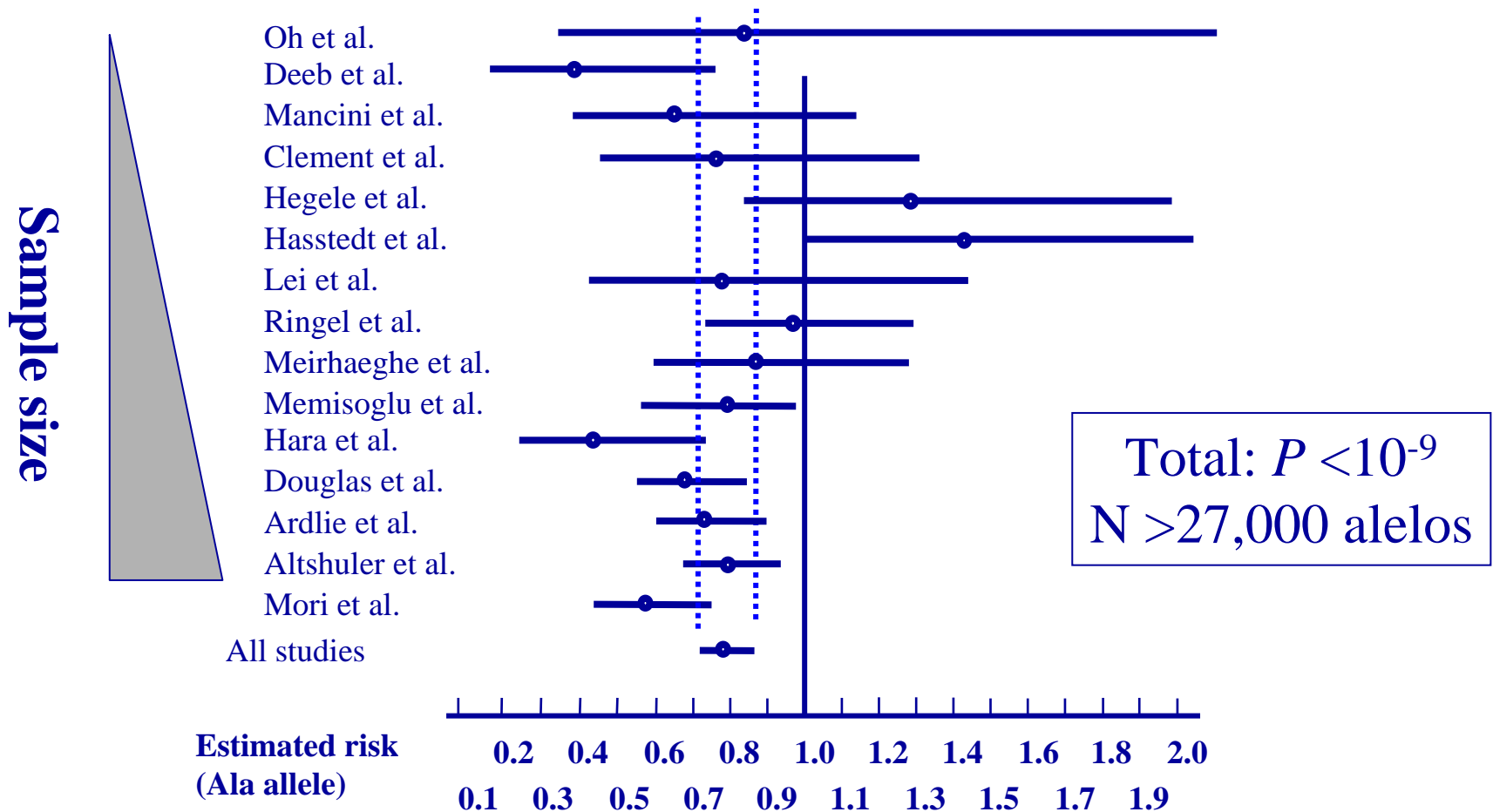
Observaciones que sugieren una aportación genética

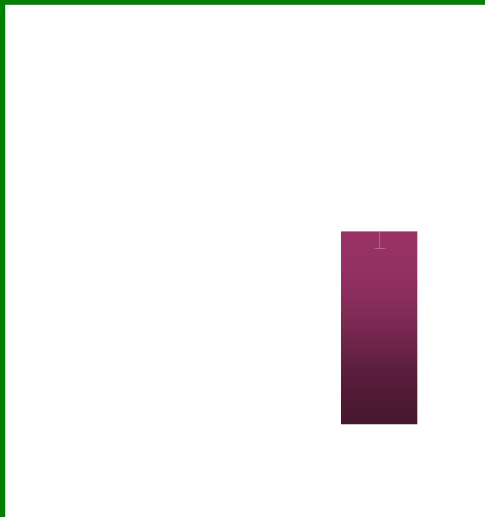
- Hay poblaciones que comparten un ambiente similar en las cuales la prevalencia de la diabetes difiere marcadamente (p. ej. Pimas)
- Los antecedentes familiares aumentan el riesgo
- La concordancia es mayor en gemelos monocigóticos que en mellizos dicigóticos
- Existen mutaciones que causan una forma monogénica de la diabetes

Estudios de asociación de genes candidato (1996-2006)

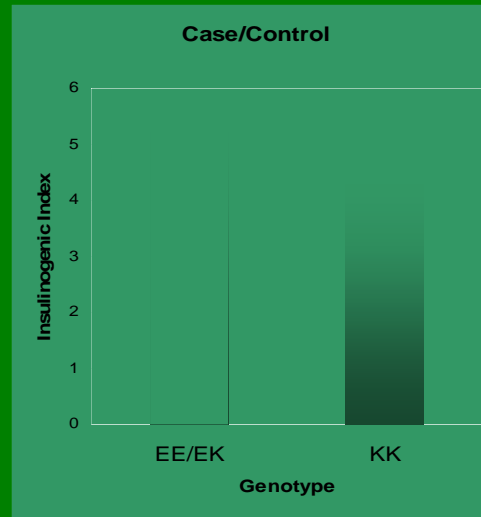


PPAR γ P12A y riesgo de diabetes tipo 2





$P < 0.01$



$P < 0.02$

* Gloyn *et al.*,
Diabetes 2003

Florez *et al.*,
Diabetes 2004

Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) confers risk of type 2 diabetes

Struan F A Grant¹, Gudmar Thorleifsson¹, Inga Reynisdottir¹, Rafn Benediktsson^{2,3}, Andrei Manolescu¹, Jesus Sainz¹, Agnar Helgason¹, Hreinn Stefansson¹, Valur Emilsson¹, Anna Helgadóttir¹, Unnur Styrkarsdóttir¹, Kristinn P Magnusson¹, G Bragi Walters¹, Ebba Palsdóttir¹, Thorbjorg Jonsdóttir¹, Thorunn Gudmundsdóttir¹, Arnaldur Gylfason¹, Jona Saemundsdóttir¹, Robert L Wilensky⁴, Muredach P Reilly⁴, Daniel J Rader⁴, Yu Bagger⁵, Claus Christiansen⁵, Vilmundur Gudnason², Gunnar Sigurdsson^{2,3}, Unnur Thorsteinsdóttir¹, Jeffrey R Gulcher¹, Augustine Kong¹ & Kari Stefansson¹

¹deCODE genetics, Sturlugata 8, 101 Reykjavik, Iceland. ²Icelandic Heart Association, 201 Kopavogur, Iceland. ³National University Hospital, 108 Reykjavik, Iceland. ⁴University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104 USA. ⁵Center for Clinical and Basic Research A/S, 2750 Ballerup, Denmark. Correspondence should be addressed to S.F.A.G. (struan.grant@decode.is) or K.S. (kstefans@decode.is).

Received 7 October 2005; accepted 13 December 2005; published online 15 January 2006; doi:10.1038/ng1732

NATURE GENETICS ADVANCE ONLINE PUBLICATION

1

Allele X of DG10S478^a

Iceland (1,185/931)	X	0.364	0.276	1.50 [1.31, 1.71]	2.1×10^{-9}
Denmark (228/539)	X	0.331	0.260	1.41 [1.11, 1.79]	0.0048
USA (361/530)	X	0.385	0.253	1.85 [1.51, 2.27]	3.3×10^{-9}
Combined	X	–	–	1.56 [1.41, 1.73]	4.7×10^{-18}

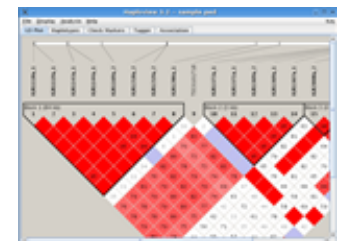
Shown is the allele frequency in affected individuals and controls and the corresponding association of DG10S478 to type 2 diabetes, together with the number (*n*) of subjects (individuals with type 2 diabetes/controls), the haplotype relative risk (RR) and *P* values.

