

*GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DE LA OBESIDAD  
Y LA  
DIABETES TIPO 2*

*“UNA VISIÓN PARA CLÍNICOS”*

**Prof. SERRANO RÍOS, MANUEL**

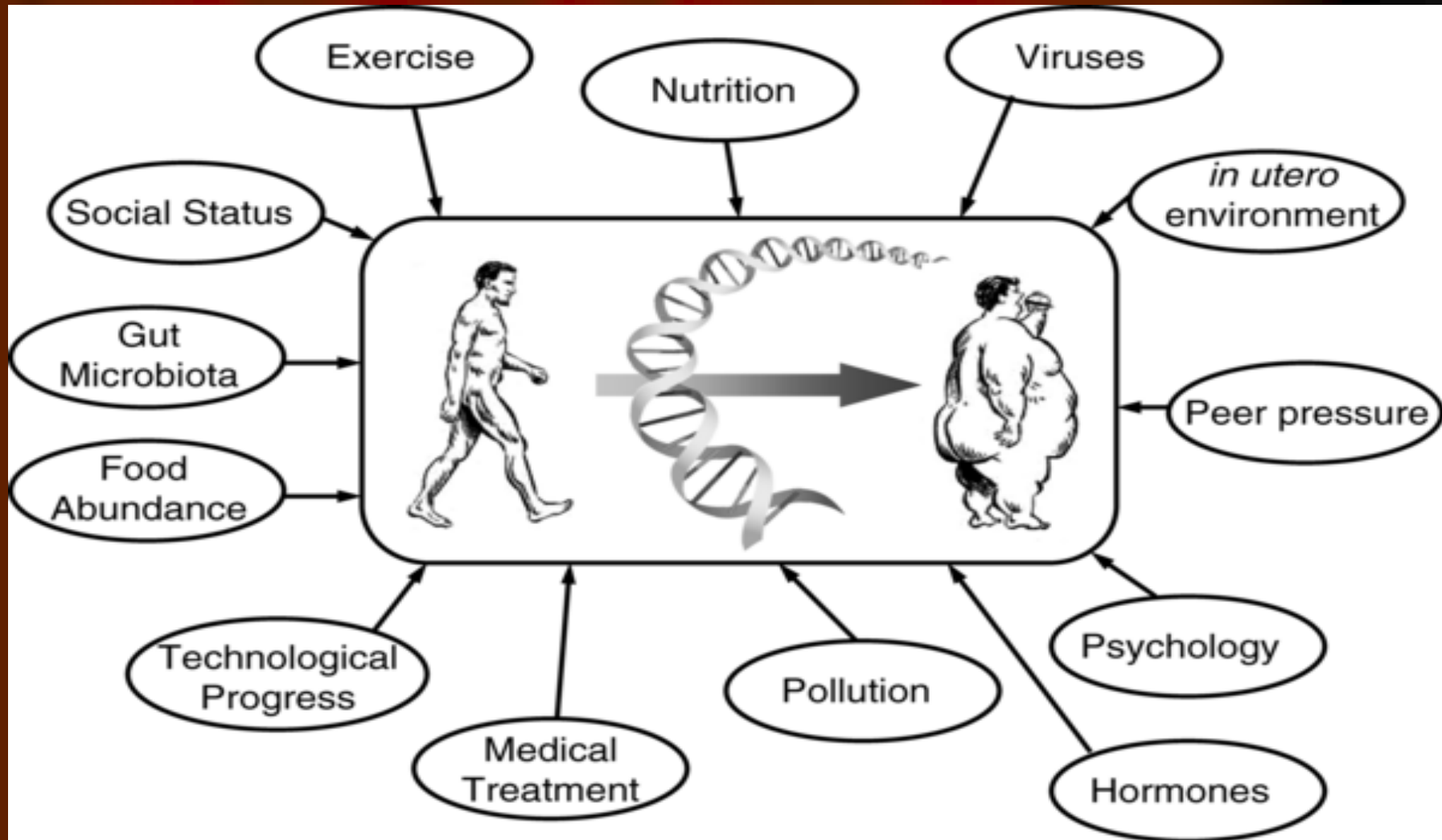
**CATEDRÁTICO DE NUMERO  
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA**

**PROFESOR EMÉRITO DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**V Reunión de Diabetes y Obesidad  
GRANADA del 27 al 29 ENERO 2011**

**I-OBESIDAD-DM2: UNA  
PANDEMIA GEMELA:**

# Gene–Environment Interactions in Common Obesity

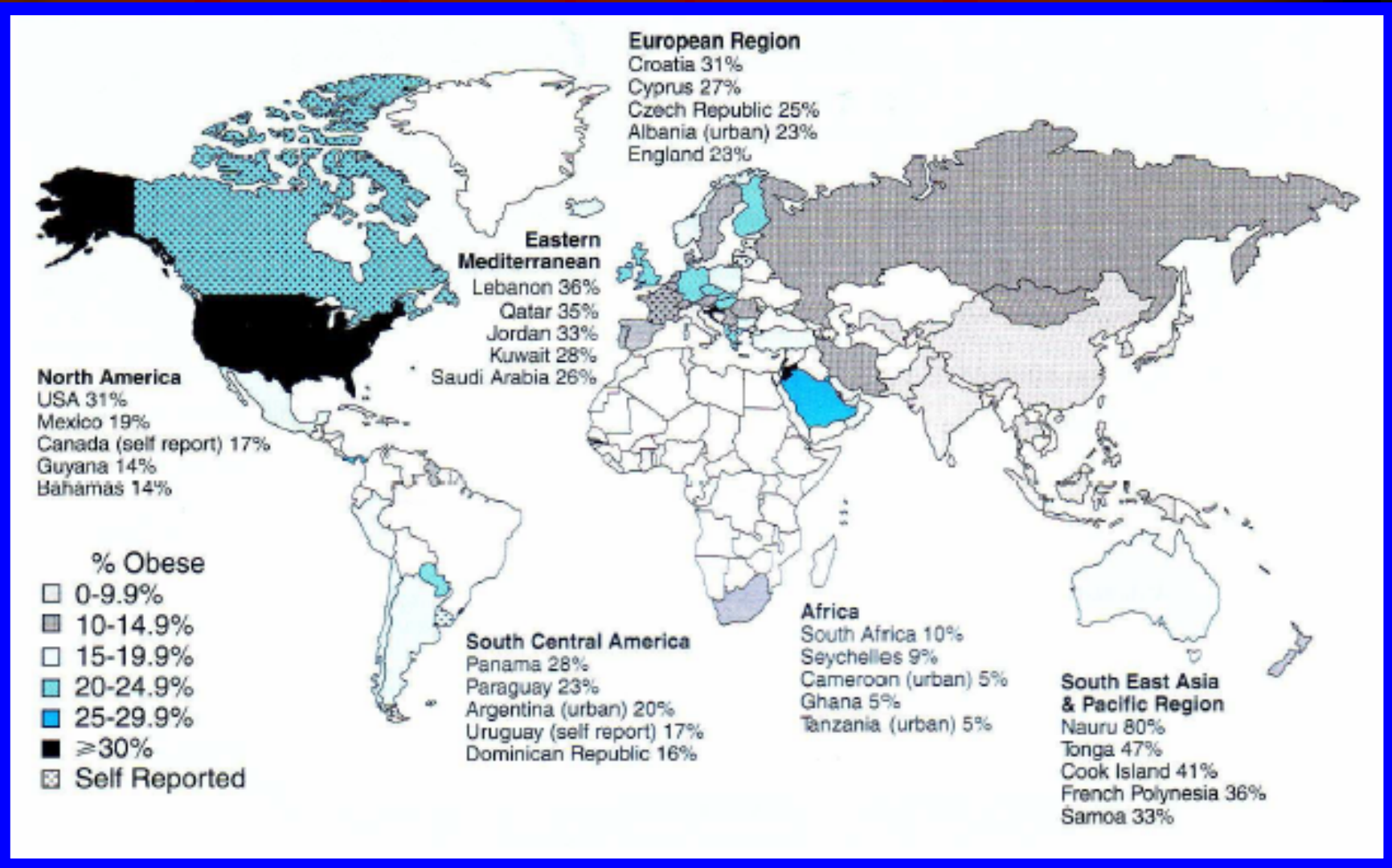


↑↑↑ Riesgo CV-Metabólico



↑ Riesgo CV-Metabólico

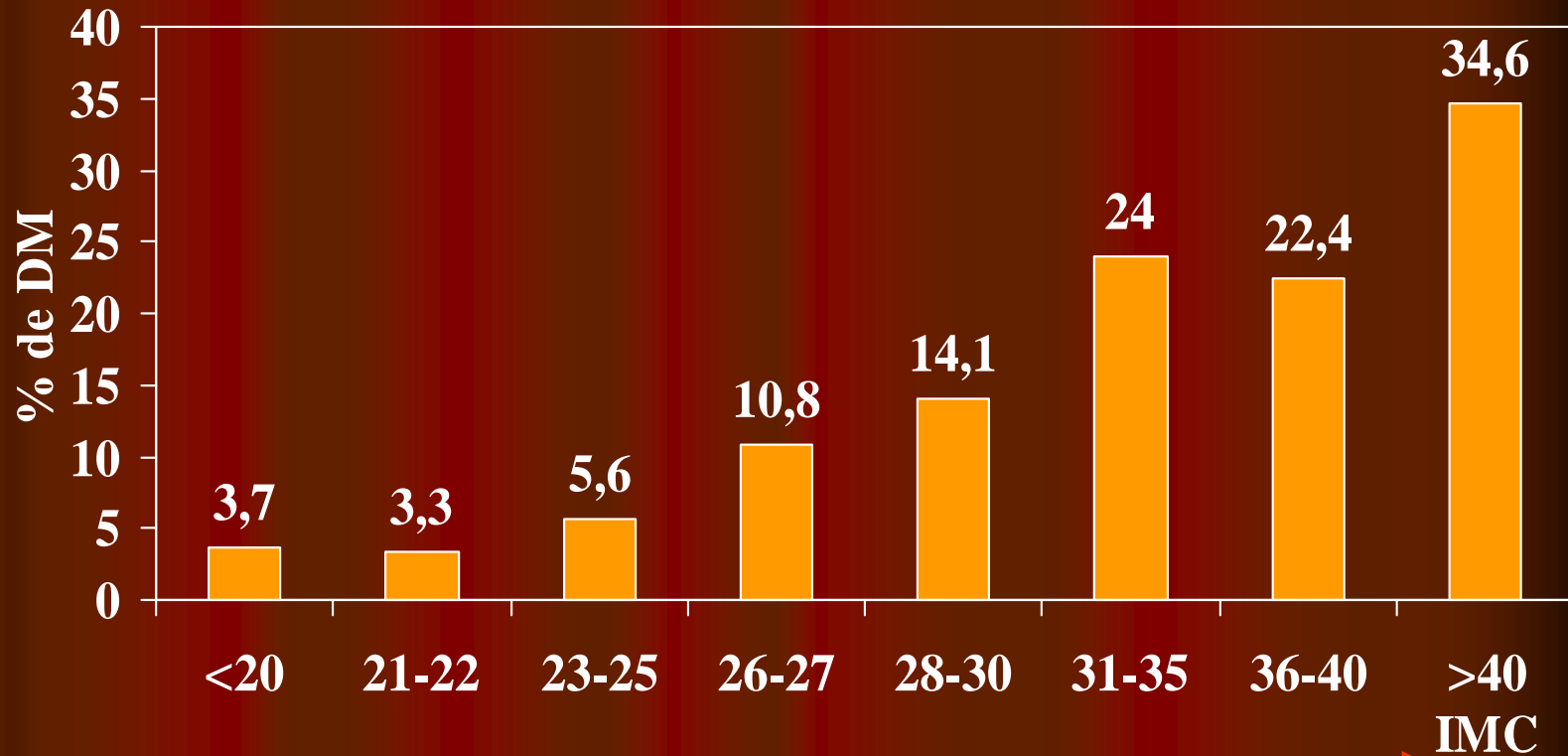




**Figure 5-1** Between-country differences in the prevalence (%) of obesity (BMI > 30) in men: Top 5 countries with highest prevalence in each world region.