Estudios de asociación genómica (*GWAS*) 2007-presente

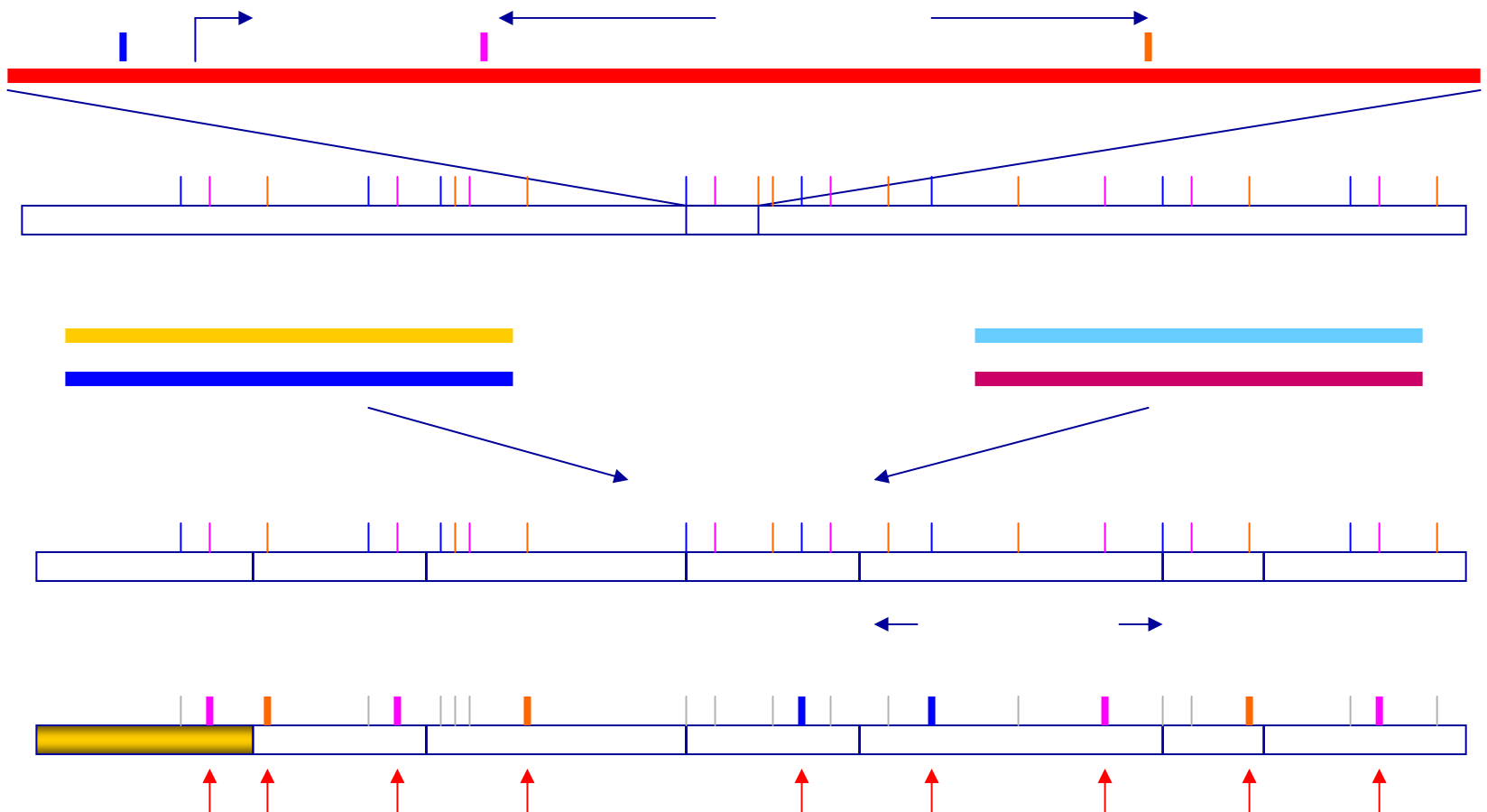


Efficiency and power in genetic association studies

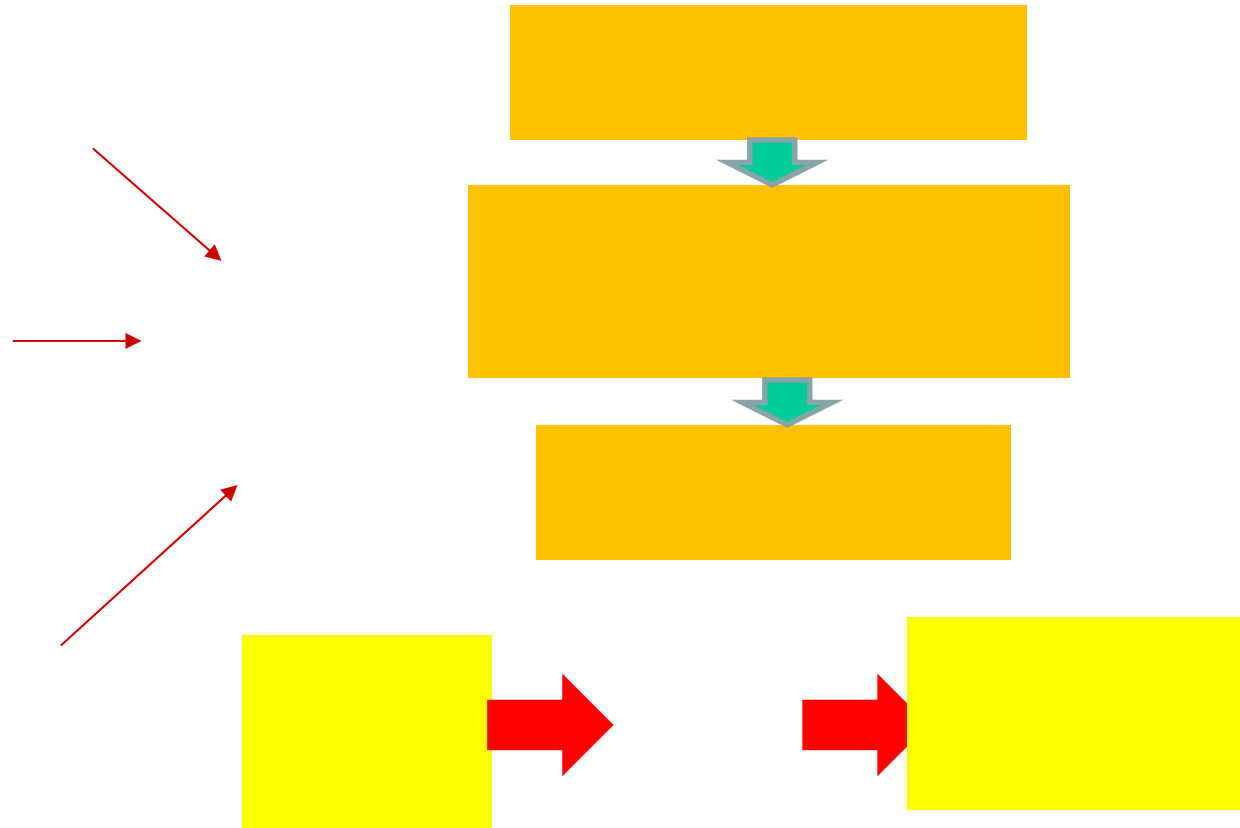
Paul I W de Bakker^{1-4,8}, Roman Yelensky^{1,2,5,8}, Itsik Pe'er^{1,4}, Stacey B Gabriel⁴, Mark J Daly^{1,4,6} & David Altshuler^{1-4,6,7}



El HapMap: Desequilibrio de ligamiento



Factores que posibilitaron los GWAS





Casos

Controles

SNP1



→ χ^2
P-value

SNP2



→ χ^2
P-value



SNPn



→ χ^2
P-value

De 10^6 ...

1 $P=10^{-6}$

10 $P=10^{-5}$

100 $P=10^{-4}$

etc

... al azar

El umbral es

$\sim 5 \times 10^{-8}$!

GWAS

A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes

Robert Sladek^{1,2,4}, Ghislain Rocheleau^{1*}, Johan Rung^{4*}, Christophe Bouatia-Nehesi⁴, Philippe Boutin⁵, Daniel Vincent⁴, Alexandre Belisle⁴, Sarah L. Ziegler⁴, Guillaume Charpentier⁸, Thomas J. Hudson^{4,9}, Alexandre C. F. Ribeiro¹⁰, Barry I. Posner^{2,12}, David J. Balding¹³, David Meyre⁵, Con

A variant in *CDKAL1* influences the risk of type 2 diabetes

Valgerdur Steinthorsdottir^{1,15}, Gudmar Thorleifsson^{1,1}, Thorbjorg Jonsdottir¹, G Bragi Walters¹, Unnur Styrka Shyamali Ghosh¹, Adam Baker¹, Steinunn Snorrardottir Yu Bagger⁶, Robert L Wilensky⁷, Muredach P Reilly⁷, A Vilmundur Gudnason³, Guanjie Chen⁸, Hanxia Huang Ronald C Y Ma⁴, Gitte Andersen⁵, Knut Borch-Johnsen Marten H Hofker^{11,12}, Cisca Wijmenga^{13,14}, Claus Christian Juliana C N Chan⁴, Oluf Pedersen^{5,9}, Gunnar Sigurdsson Augustine Kong¹ & Kari Stefansson¹

Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels

Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes for BioMedical Research*†

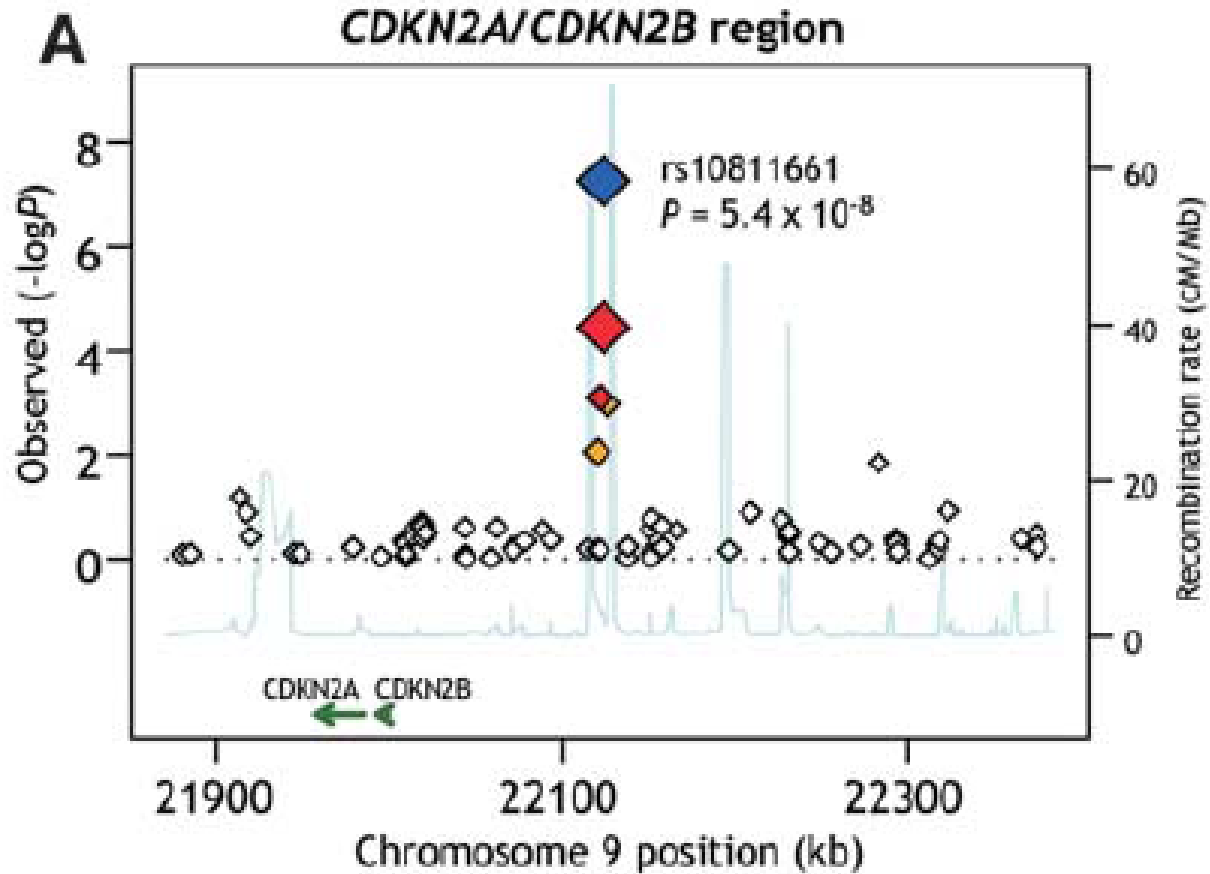
Replication of Genome-Wide Association Signals in UK Samples Reveals Risk Loci for Type 2 Diabetes