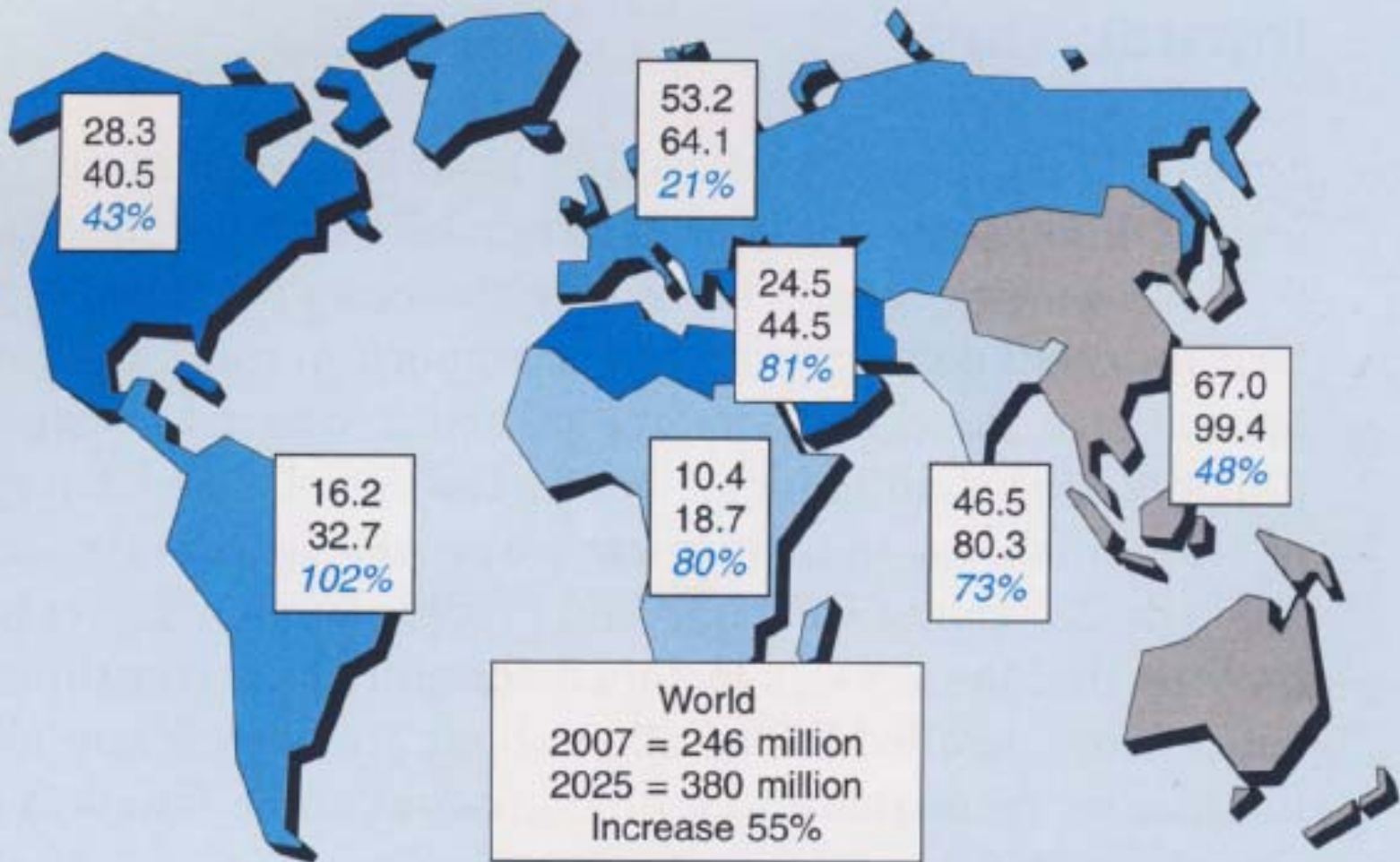
# Prevalencia de DM en función del IMC

(OR de ser DM en función del IMC ajustado por edad y sexo)

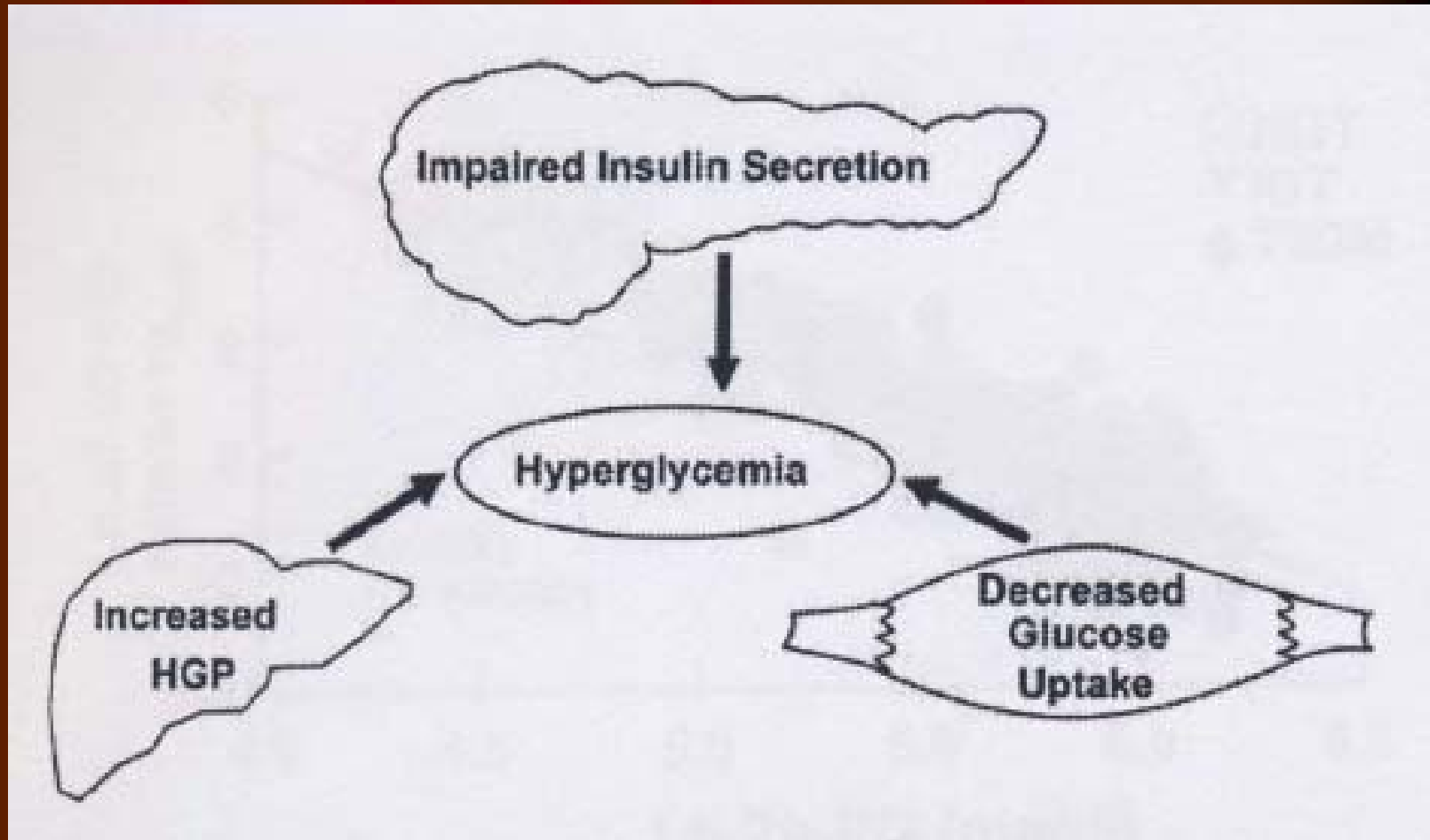


OR:  $p < 0,01$

# PREDICCIÓN GLOBAL DM2: 2007-2025.

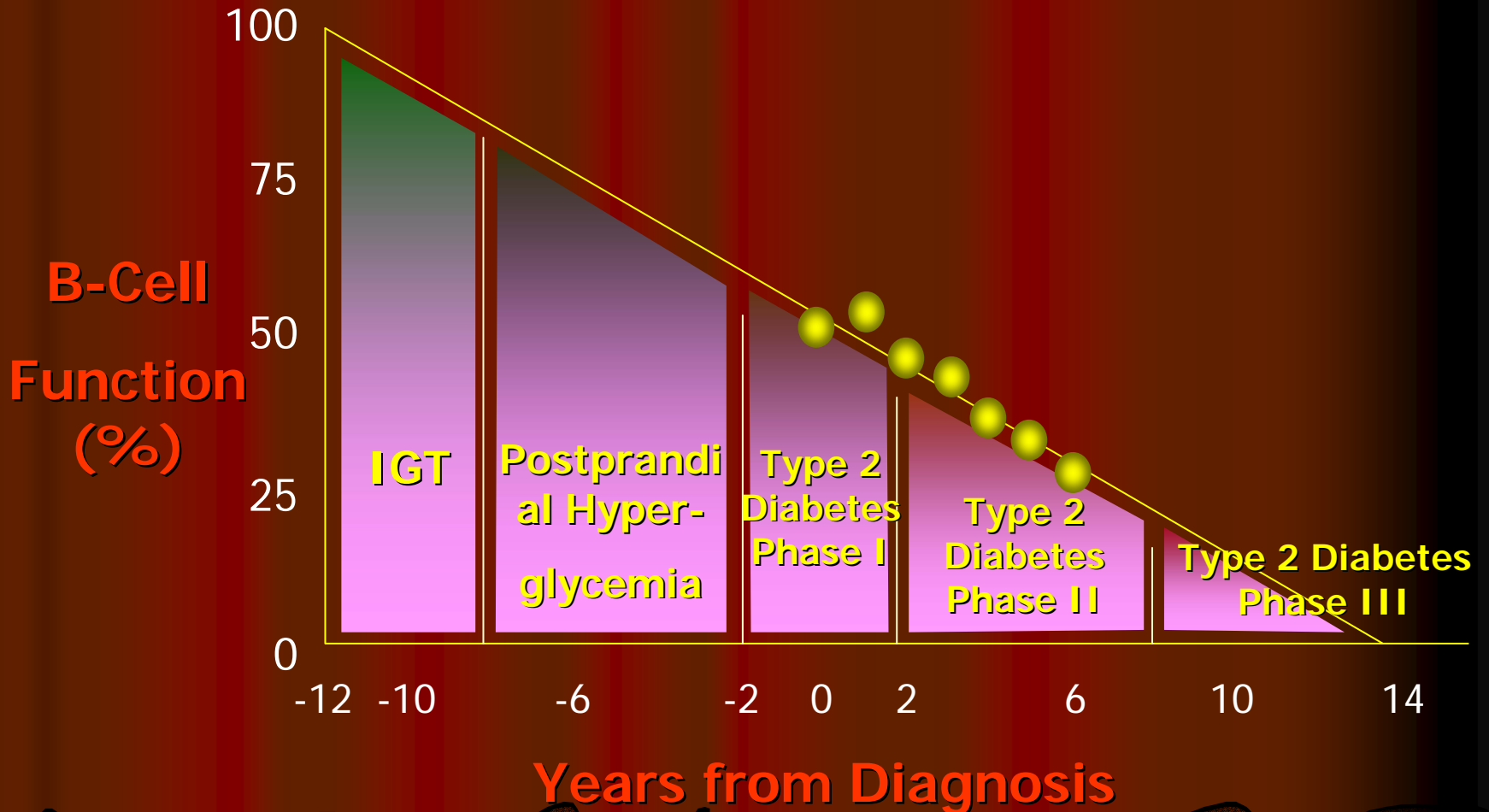


**Pathogenesis of type 2 diabetes: the triumvirate. Insulin resistance in muscle and liver and impaired insulin secretion represent the core defects in type 2 diabetes. See text for a more detailed explanation.**

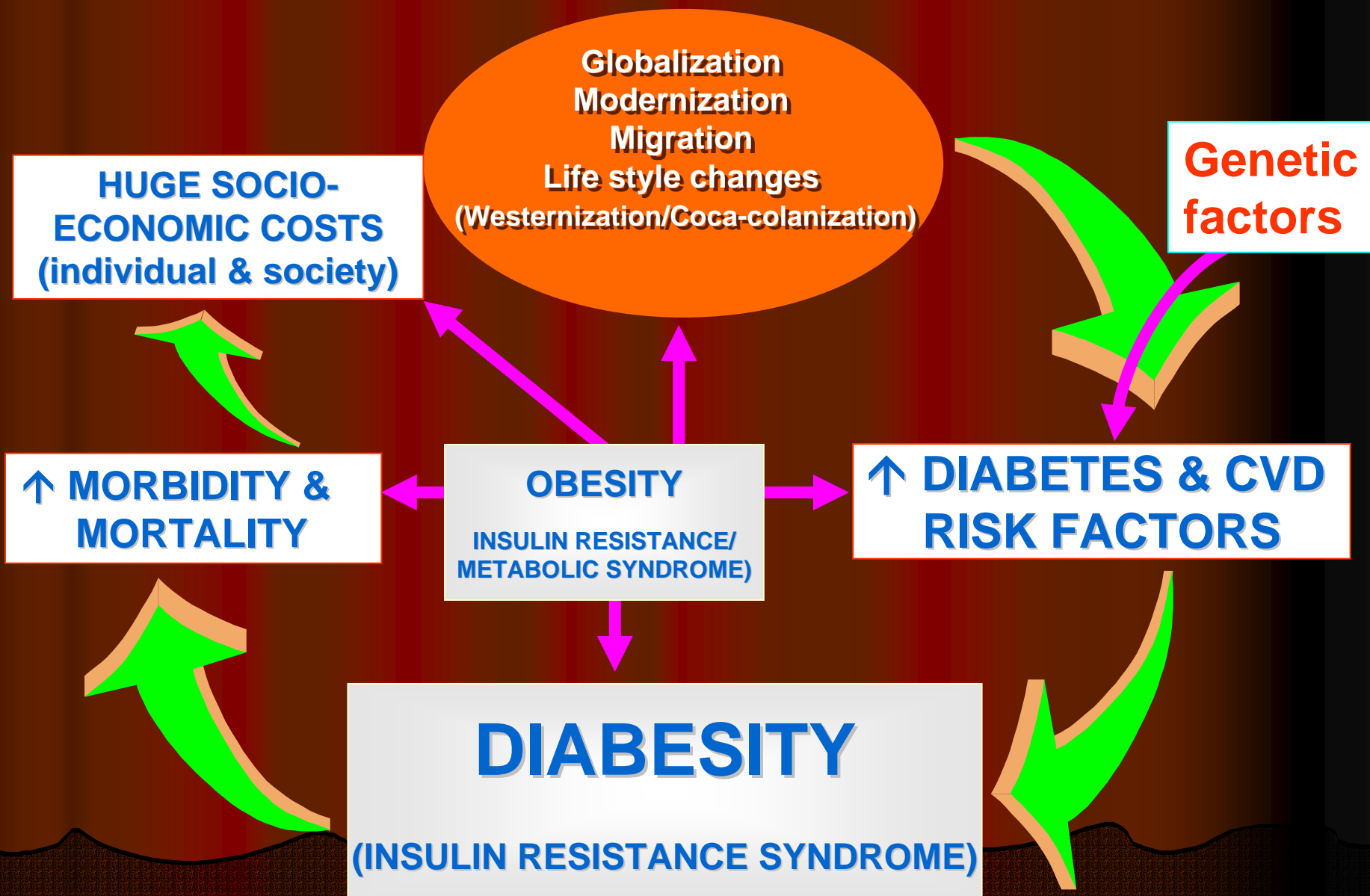




# Natural History of T2DM



# The Modern Epidemic – Type 2 DM/Obesity/CVD



# HEREDABILIDAD: OBESIDAD-DM2

## ESTRATEGIAS TRADICIONALES

### 1- Familial aggregation

- familial clustering of obesity in families

### 2 - Twin Studies

- greater concordance among MZ twins compared to DZ twins

### 3 - Family Studies

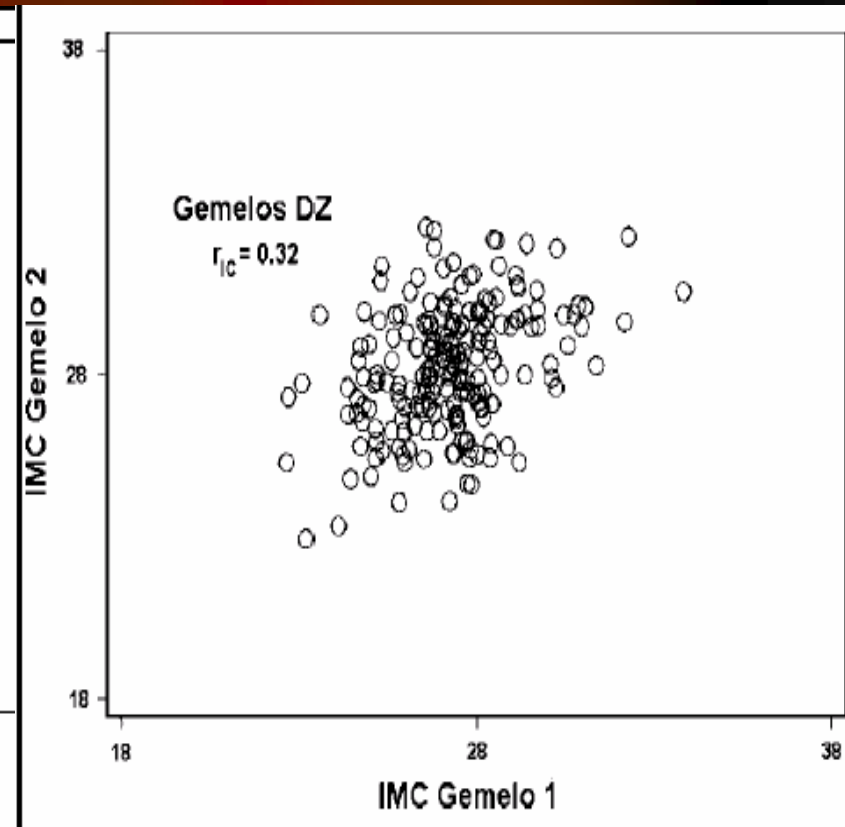
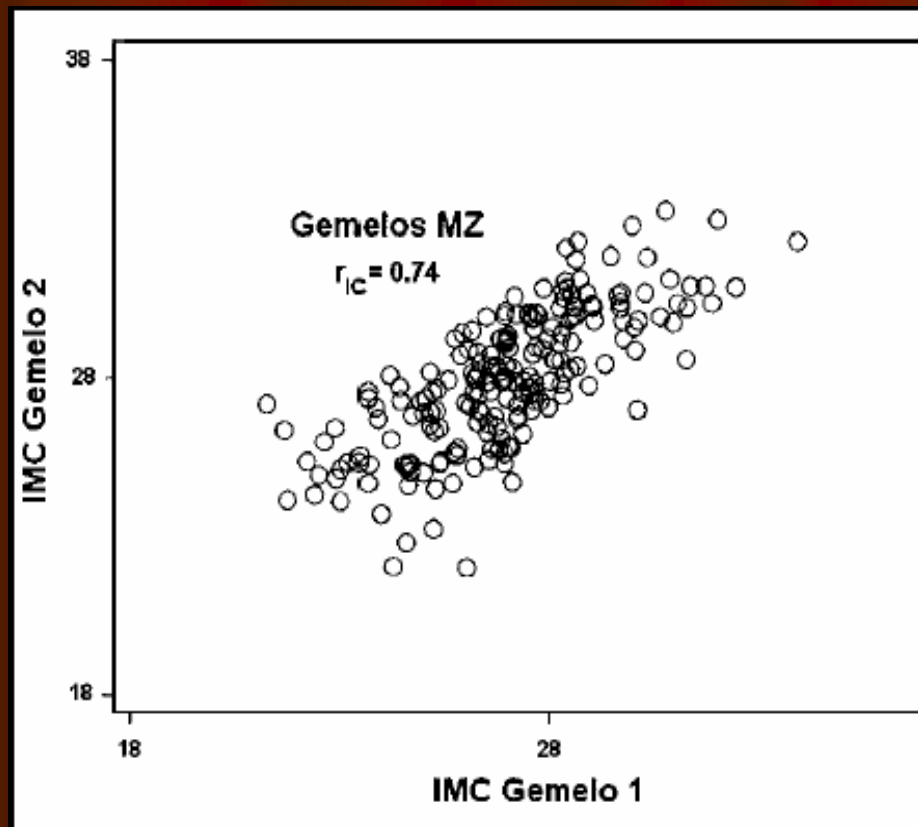
- variety of “statistical models” consistent with genetic influences

#### Ejemplo tipo: Obesidad

- Impacto genético de variación de IMC 40-70 %
- Obesidad visceral 60%

# ESTUDIO CLÁSICO: GEMELOS MZ, DZ

Correlación entre pares de gemelos MZ y DZ para el IMC



**Table 4-2 Family Risk for type 2 Diabetes Mellitus (T2D)**

<b>Relationship</b>	<b>Lifetime Risk of T2D</b>
First-degree relative of a patient with T2D	30-40%
Offspring of one parent with T2D	30-40%
Offspring of two parents with T2D	80%
Sibling/dizygotic twin of a patient with T2D	30-40%
Monozygotic twin of a patient with T2D	70-80%

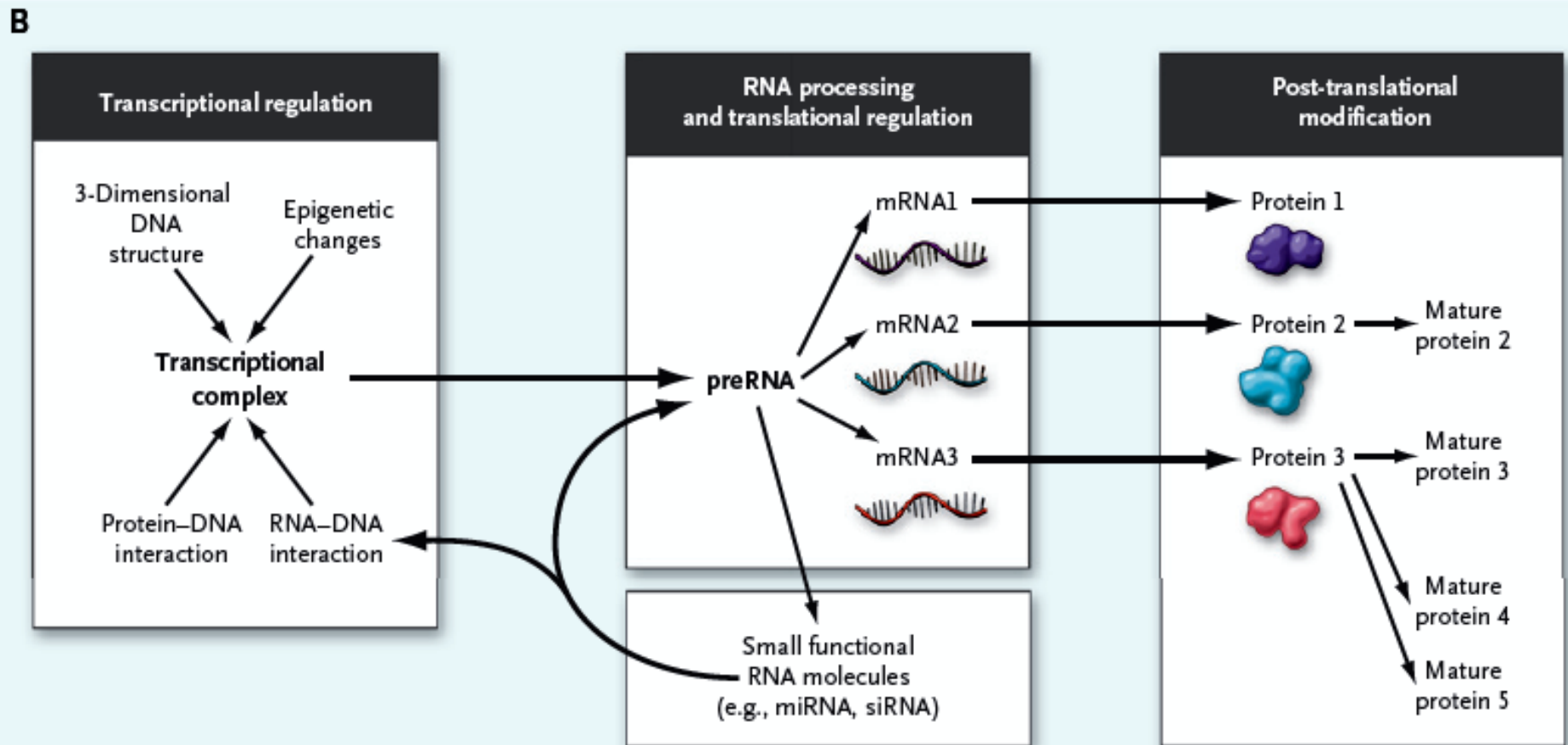
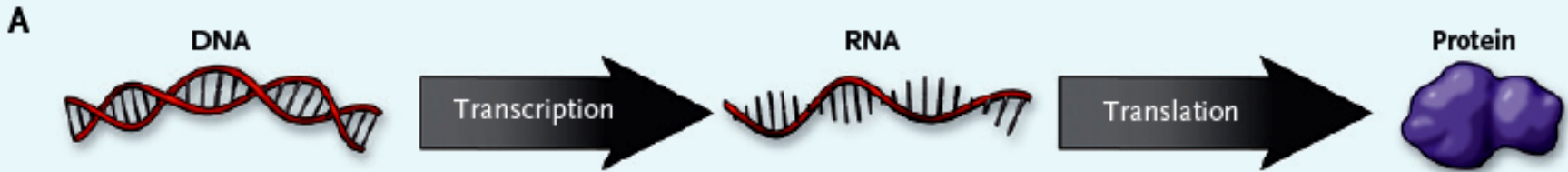
## **B) DIABETES MELLITUS TIPO 2**

# La búsqueda de genes de susceptibilidad a Obesidad/ DM2 en la ERA GENÓMICA Y POST GENÓMICA



*"I found one! I found one!"*

# BASES MOLECULARES DE LA GENÉTICA





La diversidad de la especie humana, implica que no existe una secuencia "normal" en el genoma humano.

(6 billones de pares de bases en células somáticas)

A un 99.6% de pares de bases son idénticas de personas a personas..... ese 0.4% de deferencia entre dos individuos representa 24 millones de pares de bases que son diferentes entre ellos.