Eleftheria Zeggini,^{1,2*} Michael N. Weedon,^{3,4*} Cecilia M. Lindgren,^{1,2*} Timothy M. Frayling,^{3,4*} Katherine S. Elliott,² Hana Lango,^{3,4} Nicholas J. Timpson,^{2,5} John R. B. Perry,^{3,4} Nigel W. Rayner,^{1,2} Rachel M. Freathy,^{3,4} Jeffrey C. Barrett,² Beverley Shields,⁴ Andrew P. Morris,² Sian Ellard,^{4,6} Christopher J. Groves,¹ Lorna W. Harries,⁴ Jonathan L. Marchini,⁷ Katharine R. Owen,¹ Beatrice Knight,⁴ Lon R. Cardon,² Mark Walker,⁸ Graham A. Hitman,⁹ Andrew D. Morris,¹⁰ Alex S. F. Doney,¹⁰ The Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC),† Mark I. McCarthy,^{1,2,†§} Andrew T. Hattersley^{3,4,‡}

A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants

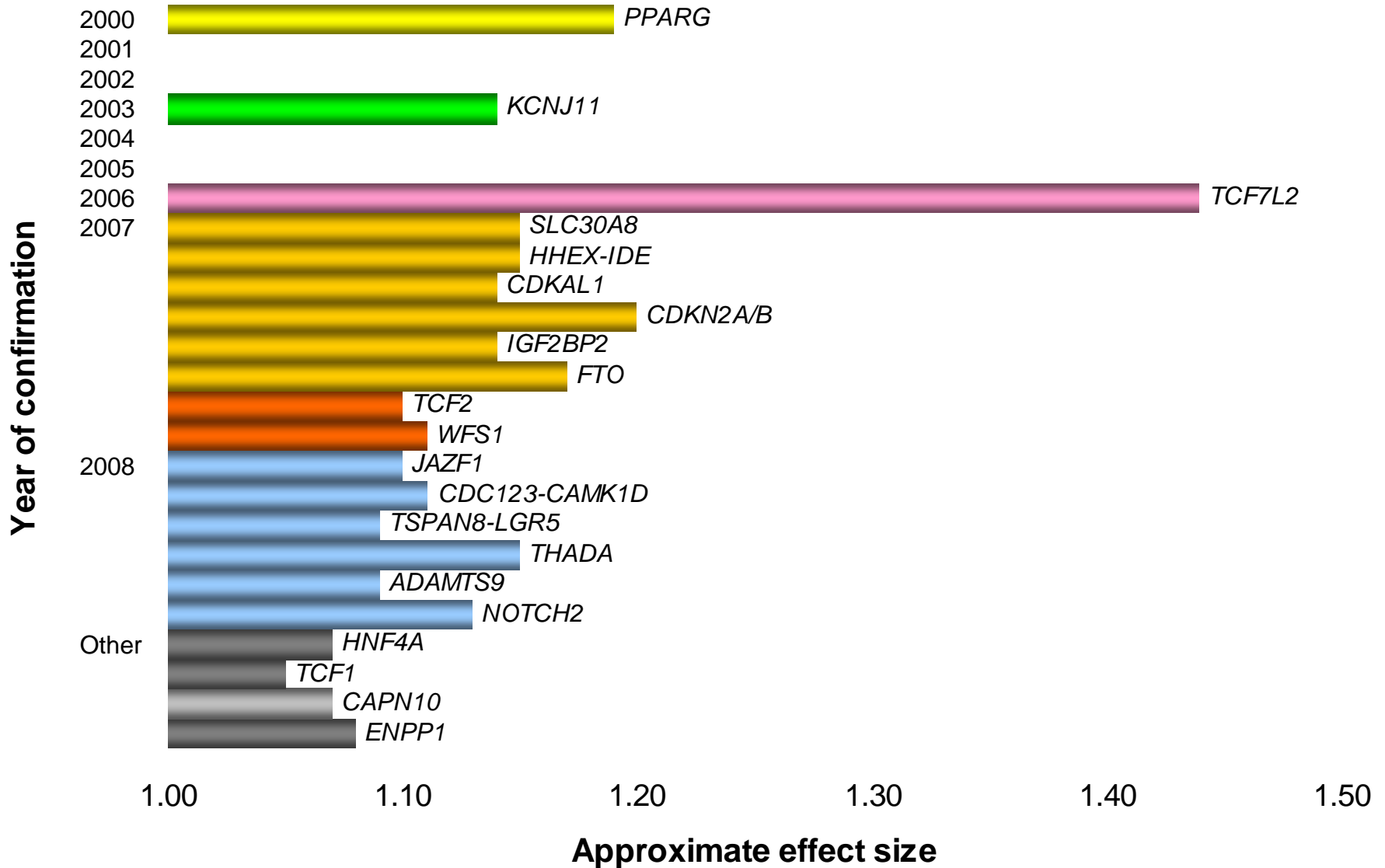
Laura J. Scott,¹ Karen L. Mohlke,² Lori L. Bonnycastle,³ Cristen J. Willer,¹ Yun Li,¹ William L. Duren,¹ Michael R. Erdos,³ Heather M. Stringham,¹ Peter S. Chines,³ Anne U. Jackson,¹ Ludmila Prokunina-Olsson,³ Chia-Jen Ding,¹ Amy J. Swift,³ Narisu Narisu,³ Tianle Hu,¹ Randall Pruim,⁴ Rui Xiao,¹ Xiao-Yi Li,¹ Karen N. Conneely,¹ Nancy L. Riebow,³ Andrew G. Sprau,³ Maurine Tong,³ Peggy P. White,¹ Kurt N. Hetrick,⁵ Michael W. Barnhart,⁵ Craig W. Bark,⁵ Janet L. Goldstein,⁵ Lee Watkins,⁵ Fang Xiang,¹ Jouko Saramies,⁶ Thomas A. Buchanan,⁷ Richard M. Watanabe,^{8,9} Timo T. Valle,¹⁰ Leena Kinnunen,^{10,11} Gonçalo R. Abecasis,¹ Elizabeth W. Pugh,⁵ Kimberly F. Doheny,⁵ Richard N. Bergman,⁹ Jaakko Tuomilehto,^{10,11,12} Francis S. Collins,^{3*} Michael Boehnke^{1*}

Resultados positivos



Gene region	Function	Odds ratio	P value	Notes
<i>JAZF1</i>	Transcriptional repressor	1.10	5.0×10^{-14}	Associated with prostate CA
<i>CDC123-CAMK1D</i>	Cell cycle/protein kinase	1.11	1.2×10^{-10}	Intergenic region
<i>TSPAN8-LGR5</i>	Cell surface glycoprotein	1.09	1.1×10^{-9}	GI cancers
<i>THADA</i>	Thyroid adenoma	1.15	1.1×10^{-9}	Associates with PPAR γ ; missense SNP
<i>ADAMTS9</i>	Secreted metalloprotease	1.09	1.2×10^{-8}	Expressed in muscle and pancreas
<i>NOTCH2</i>	Transmembrane receptor	1.13	4.1×10^{-8}	Pancreatic organogenesis

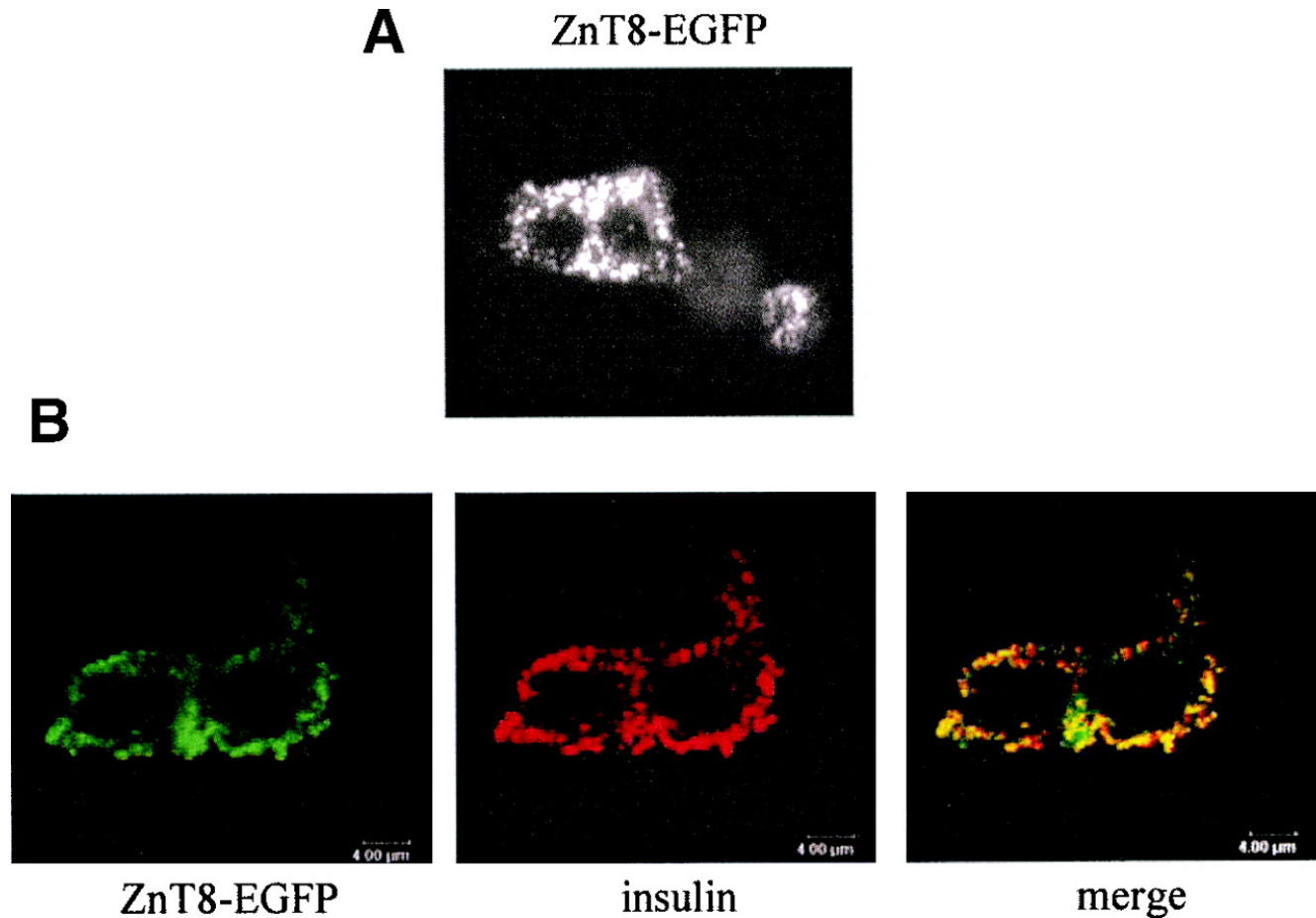
Genetic Loci Associated with Type 2 Diabetes



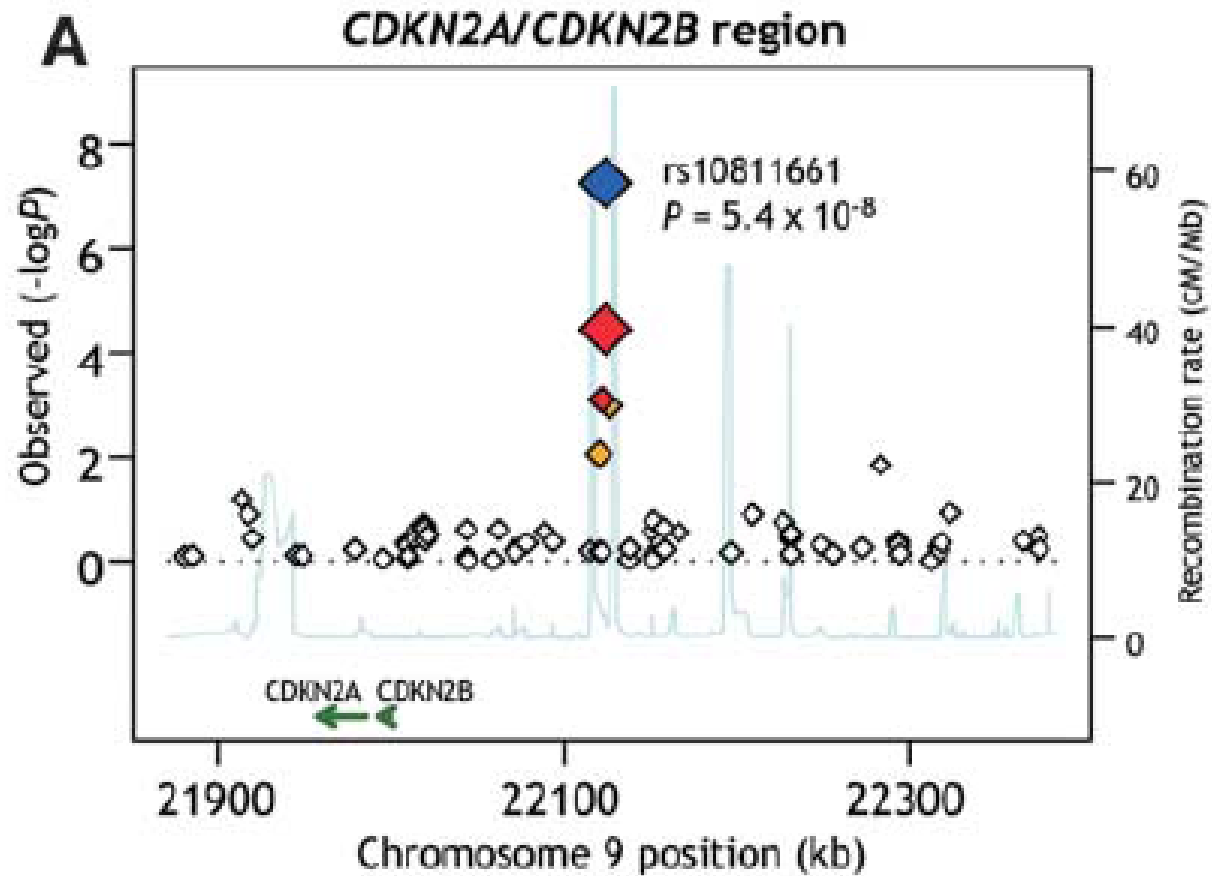
Mitos y realidad



1. “No hemos aprendido nada nuevo”



Biología insospechada



Diabetes y cáncer

nature
genetics

Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in *TCF2* protects against type 2 diabetes

Julius Gudmundsson^{1,30}, Patrick Sulem^{1,30}, Valgerdur Steinthorsdottir¹, Jon T Bergthorsson¹,

Diabetologia

DOI 10.1007/s00125-008-1114-9

COMMENTARY

A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer

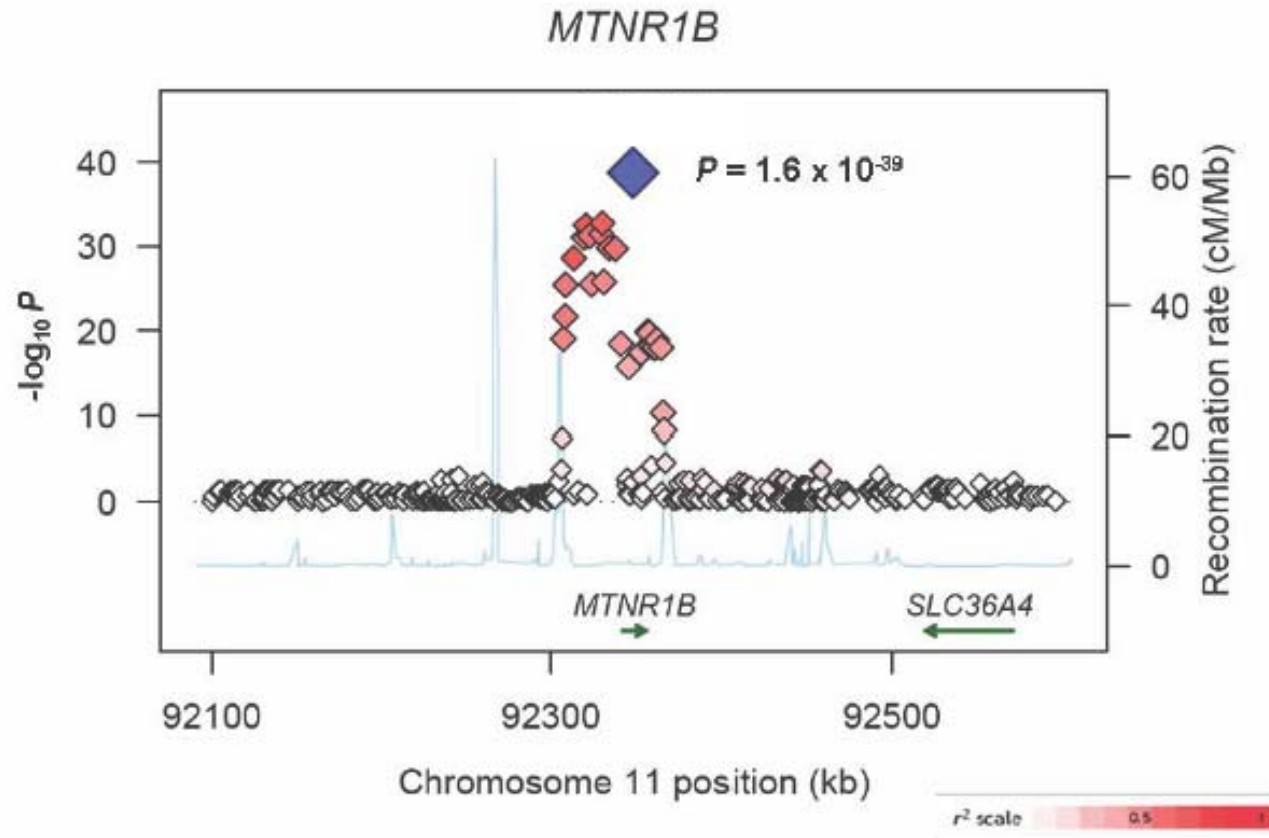
T. M. Frayling • H. Colhoun • J. C. Florez

ENGAGE

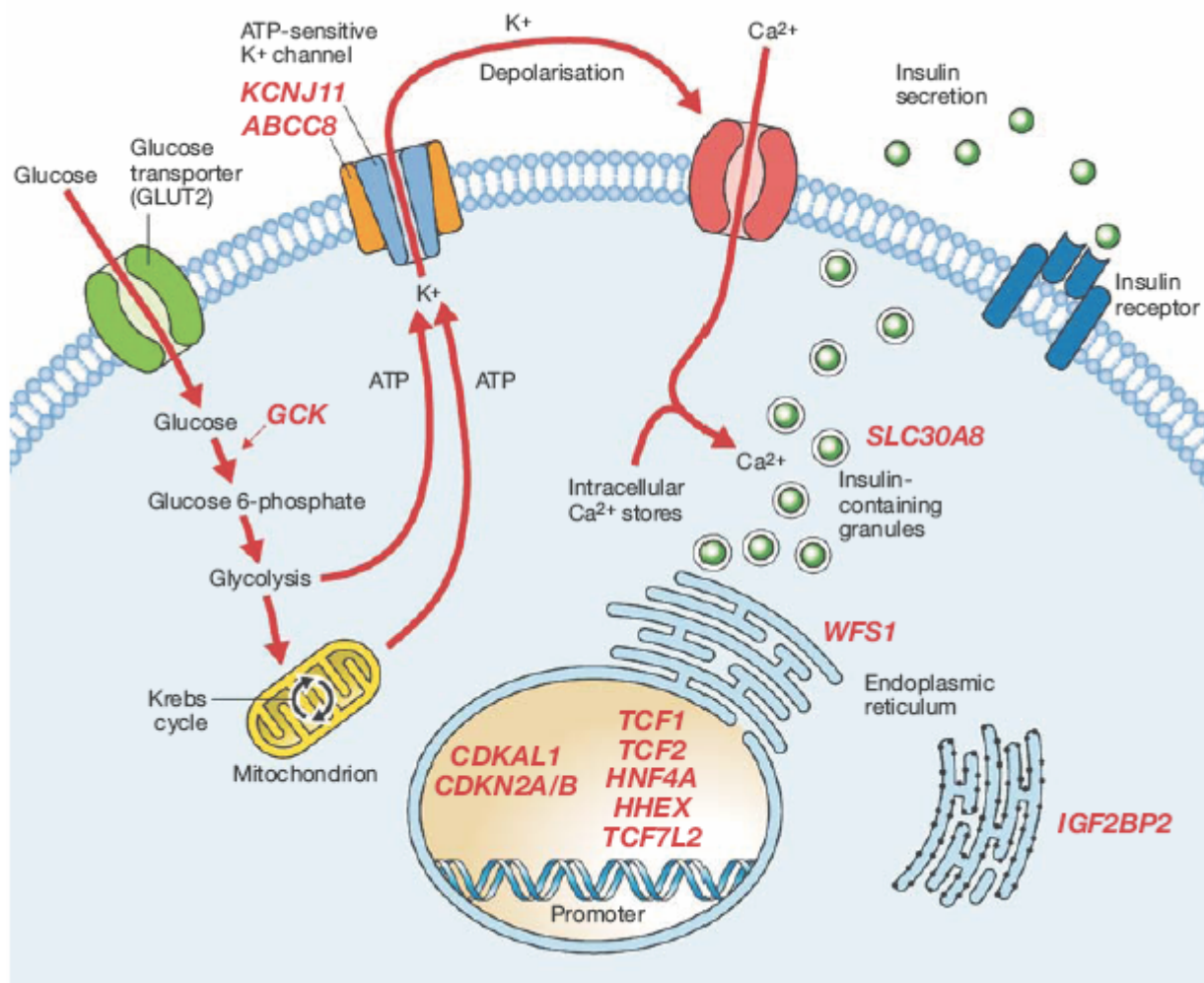
Population-based Cohorts

1. deCODE (n=6,240)
2. NFBC66 (n=4,245)
3. Rotterdam study (n=2,058)
4. NTR/NESDA (n=3,166)