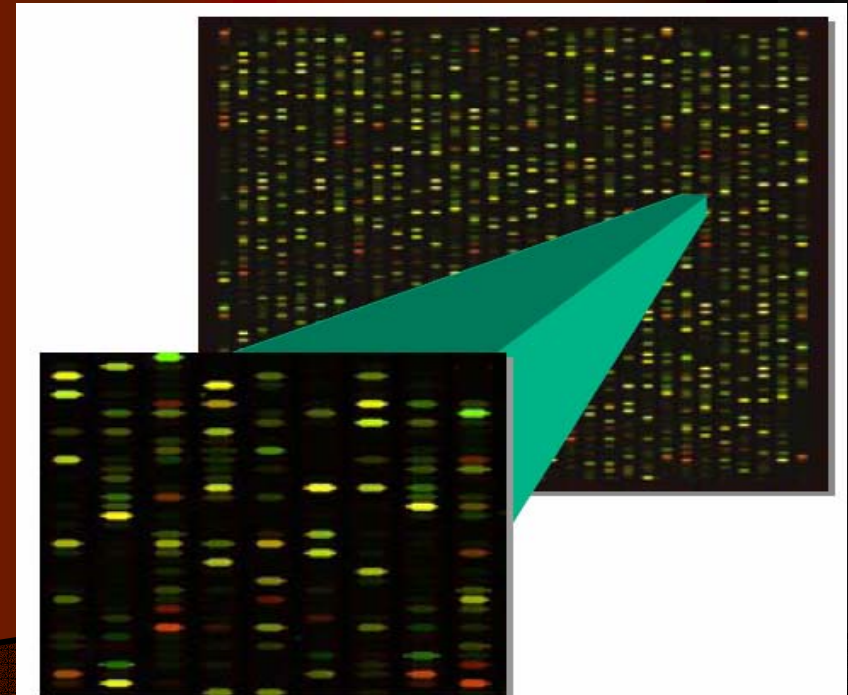
El proyecto Hap-MAP (2005-2007) proporciona un mapa nucleótido único en personas de una extensa variedad de poblaciones.....y representa una herramienta potente para los estudios GWAS y facilitar la identificación de asociaciones genéticas en enfermedades complejas.

# REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: NANOTECNOLOGIA



## MICROARRAYS PARA SNPs

- Genotipificación de  $> 1$  millón de SNPs (polimorfismos)
- Costo **U\$S**



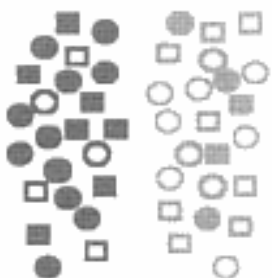
# CLASES DE VARIANTES GENÉTICAS HUMANAS. CNV: VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS; SNP: POLIMORFISMO DE UN SOLO NUCLEÓTIDO

SNP	<b>ATTGGCCTTAACCC</b> <b>C</b> CGATTATCAGGAT ATTGGCCTTAACCT <b>C</b> CGATTATCAGGAT
Inserción-delección	ATTGGCCTTAACCC <b>GAT</b> CCGATTATCAGGAT ATTGGCCTTAACCC <b>---</b> CCGATTATCAGGAT
Sustitución de un bloque	ATTGGCCTTAAC <b>CCCC</b> GATTATCAGGAT ATTGGCCTTAAC <b>AGTGG</b> GATTATCAGGAT
Inversión	ATTGGCCTTAAC <b>CCCC</b> GATTATCAGGAT ATTGGCCTT <b>CGGGGG</b> TTATTATCAGGAT
CNV	ATT <b>GGCCTTAGGCCTTA</b> ACCCCGATTATCAGGAT ATT <b>GGCCTTA</b> <b>-----</b> ACCCCGATTATCAGGAT

# BÚSQUEDA DE GENES CANDIDATOS PARA OBESIDAD

## Candidate genes

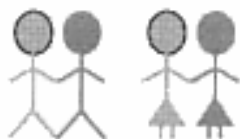
### Association studies



Case - control



TDT



Genotype-discordant sibling pairs

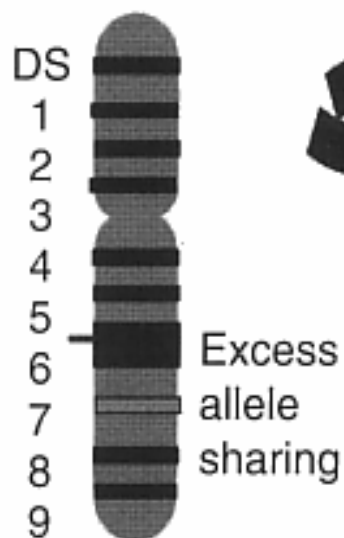
### Prospective studies

Transgenic animals

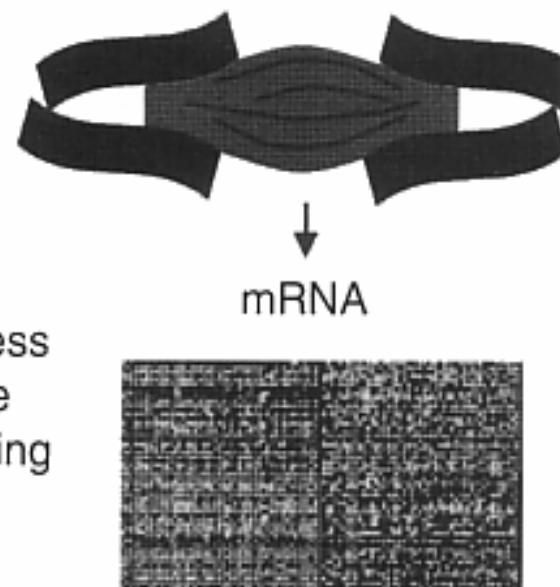


## Random gene search

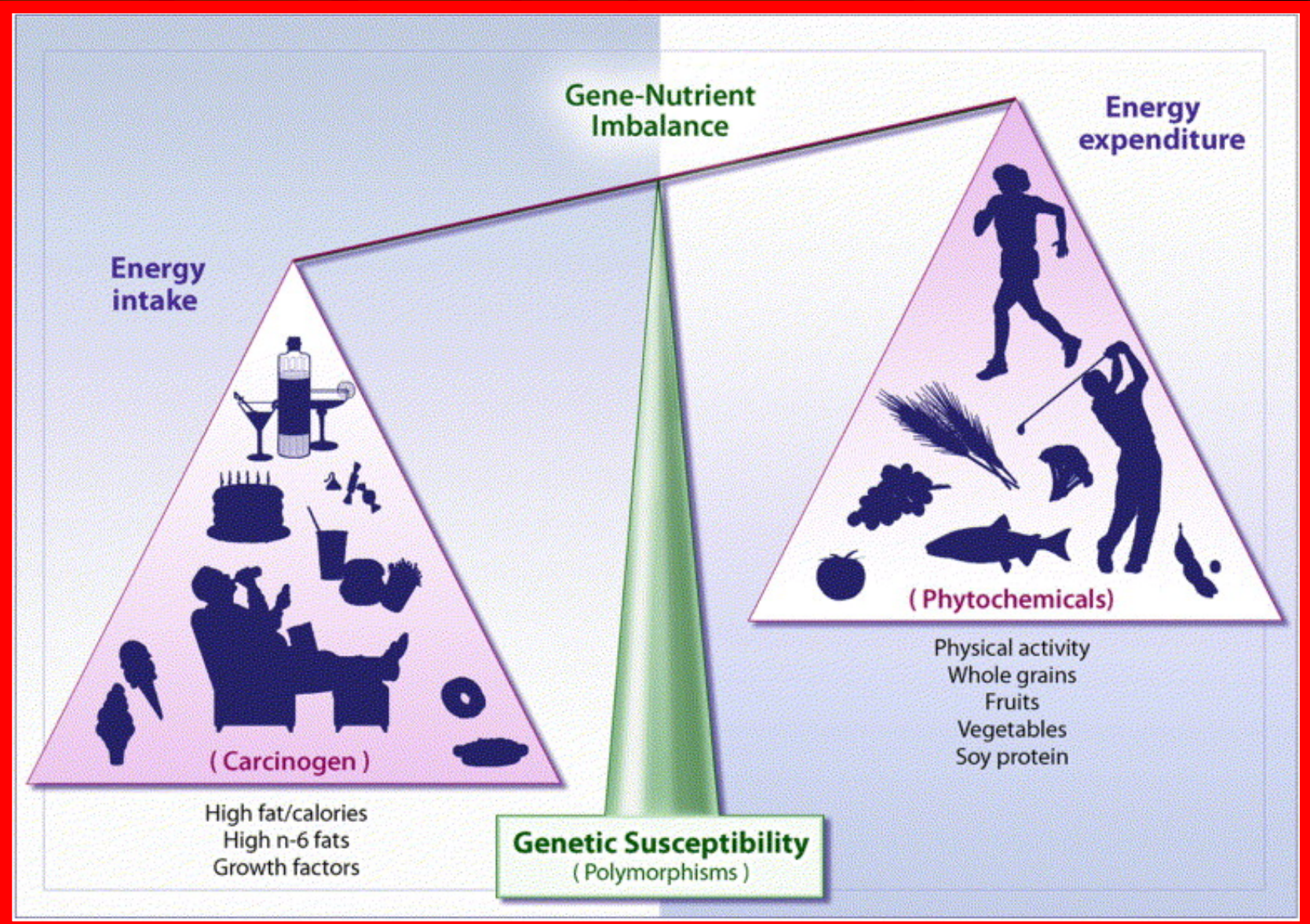
### Genome wide scan



### Expression profiles



# Susceptibilidad genética

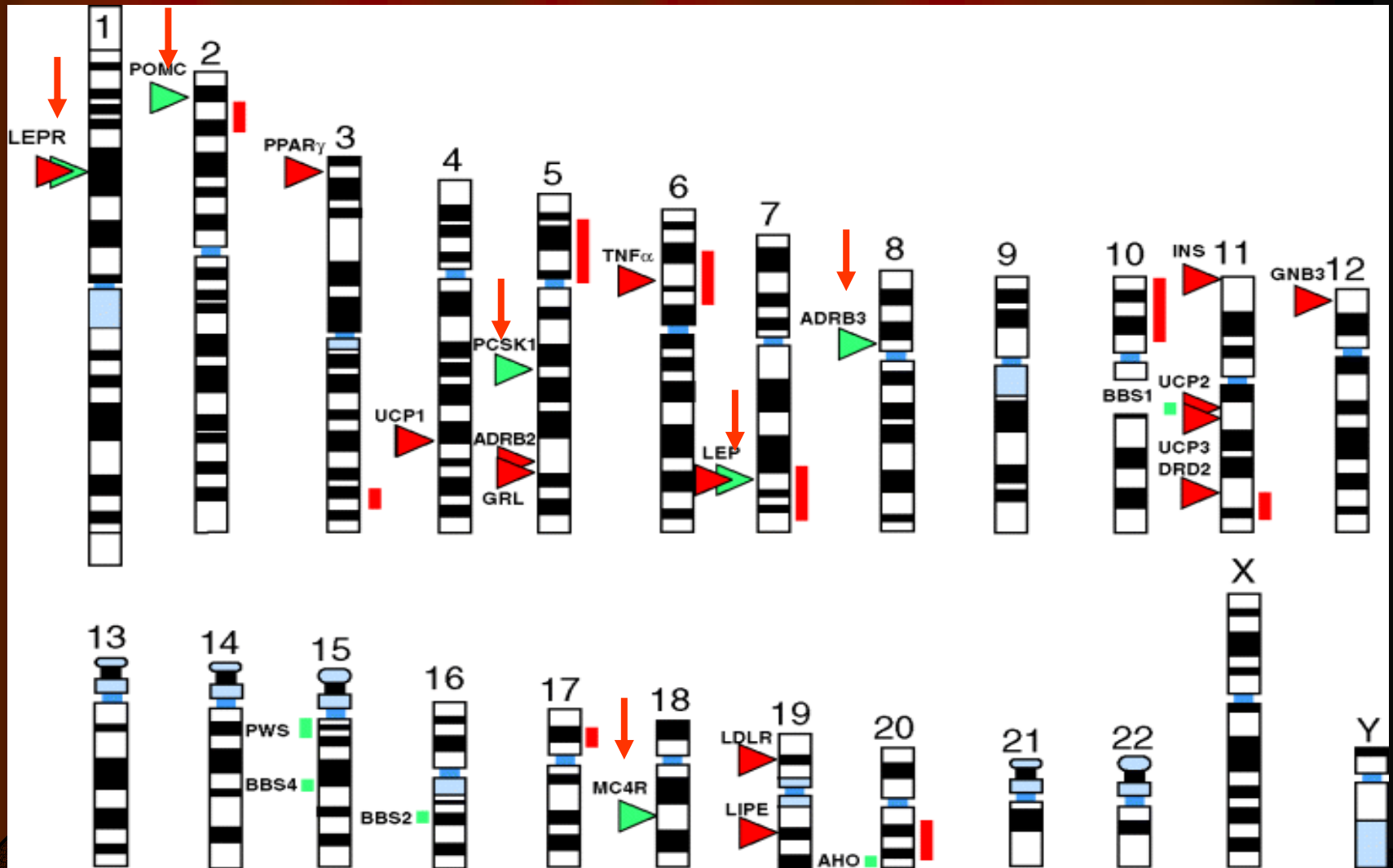


## Formas Monogenicas:

Solo un Gen

Diversidad Fenotípica

**Localización cromosómica de genes de obesidad. Ideograma del cariotipo humano con loci para Síndrome de Prader-Willy (PWS), osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), Síndrome de Bardet-Biedl (BBS) (líneas verdes), mutaciones monogénicas (triángulo verde).**