GWAS en fenotipos cuantitativos: Glucosa



Genes de la diabetes tipo 2: Células β



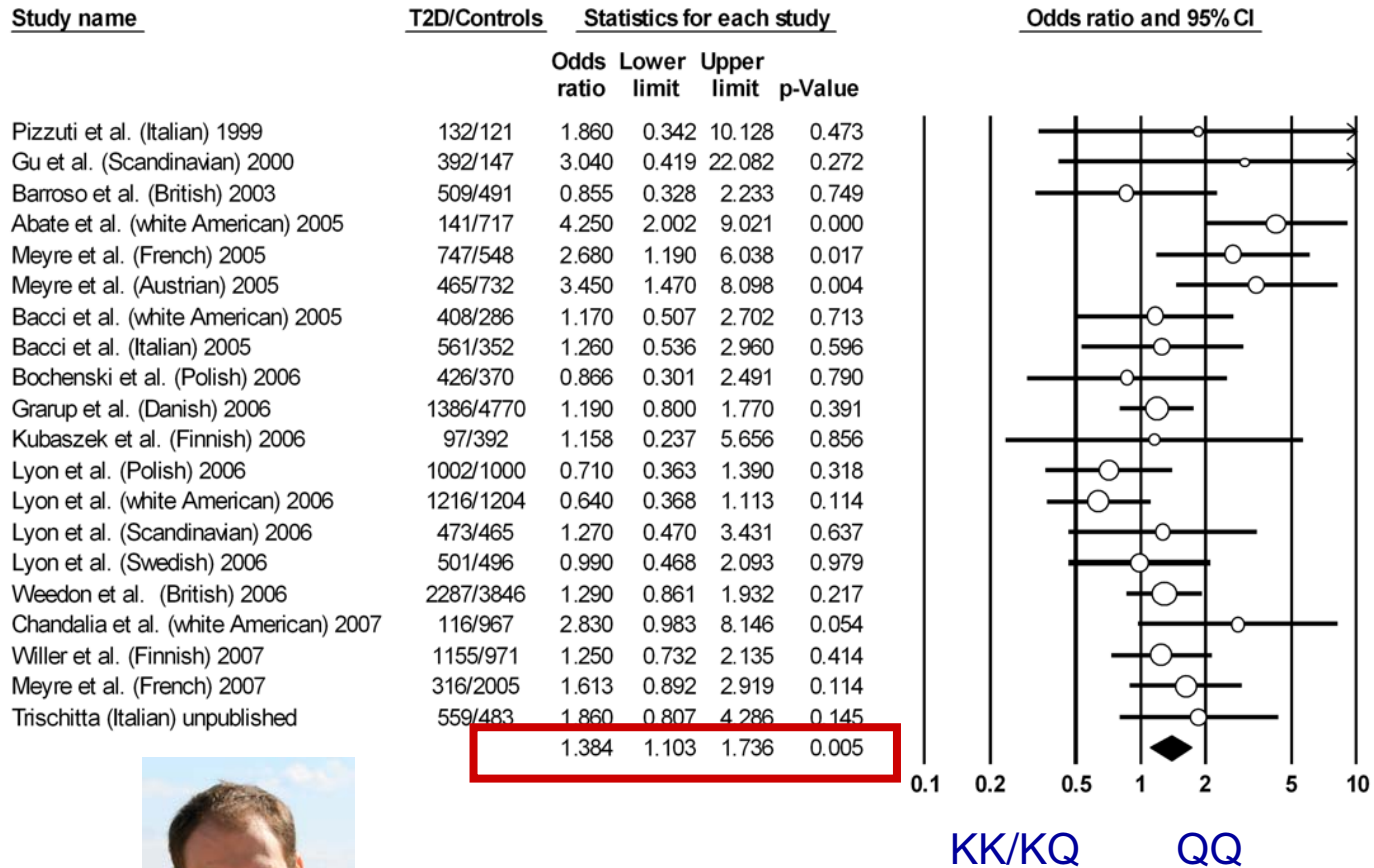
1. Expresión tisular
2. Localización subcelular
3. Función molecular
4. Fisiología *in vivo*

J.C. Florez
Diabetologia
2008;51:1100-1110

2. “Toda la contribución genética a la diabetes tipo 2 ocurre a través de la célula β ”

1. Diseño de los estudios – se seleccionaron casos delgados
2. La heritabilidad de la insulinoresistencia es menor
3. Puede haber menos variantes que causen insulinoresistencia
4. Los polimorfismos que causan insulinoresistencia pueden ser menos frecuentes en la población
5. Los polimorfismos que causan insulinoresistencia pueden tener efectos de menor envergadura
6. Los criterios de selección pueden imponer límites en las medidas de insulinoresistencia que restringen la variación
7. Las medidas de sensibilidad a la insulina utilizadas en estudios de poblaciones pueden tener una correlación imperfecta con la insulinoresistencia a nivel tisular o molecular

ENPP1 K121Q meta-análisis



Jarred McAteer *et al.*, *Diabetes* 2008; 57:1125-1130

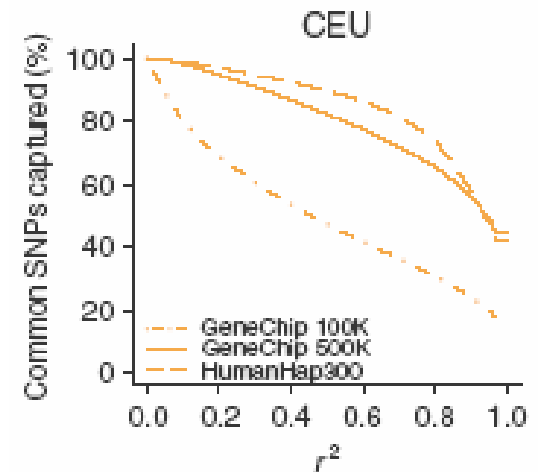
Insulina

HOMA-IR



3. “La mayor parte de la aportación genética a la diabetes tipo 2 ya ha sido descubierta”

- No se entiende el “riesgo atribuible a la población”
- Se estima en un 5-10%
- No se ha realizado mapeo fino
- No se han identificado las variantes causativas
- No se han examinado:
 - Otras poblaciones
 - Número de variantes estructurales
 - Variantes de menor frecuencia
 - 20% de las variantes comunes no se capturan con los arrays disponibles



Pe'er et al.
Nat Genet 2006;
38:663-667

Septiembre 2008

Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus

Kazuki Yasuda¹, Kazuaki Miyake², Yukio Horikawa³, Kazuo Hara⁴, Haruhiko Osawa⁵, Hiroto Furuta⁶, Yushi Hirota², Hiroyuki Mori², Anna Jonsson⁷, Yoshifumi Sato⁸, Kazuya Yamagata^{8,27}, Yoshinori Hinokio⁹, He-Yao Wang^{1,27}, Toshihito Tanahashi¹⁰, Naoto Nakamura¹¹, Yoshitomo Oka⁹, Naoko Iwasaki¹², Yasuhiko Iwamoto¹², Yuichiro Yamada^{13,27}, Yutaka Seino^{13,27}, Hiroshi Maegawa¹⁴, Atsunori Kashiwagi¹⁴, Jun Takeda³, Eiichi Maeda¹⁵, Hyoung Doo Shin¹⁶, Young Min Cho¹⁷, Kyong Soo Park¹⁷, Hong Kyu Lee¹⁷, Maggie C Y Ng¹⁸, Ronald C W Ma¹⁸, Wing-Yee So¹⁸, Juliana C N Chan¹⁸, Valeriya Lyssenko⁷, Tiinamaija Tuomi^{19,20}, Peter Nilsson²¹, Leif Groop^{7,19}, Naoyuki Kamatani²², Akihiro Sekine^{23,27}, Yusuke Nakamura²³, Ken Yamamoto²⁴, Teruhiko Yoshida²⁵, Katsushi Tokunaga²⁶, Mitsuo Itakura¹⁰, Hideichi Makino⁵, Kishio Nanjo⁶, Takashi Kadowaki⁴ & Masato Kasuga²

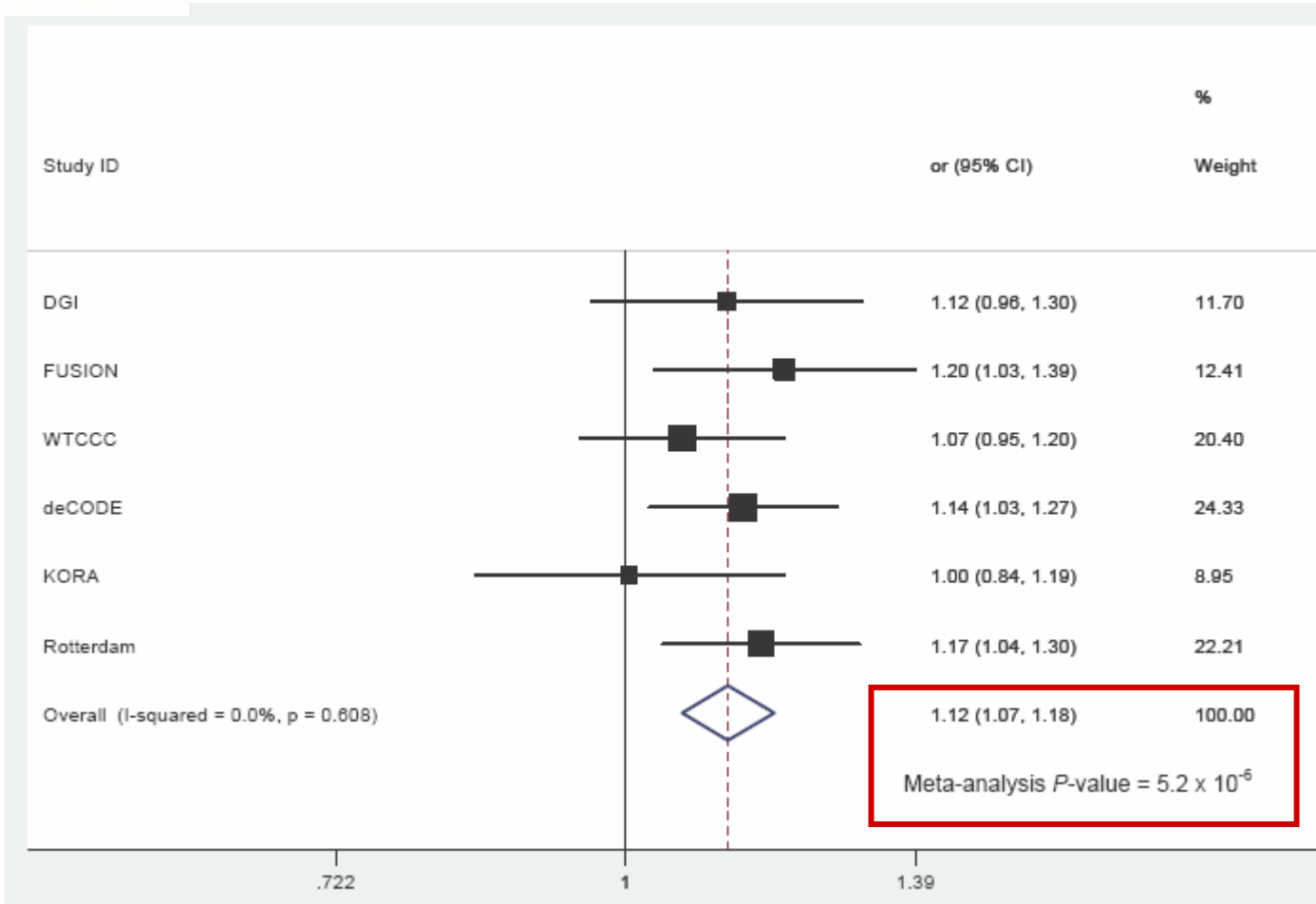
SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations

Hiroyuki Unoki¹, Atsushi Takahashi², Takahisa Kawaguchi³, Kazuo Hara⁴, Momoko Horikoshi⁴, Gitte Andersen⁵, Daniel P K Ng⁶, Johan Holmkvist⁵, Knut Borch-Johnsen^{5,7,8}, Torben Jørgensen⁷, Anneli Sandbæk⁹, Torsten Lauritzen⁹, Torben Hansen⁵, Siti Nurbaya⁶, Tatsuhiko Tsunoda³, Michiaki Kubo¹⁰, Tetsuya Babazono¹¹, Hiroshi Hirose¹², Matsuhiko Hayashi¹³, Yasuhiko Iwamoto¹¹, Atsunori Kashiwagi¹⁴, Kohei Kaku¹⁵, Ryuzo Kawamori¹⁶, E Shyong Tai¹⁷, Oluf Pedersen^{5,7}, Naoyuki Kamatani², Takashi Kadowaki⁴, Ryuichi Kikkawa¹⁴, Yusuke Nakamura¹⁸ & Shiro Maeda¹



1.1
1.15
1.2
1.4

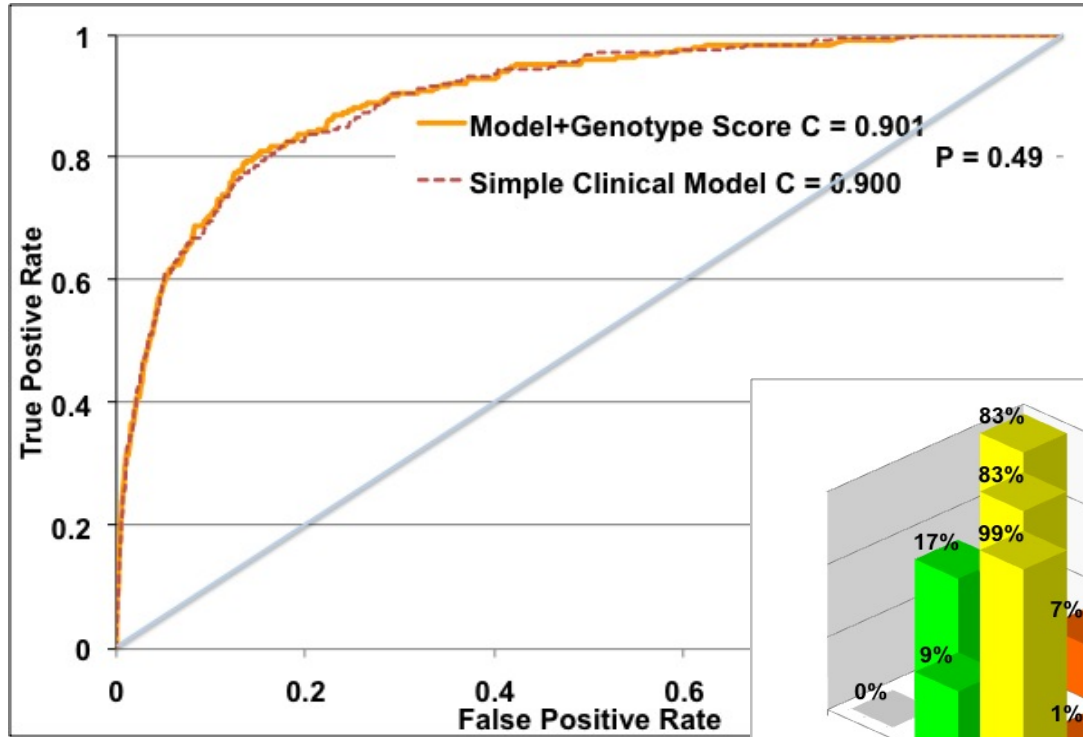
Asociación de *MTNR1B* con la diabetes tipo 2



5. “Los efectos genéticos son tan insignificantes que no van a tener relevancia terapéutica”

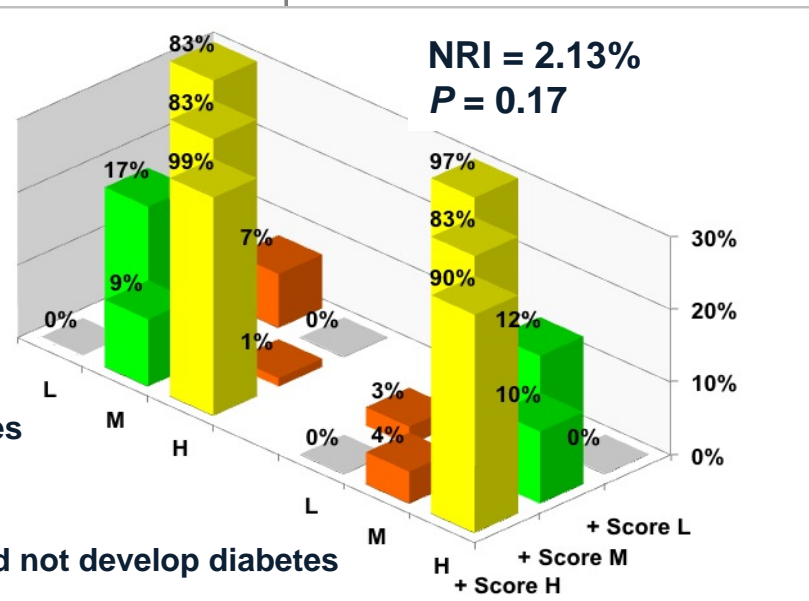
- *PPARG* es la diana para las tiazolidíndionas
 - P12A OR ~1.20
- *KCNJ11* es la diana para las sulfonilureas
 - E23K OR ~1.15
- *HMGCR* es la diana para las estatinas
 - rs12654264 coeficiente- β 0.1 (% of SD) para LDL

6. “Las variantes que se han descubierto nos ayudarán en la predicción clínica”