# Leptin Therapy: From mice to humans



Left: Ob mouse 6 weeks post leptin therapy  
Right: Ob mouse 6 weeks post saline injections



A child with a mutation in the leptin gene before and after leptin therapy

# OBESIDAD

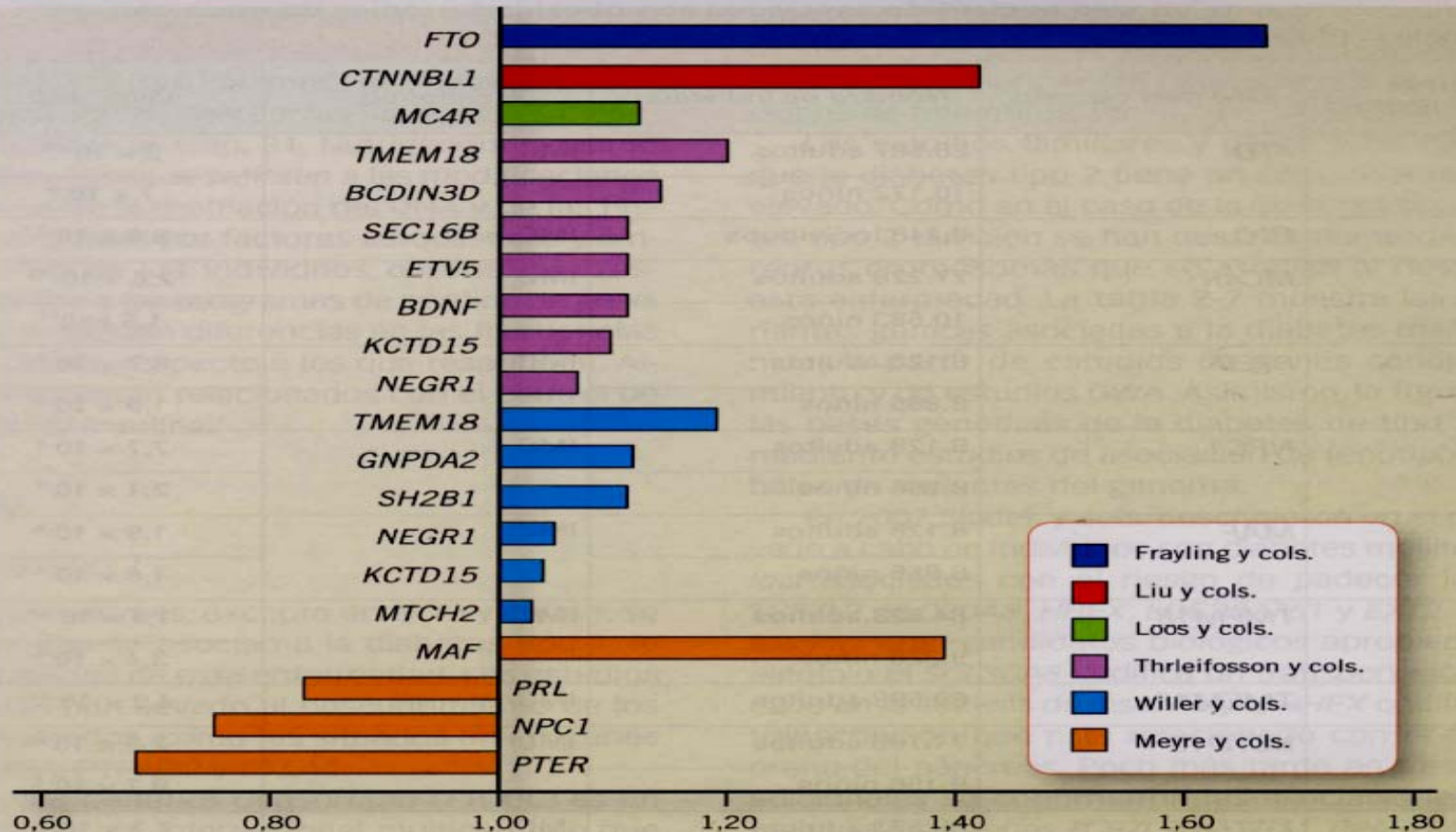
Oligenes y Poligenes:

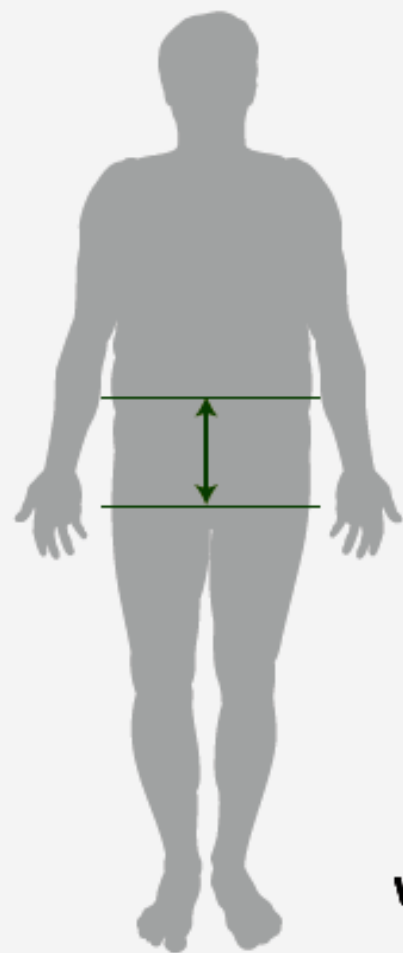
Relativa Homogeneidad Fenotípica

# OBESITY GENES IDENTIFIED IN MULTIPLE GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES WITH THEIR GENOME WIDE LEVELS OF SIGNIFICANCE

Gene	p value	Gene	p value
ADAM30	4.0 E-7	ADAMTS9	1.2 E-8
CDC123/CAMK1D	1.2 E-10	CDKAL1	4.1 E-11
CDKN2B	3.8 E-15	DCD	1.8 E-7
<u>FTO</u>	7.3 E-14	HHEX	5.7 E-10
HNF1B	2.7 E-7	IGF2BP2	8.9 E-16
JAZAF1	5.0 E-14	KCNJ11	5.0 E-11
NOTCH2	4.1 E-8	SLC30A8	5.3 E-8
SYN2, PPARG	2.0 E-7	<u>TCF7L2</u>	1.0 E-48
THADA	1.1 E-9		
TSPAN8/LGR5	1.1 E-9		

# BASES GENÉTICAS DE LA OBESIDAD IDENTIFICADAS MEDIANTE ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE FENOTIPOS Y ANÁLISIS GLOBALES DE VARIANTES DEL GENOMA (WIDE GENOME ANALYSIS)





	Gene name	Position	Study	
BMI	<i>NEGR1</i>	1p31	[36 <sup>a</sup> , 37 <sup>a</sup> ]	
	<i>SEC16B, RASAL2</i>	1q25	[37 <sup>a</sup> ]	
	<i>LYPLAL1, ZC3H11B</i>	1q41	[17 <sup>a</sup> ]	
	<i>SDCCAG8</i>	1q43-q44	[39]	
	<i>TMEM18</i>	2p25	[36 <sup>a</sup> , 37 <sup>a</sup> , 39]	
	<i>Near ETV5</i>	3q27	[37 <sup>a</sup> ]	
	<i>Near GNPDA2</i>	4p13	[36 <sup>a</sup> ]	
	<i>TFAP2B</i>	6p12	[17 <sup>a</sup> ]	
	WHR	<i>NCR3, AIF1, and BAT2</i>	6p21	[37 <sup>a</sup> ]
		<i>PRL</i>	6p22.2-p21.3	[38 <sup>a</sup> ]
WC	<i>MSRA</i>	8p23.1	[17, 39]	
	<i>PTER</i>	10p12	[38 <sup>a</sup> ]	
	<i>MTCH2</i>	11p11.2	[36 <sup>a</sup> ]	
	<i>BDNF region</i>	11p14	[37 <sup>a</sup> ]	
	<i>C12orf51/PTPN11</i>	12q24	[53 <sup>a</sup> ]	
Weight	<i>FAIM2, BCDIN3D</i>	12q13	[37 <sup>a</sup> ]	
	<i>NRXN3</i>	14q31	[47]	
	<i>SH2B1 region</i>	16p11.2	[36 <sup>a</sup> , 37 <sup>a</sup> ]	
	<i>MAF</i>	16q22-q23	[38 <sup>a</sup> ]	
	<i>FTO<sup>a</sup></i>	16q22.2	[29 <sup>a</sup> , 30, 35 <sup>a</sup> -38 <sup>a</sup> , 39]	
	<i>NPC1</i>	18q11.2	[38 <sup>a</sup> ]	
	<i>MC4R<sup>b</sup></i>	18q22	[35 <sup>a</sup> -38 <sup>a</sup> , 39, 40 <sup>a</sup> ]	
	<i>KCTD15</i>	19q13.11	[36 <sup>a</sup> , 37 <sup>a</sup> ]	

Fig. 1 Genes associated with obesity-related anthropometric measures. *BMI* body mass index, *WC* waist circumference, *WHR* waist to hip ratio. <sup>a</sup>Indicates type 2 diabetes association. <sup>b</sup>Indicates association with monogenic obesity

# II. FTO (Fat mass and obesity associated) gene

Chrom. 16q12.2



rs9939609



# FTO (Fat mass and obesity associated)

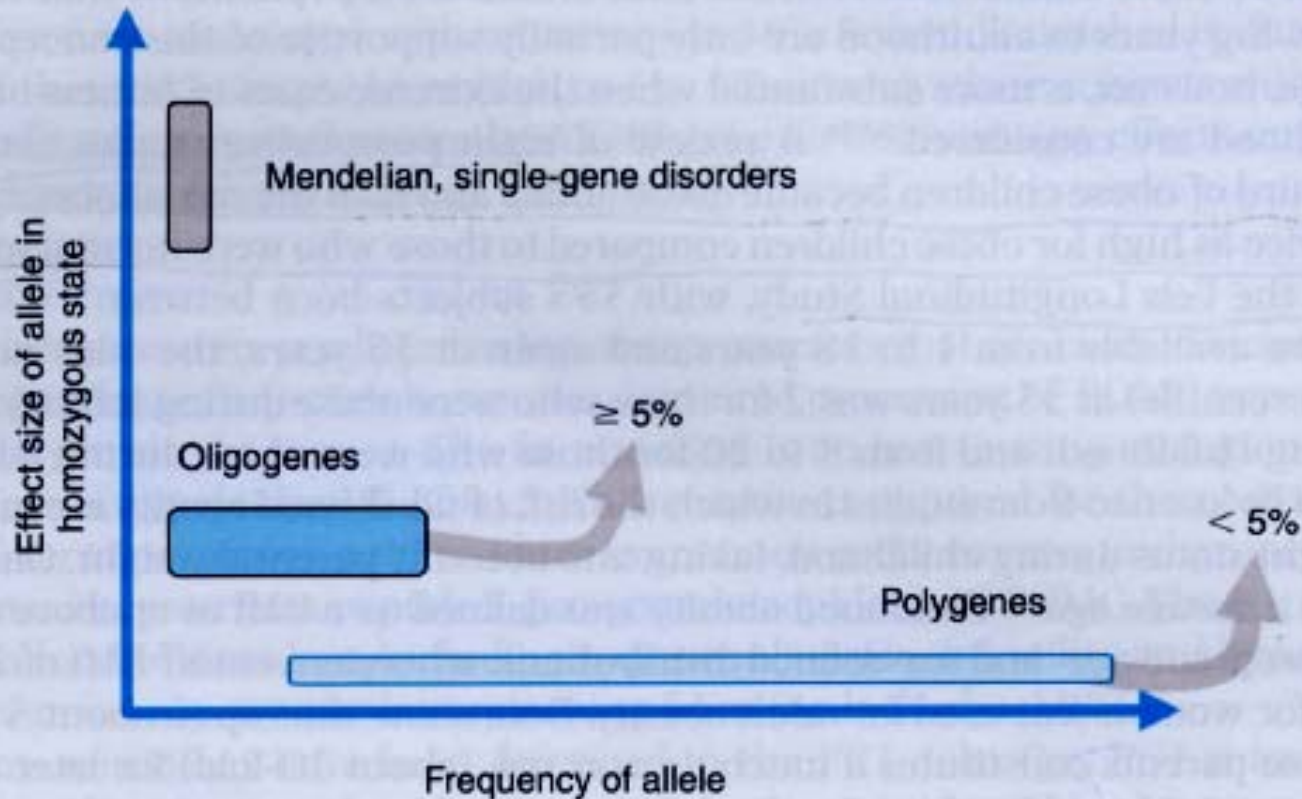
- Asociado con obesidad en adultos y adolescentes.
- Gen con función desconocida
- Expresado en la mayoría de tejidos incluyendo cerebro, islotes pancreáticos y tejido adiposo.

***ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO PARA  
OBESIDAD Y SNP rs9939609 DEL GEN FTO***

<b>VARIABLE</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>EDAD</b>	<b>0.97</b>	<b>0.96-0.99</b>	<b>0.001</b>
<b>SEXO (V/M)</b>	<b>0.65</b>	<b>0.46-0.92</b>	<b>0.015</b>
<b>(AX vs TT)</b>	<b>1.46</b>	<b>1.01-2.10</b>	<b>0.045</b>



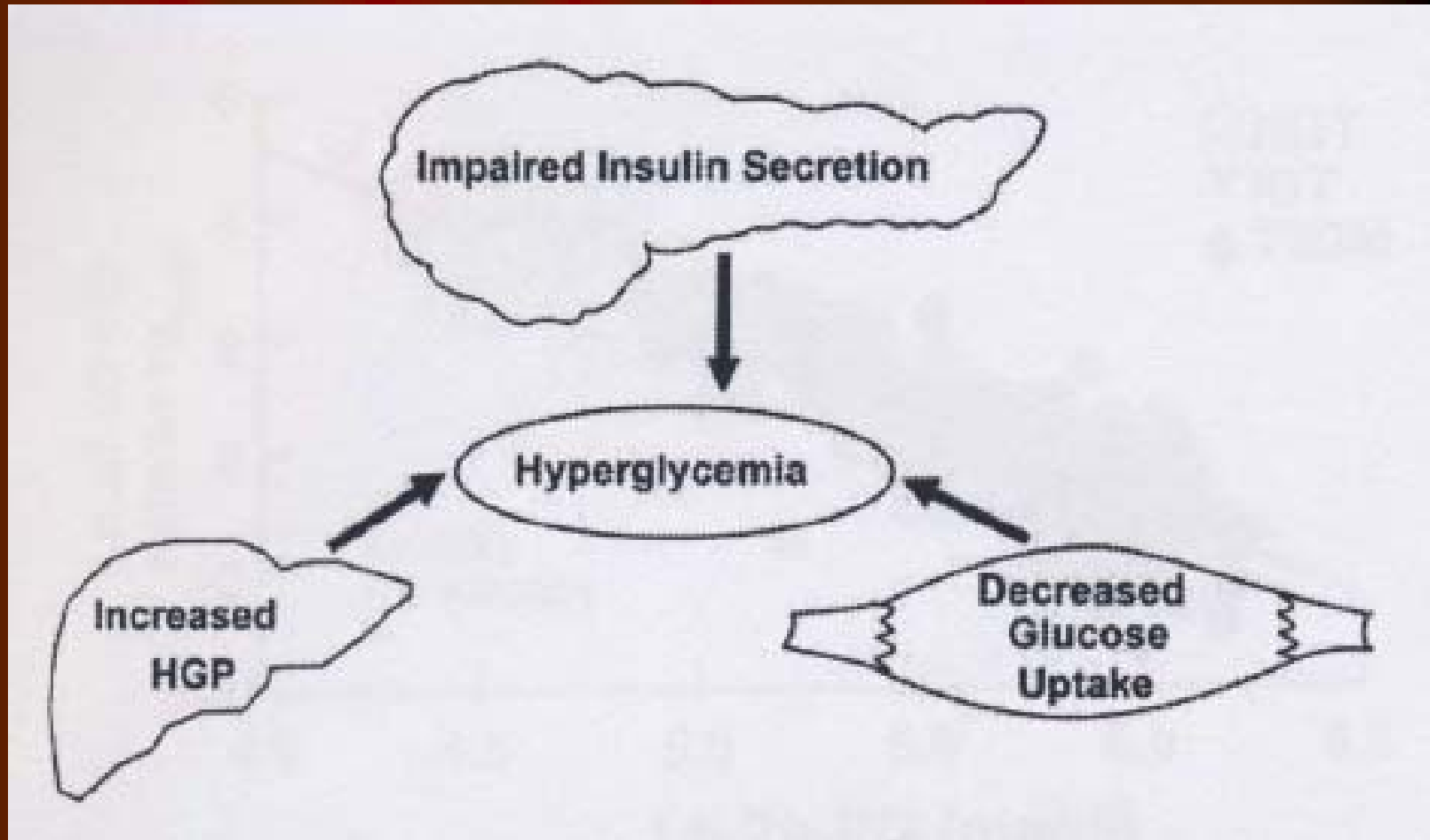




**Figure 4-1** Frequency and effect size of alleles at genes causing obesity or genes that are part of more complex genotypes associated with a predisposition to obesity.

# DM2 –PRE-GWAS

**Pathogenesis of type 2 diabetes: the triumvirate. Insulin resistance in muscle and liver and impaired insulin secretion represent the core defects in type 2 diabetes. See text for a more detailed explanation.**



# Formas Monogénicas de DM2

Monogenic type 2 diabetes and extra-pancreatic features associated with mutations in the genes

Gene	Defect	Extra-pancreatic phenotypes
HNF-4 $\alpha$ (MODY 1)	Insulin secretion	Low serum concentration of triglycerides, apoAII, apoCIII, and Lp(a) lipoprotein
Glucokinase (MODY 2)		Low birth weight, reduction in hepatic glycogen synthesis, increased gluconeogenesis in heterozygotes. Permanent neonatal diabetes in homozygotes
HNF-1 $\alpha$ (MODY 3)	Insulin secretion	Renal tubulopathy, increased sensitivity to sulphonylurea drugs, low apoM level, <i>Necrobiosis lipoidica</i>
IPF1 (MODY 4)		Pancreatic agenesis and neonatal diabetes in homozygotes
HNF-1 $\alpha$ (MODY 5)		Renal cysts, abnormalities of renal and genital development
BETA2/NEUROD1 (MODY 6)	Insulin secretion	Deafness, other neurological abnormalities
mitochondrial genes		
Insulin receptor	Insulin action	<i>Acanthosis nigricans</i> and hyperandrogenism
PPAR $\gamma$		Partial lipodystrophy, lipid abnormalities, hypertension, and hepatic steatosis
AKT2		Lipodystrophy

# DM2: Estudio de asociación de genes candidatos

Cuatro genes han sido validado(replicados en múltiples estudios) como asociado al riesgo de DM2:

- 1-PPAR-  $\gamma$  ( peroxisome proliferator-activator, receptor- gamma)
- 2-KCNJ11 ( potassium rectfying channel, subfamily j member 11).Este gen descrito en diabetes neonatal reside en cromosoma 11 proximo al que codifica el receptor de SU ( SUR1).
- 3-WFS1 (Gen resultante en síndrome monogénico de wolfram.

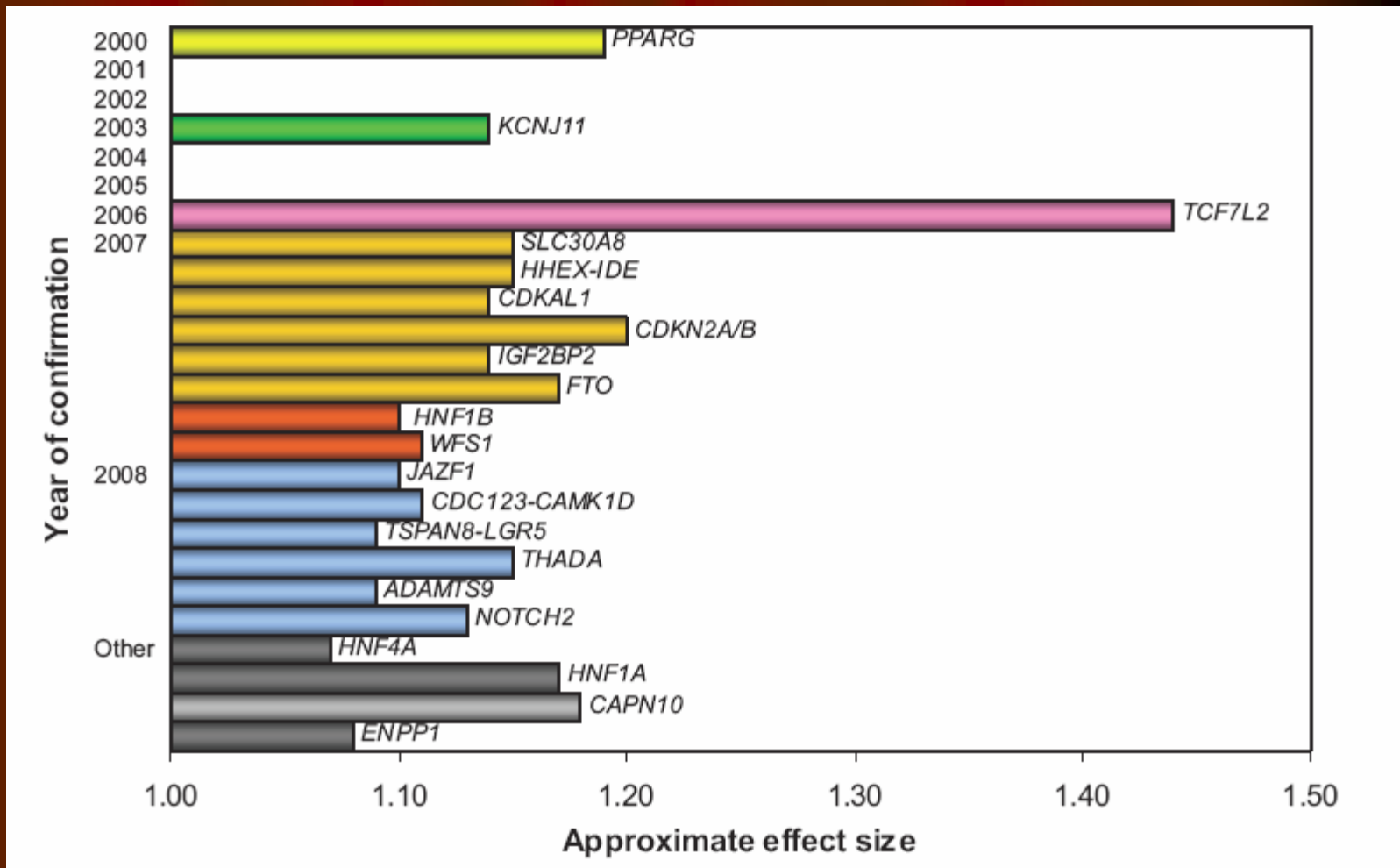
Codifica la proteína wolfrina. Afecta la secreción de insulina).

- 4-HNF1B ( Factor hepatocitorio nuclear 1 o TCF2, MODY1)