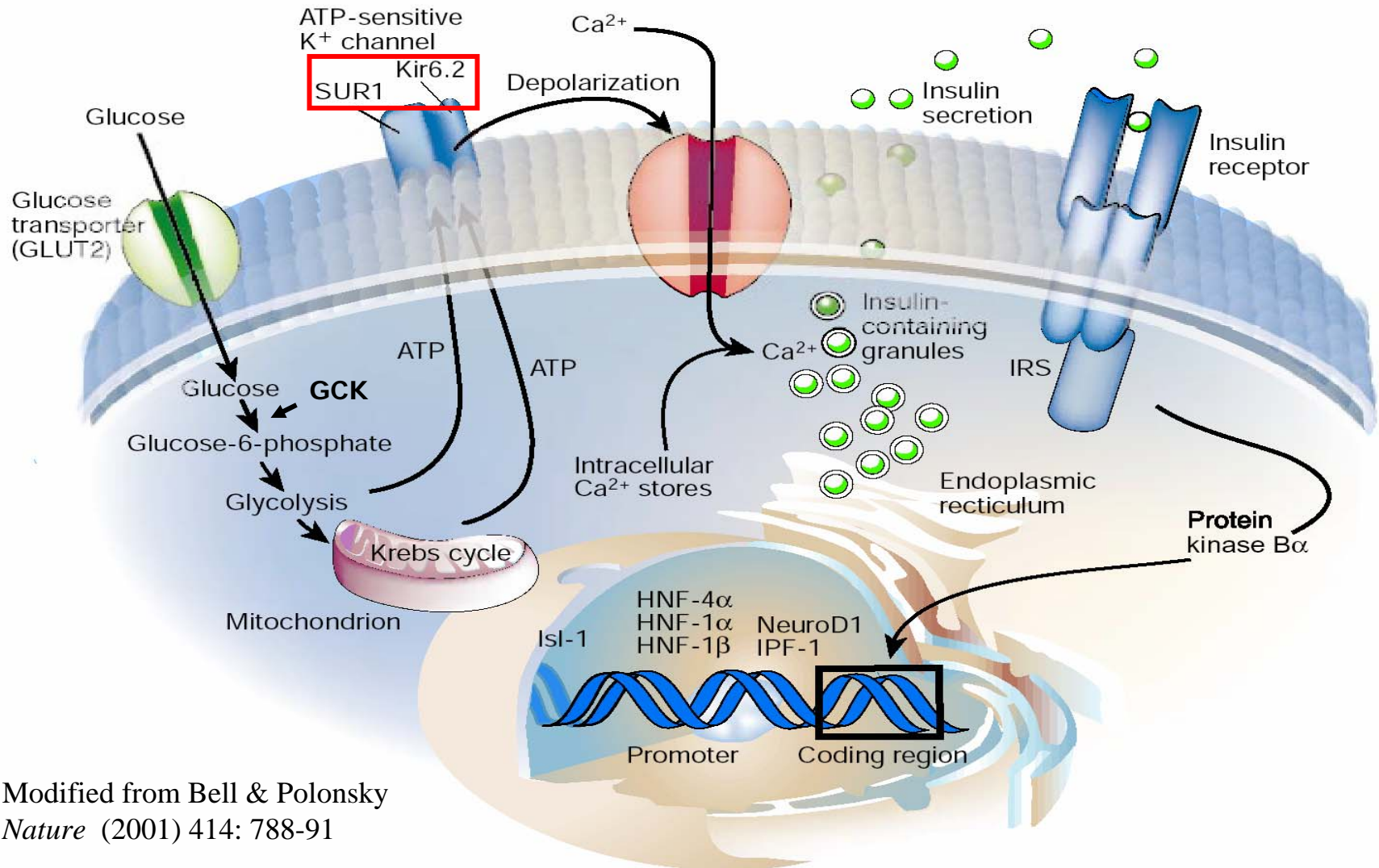


People who developed diabetes

People who did not develop diabetes



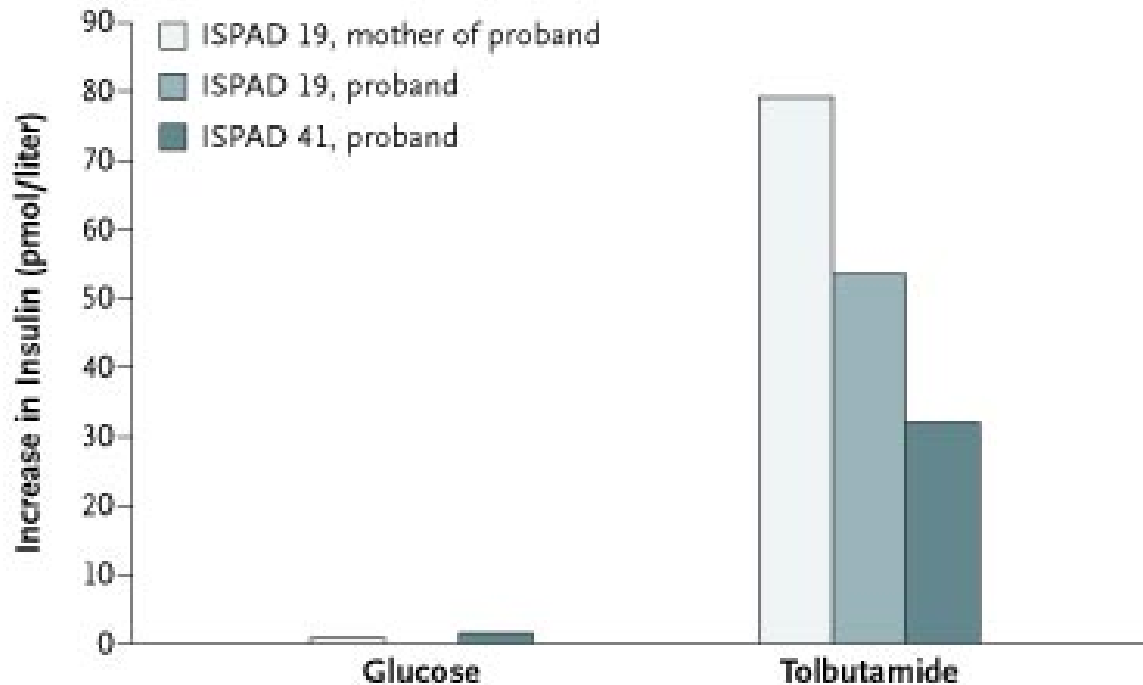
7. Farmacogenética en la diabetes neonatal



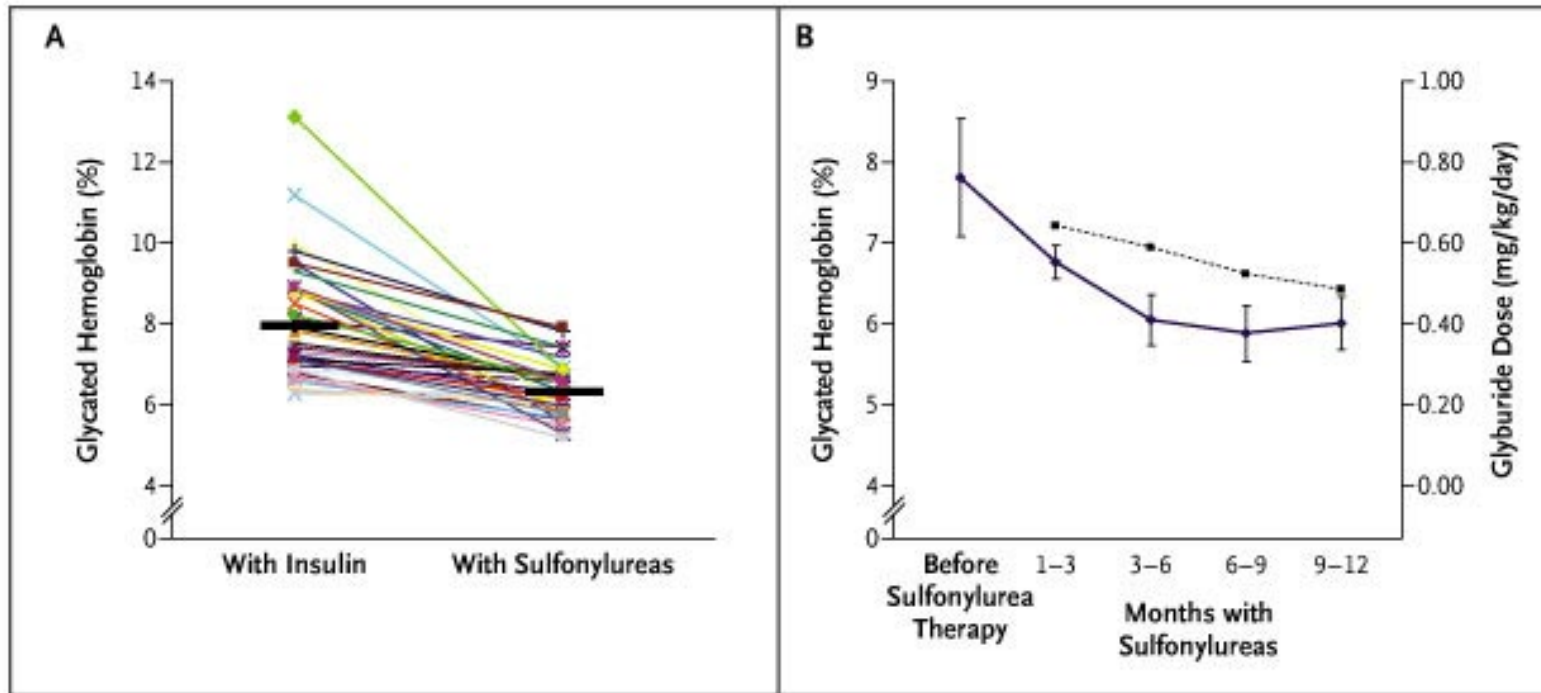
Modified from Bell & Polonsky
Nature (2001) 414: 788-91

Observación clave

Mutaciones en *KCNJ11*

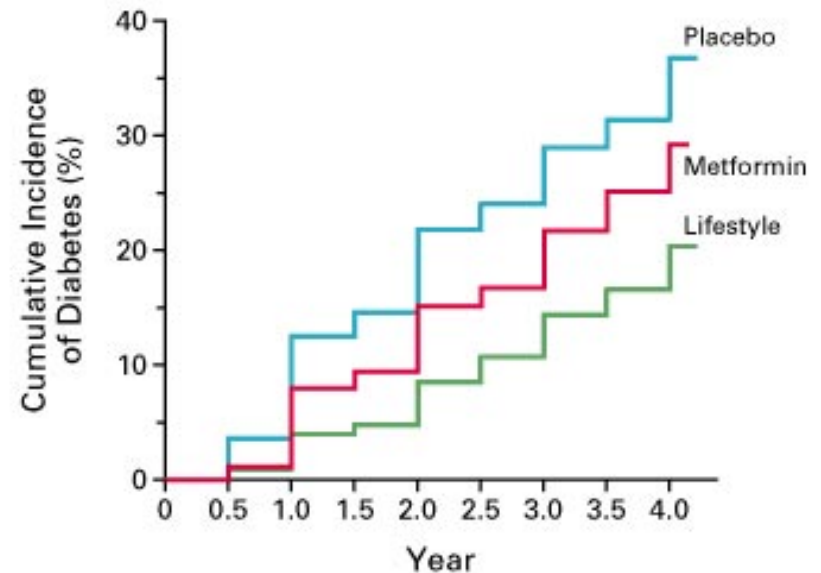
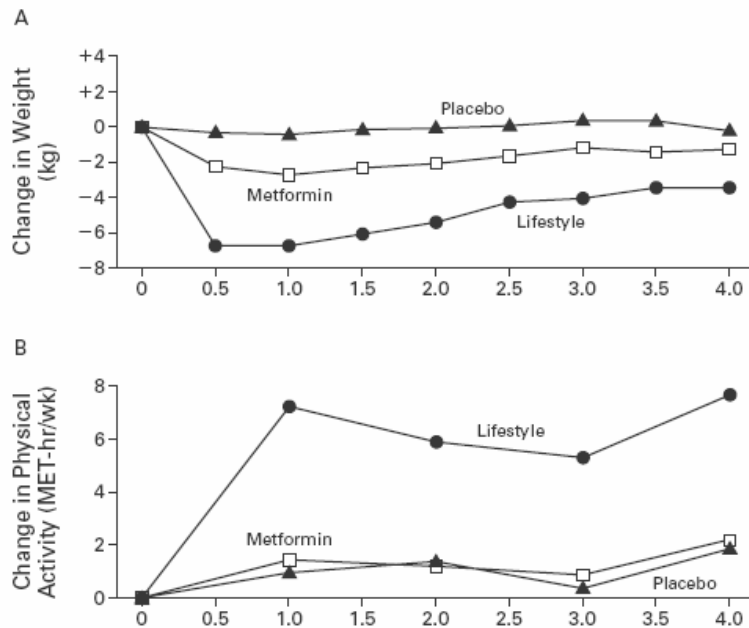