**ETAPA GWAS**

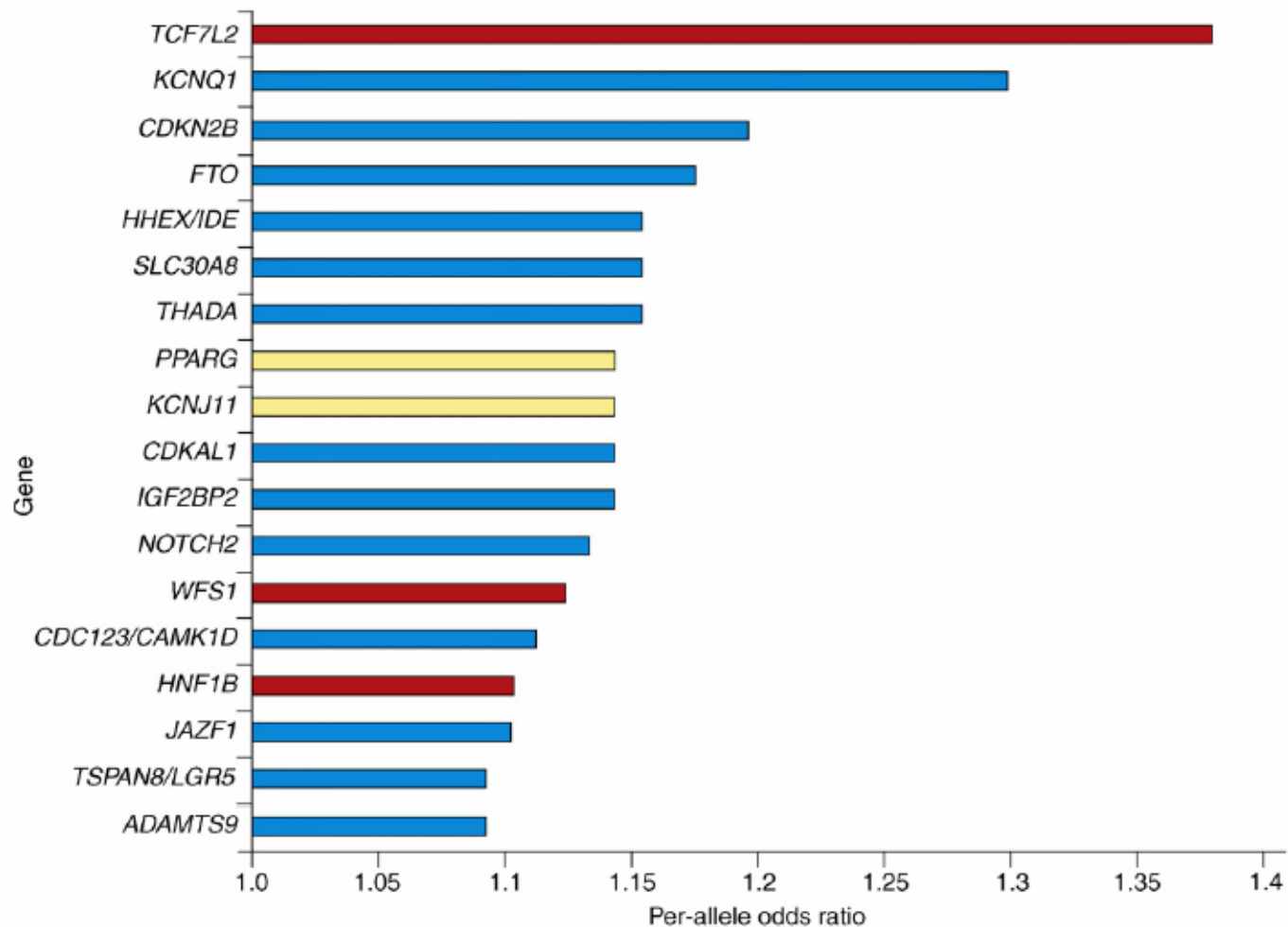
**2007-**

# GENETIC LOCI ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES





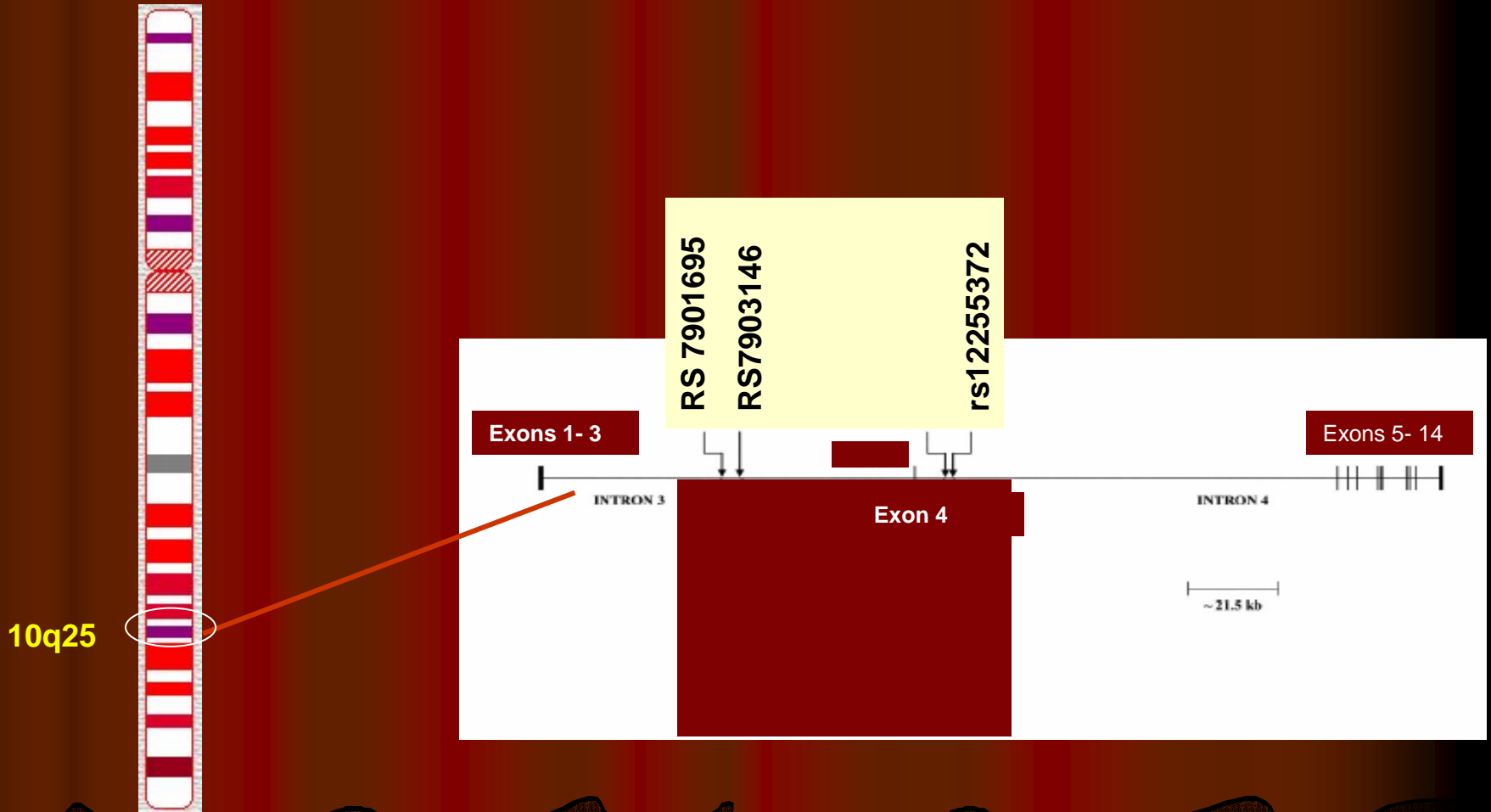
# Effect sizes of known type 2 susceptibility loci



TRENDS in Genetics

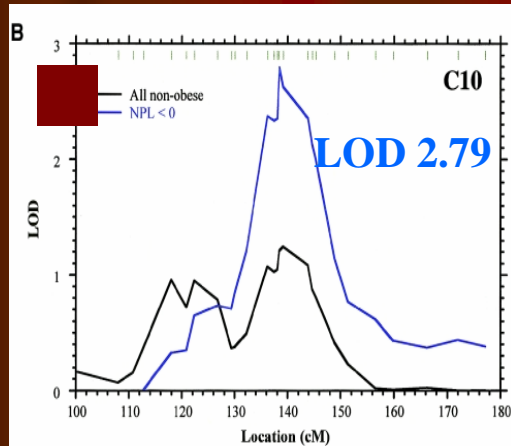
# I. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene

Chrom. 10



# Nuevo Gen identificado y Susceptibilidad a DM2: *TCF7L2*

## 10q locus



Am J Hum Genet.  
2003;73(2):323-335

228 Microsatellite markers across a 10.5-Mb region were genotyped in 1185 Icelandic type 2 individuals and 931 unrelated population controls.

Microsatellite marker DG10S478, located in *TCF7L2*, was associated with type 2 diabetes.

DG10S478 composite allele X association to type 2 diabetes was replicated in two additional cohorts (Danish and European-American cohorts).

Subjects (N:T2D/control)	Affected frequency	Control frequency	Relative Risk [95%CI]	P
Iceland (1,185/931)	0.364	0.276	1.50 [1.31, 1.71]	$2.1 \times 10^{-9}$
Denmark (228/539)	0.331	0.260	1.41 [1.11, 1.79]	0.0048
USA (361/530)	0.385	0.253	1.85 [1.51, 2.27]	$3.3 \times 10^{-9}$
Combined	-	-	1.56 [1.41, 1.73]	$4.7 \times 10^{-18}$

(Grant et al., Nat Genet 2006)

➔ *TCF7L2* confiere riesgo de DM2 en poblaciones de origen Europeo.

# Asociaciones de SNPs *TCF7L2* con rasgos cuantitativos diabetes

Population

quantitative traits

Iceland, Denmark, USA

none

Finland

none

USA (DPP)

**Insulin secretion** ↓ insulin sensitivity ↑

USA

none

UK

birth weight ↑

France

younger onset of type 2 diabetes

Scandinavia, Poland, USA

**Insulin secretion** ↓

Botnia

**Insulin secretion** ↓

Sweden

none

Japan

none

There are several reports on significant association between *TCF7L2* and impaired insulin secretion.

# Expresión de Genes de DM2



**HHEX**

**HNF1B**

**KCNQ1**

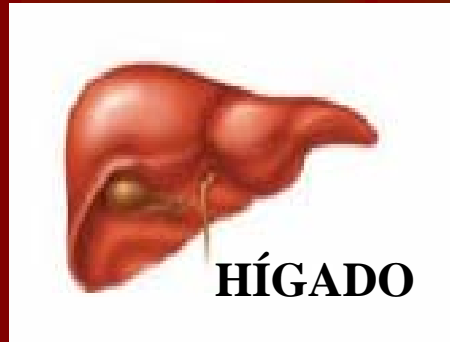
**NOTCH2**

**TCF7L2**

**THADA**

**TSPAM8**

**WFS1**



**PPARG**



**IGF2BP2**

**PPARG**



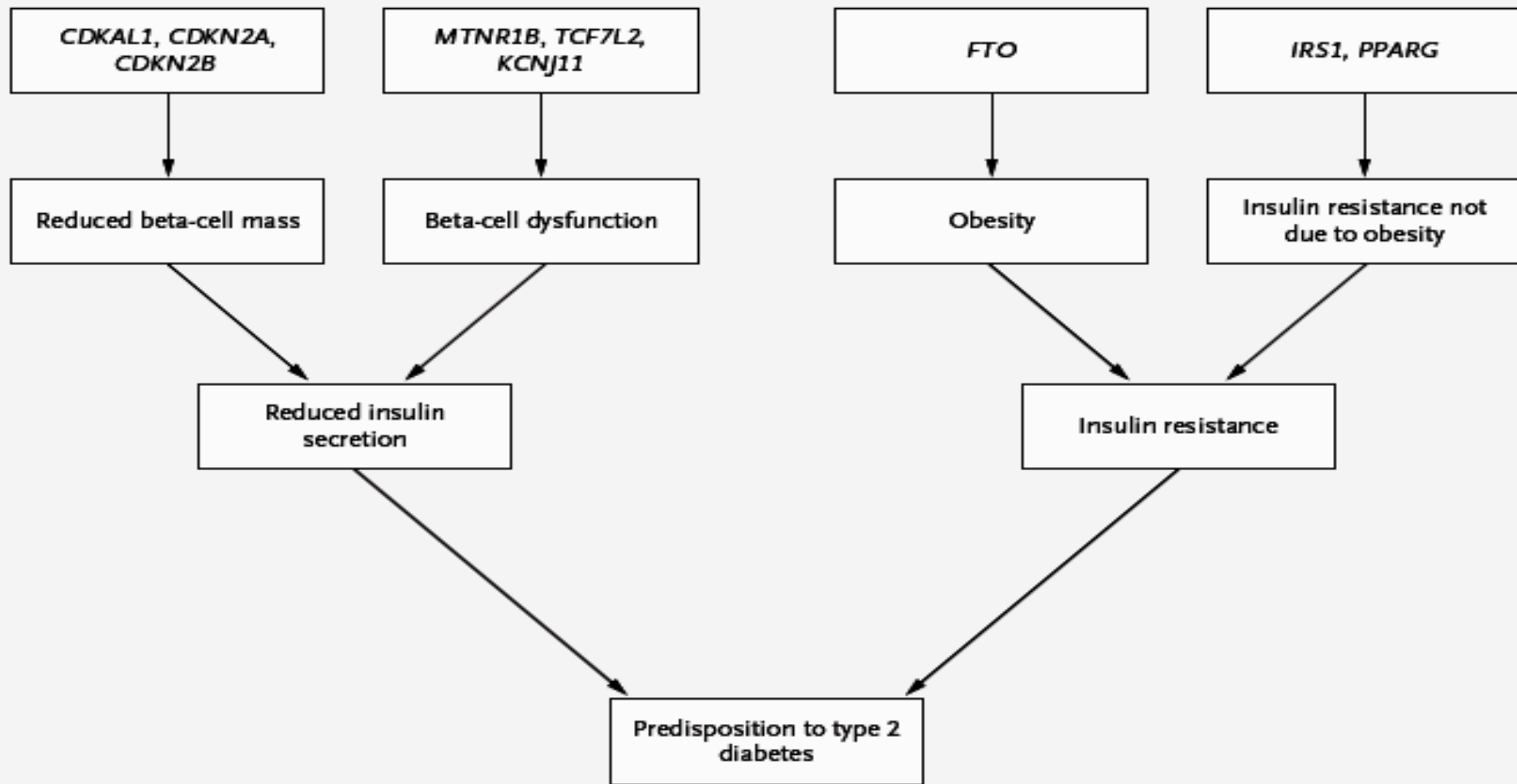
**HNF1B**

**IRS1**

**KCNJ11**

**NOTCH2**

**WFS1**



**Figure 3. Pathways to Type 2 Diabetes Implicated by Identified Common Variant Associations.**

Type 2 diabetes results when pancreatic beta cells are unable to secrete sufficient insulin to maintain normoglycemia, typically in the context of increasing peripheral insulin resistance. The beta-cell abnormalities fundamental to type 2 diabetes are thought to include both reduced beta-cell mass and disruptions of beta-cell function. Insulin resistance can be the consequence of obesity or of obesity-independent abnormalities in the responses of muscle, fat, or liver to insulin. Examples of susceptibility variants that, given current evidence, are likely to influence predisposition to type 2 diabetes by means of each of these mechanisms are shown.