Cambio en HbA1c con sulfonilureas





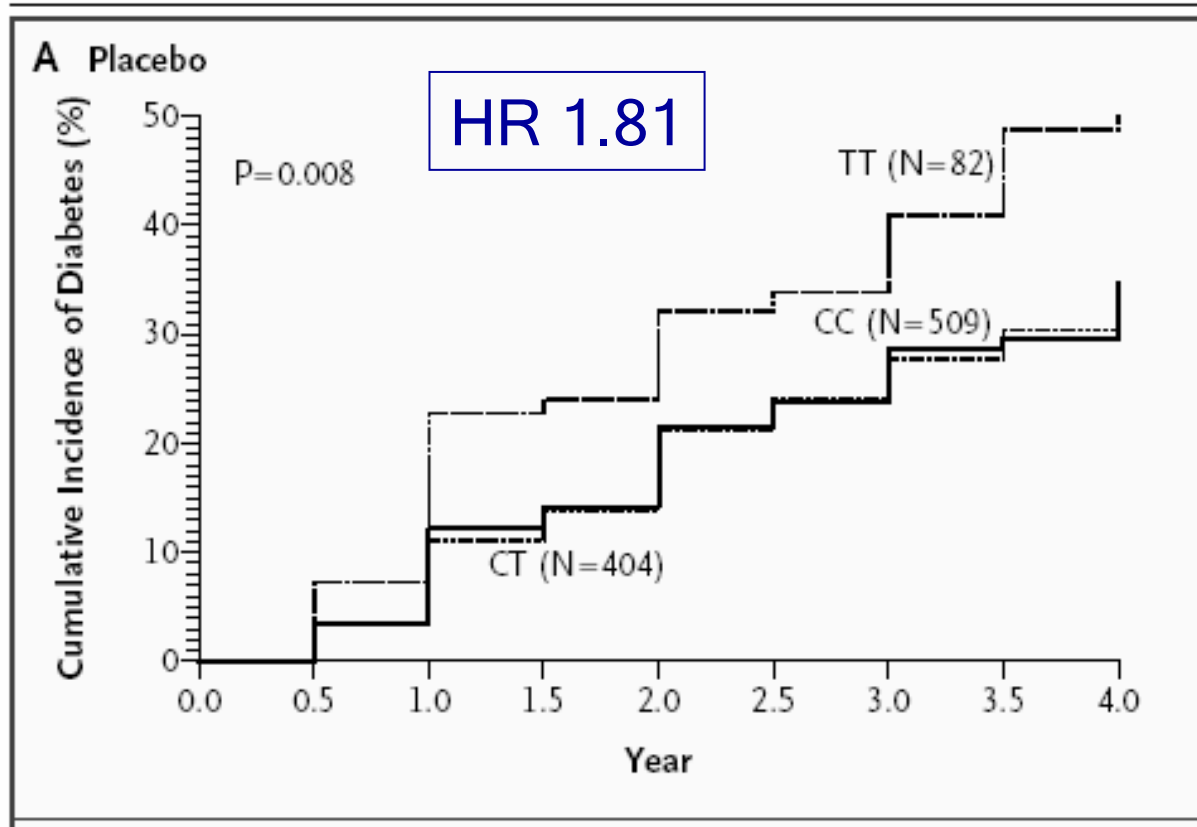
Diabetes Prevention Program



DPP Research Group
NEJM 346:393-403, 2002

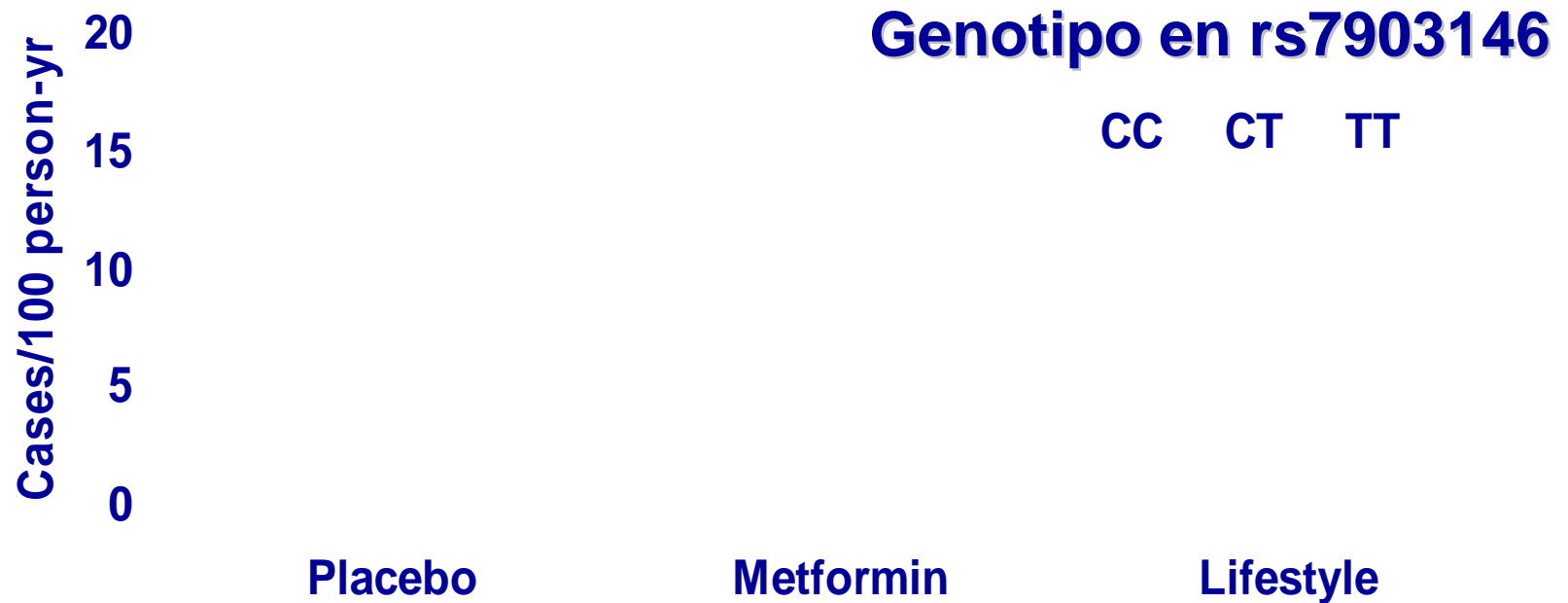
Reducción de riesgo: 58% conducta
31% metformina

TCF7L2 rs7903146 en el DPP



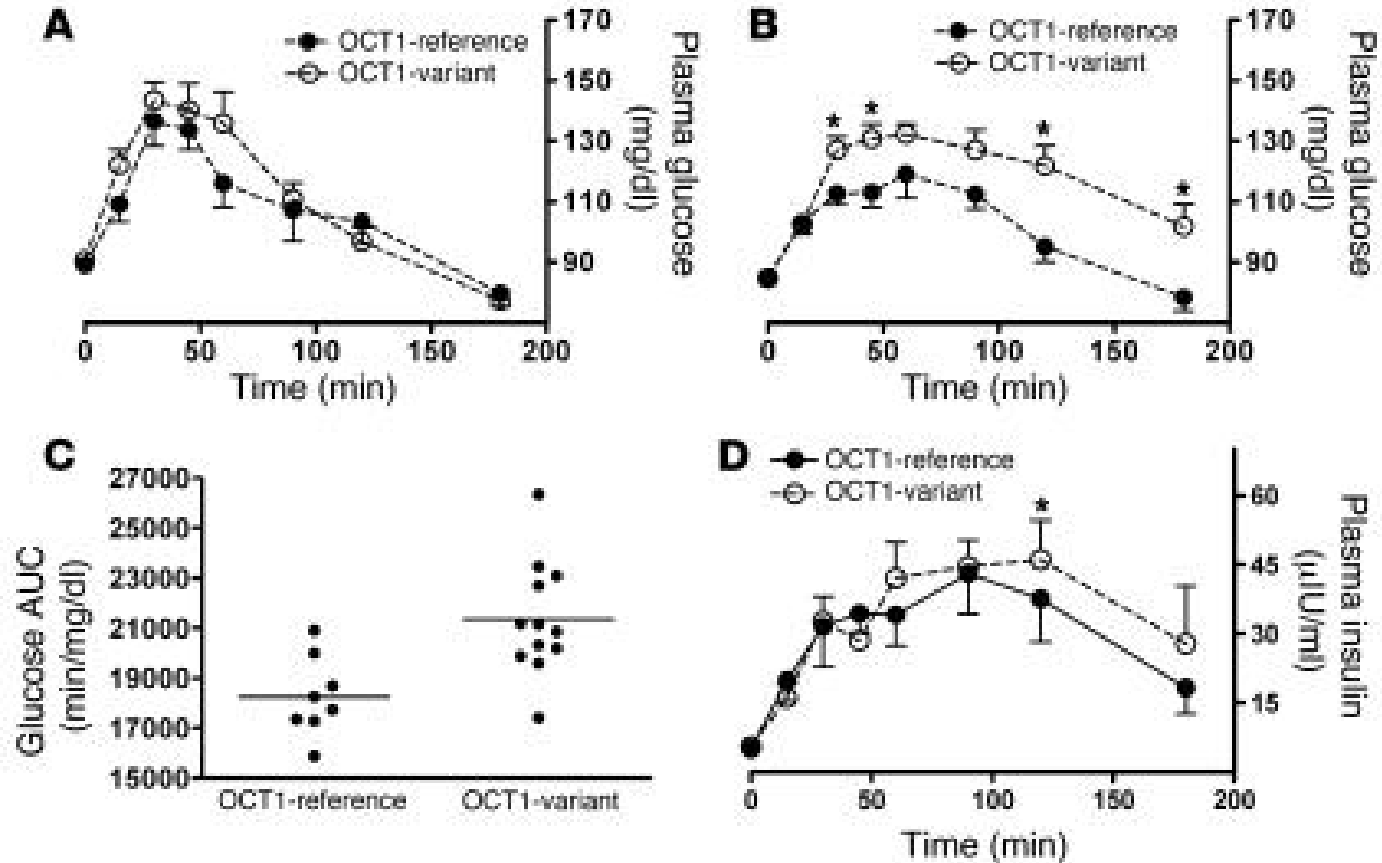
Florez *et al.* for the DPPRG, *NEJM* 355:241-250, 2006

Estratificación de las personas con más riesgo



Florez *et al.* for the DPPRG, *NEJM* 355:241-250, 2006

Genes relacionados con el metabolismo de las drogas



En resumen

1. Los estudios de asociación, si reúnen suficientes muestras, pueden identificar los componentes genéticos de las enfermedades complejas
2. En la diabetes tipo 2 todos los efectos genéticos son pequeños, con un techo en torno a *TCF7L2*; por tanto, la integración colaborativa de bases de datos de gran tamaño es fundamental
3. Se pueden descubrir nuevas avenidas de investigación
4. Estos avances han sido facilitados gracias a la distribución pública y desinteresada de herramientas analíticas y de datos genómicos anonimizados
5. Averiguar si estos polimorfismos serán útiles para predecir la enfermedad o seleccionar modalidades terapéuticas requiere ensayos prospectivos

- Liana Billings
- Rebecca Fanelli
- Alicia Hernandez
- Tamara Isakova
- Amit Majithia
- Jarred McAteer
- Allan Moore
- Elliot Stolerman
- Andrew Taylor
- Geoffrey Walford
- Nancy Wei
- Leif Groop
 - The DGI investigators
 - The Botnia Study Group
- David Altshuler
 - Richa Saxena
 - Noël Burt
- Joel Hirschhorn
- The DPP investigators
 - David Nathan
 - Bill Knowler
- The FHS investigators
 - James Meigs
 - Josée Dupuis
- The MAGIC investigators
- The NIDDK, DDCF and MGH

¡Gracias!