**“Diabetes mellitus: a geneticist’s  
nightmare”**

**James Neel, 1976**



**“The genetics of type 2 diabetes:  
no longer a nightmare scenario”**

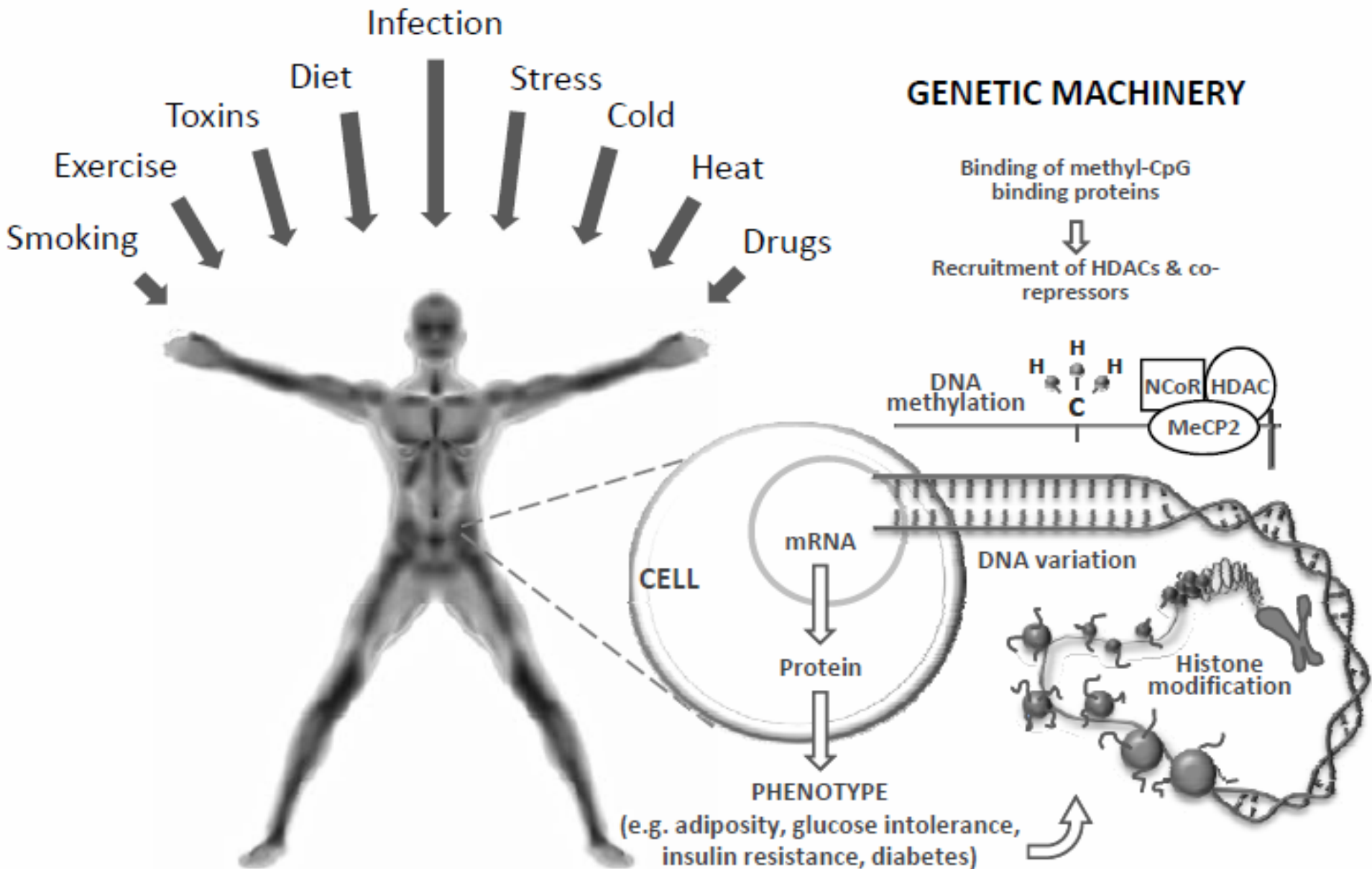
**David Sharp, Science Watch, 2008**

# Epigenetica

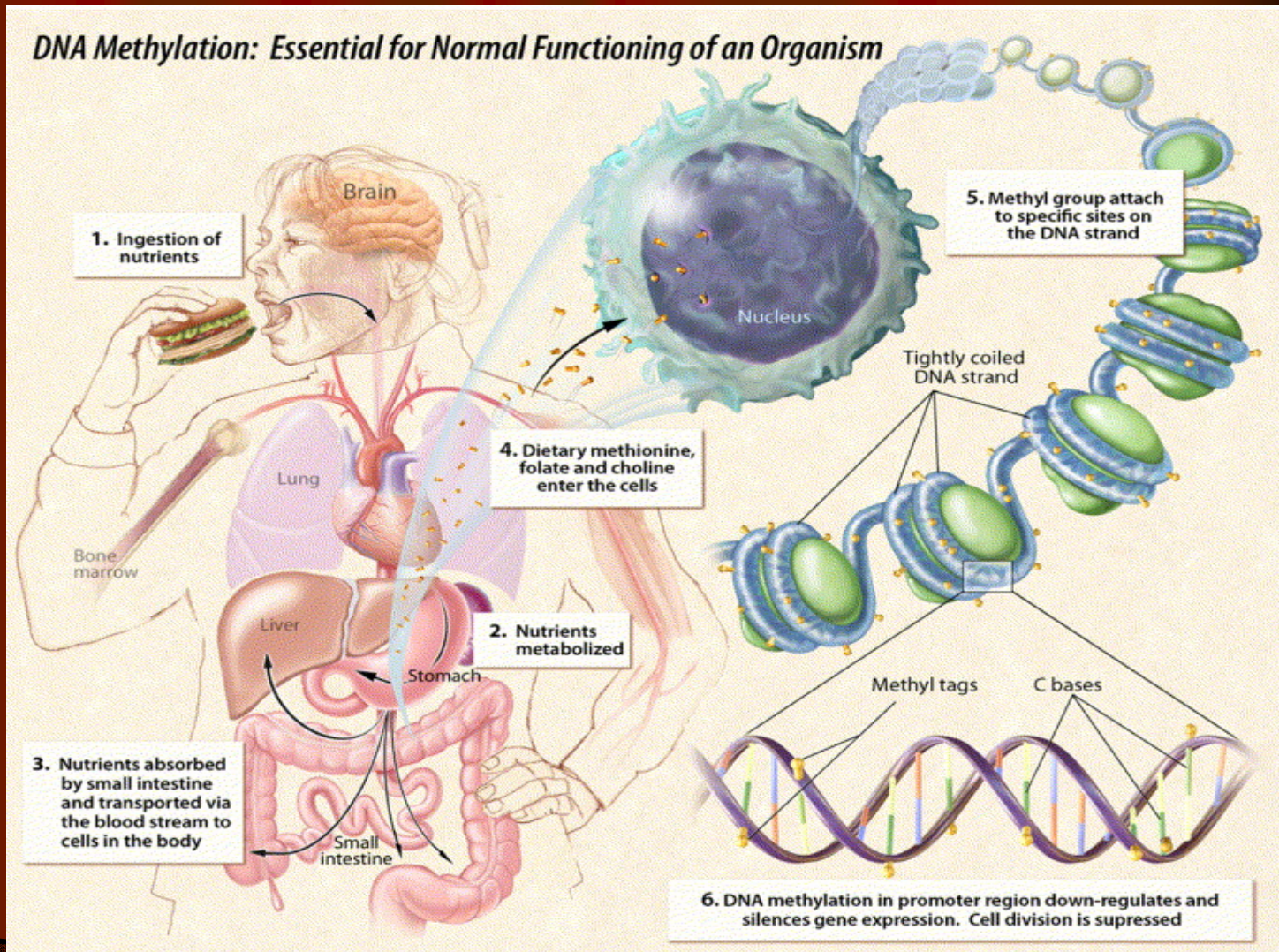
Es el estudio de los cambios *heredables* en la *expresión* un/os gen/nes que ocurren en ausencia de cambios en la propia secuencia del ADN



# ENVIRONMENTAL TRIGGERS



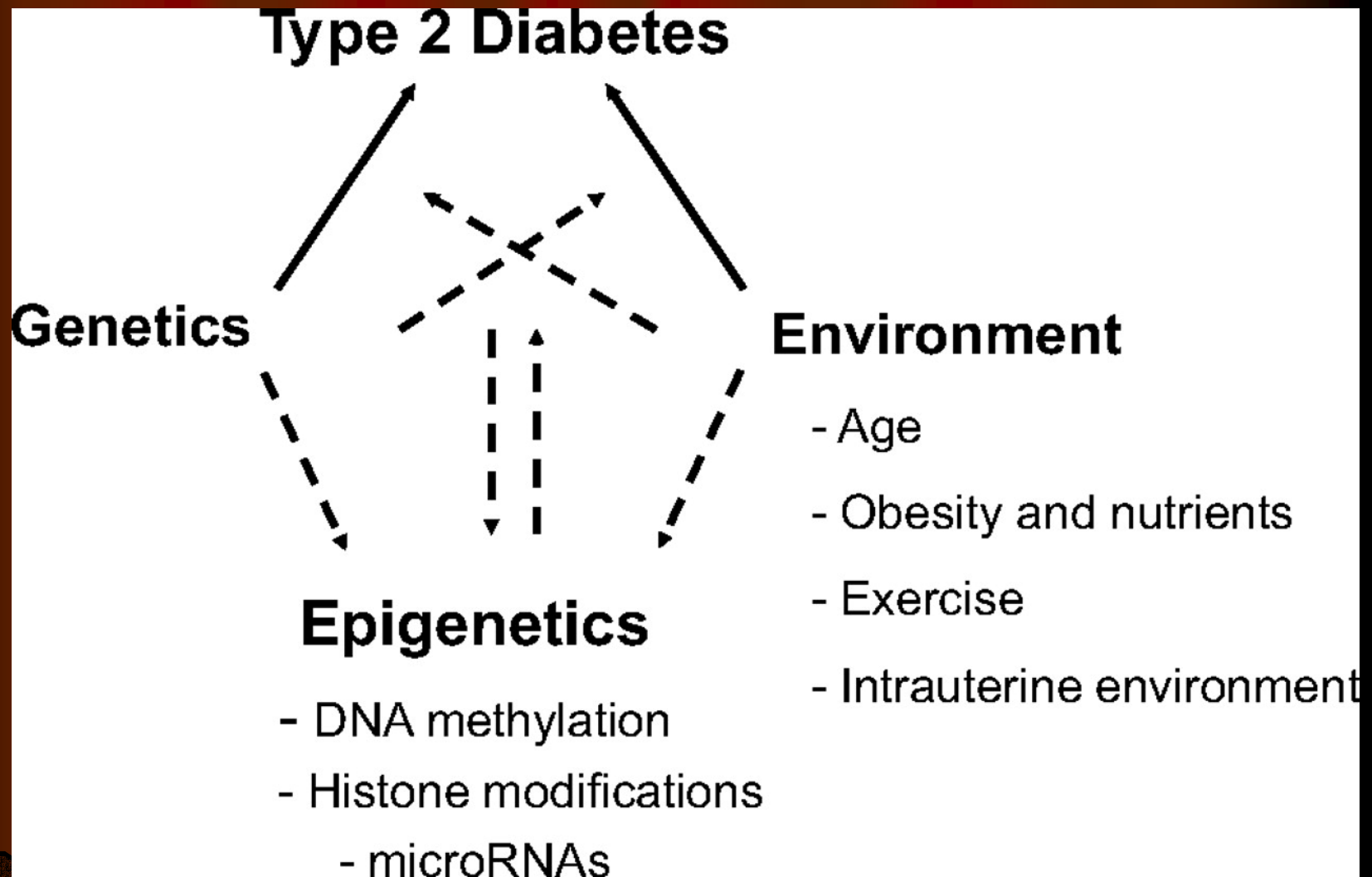
# Factores Dietéticos y regulación de la metilación del DNA.



# EJEMPLOS EPIGENETICOS EN DM2

- En adultos nacidos con bajo peso, la dieta hipergrasa induce RI y metilación en PPARGC1A muscular (Brons et al. JCEM, 2010)
- Aumentada metilación y reducida expresión de PPARGC1A en páncreas y músculo en DM2 (Ling et al. Diabetologia, 2008)
- miR-147 regula la respuesta inflamatoria de macrófagos y es inducida por TLR-2, 3 y 4 en ratas (Liu et al. PNAS, 2009)
- miR-17-5p y miR-132 se asocia a reducción en RI, grasa visceral y glucemia en humanos (Klötting et al. Plos One, 2009)
- miR-21, miR-34a y miR-146a favorecen la falla beta inducida por IL1B & TNFA (Roggli et al. Diabetes, 2010), y miR-34a y miR-146a inducen lipoapoptosis beta (Lovis et al. Diabetes, 2008)

# Model proposing a role for epigenetic mechanisms in the pathogenesis of type 2 diabetes



# PRINCIPALES RESULTADOS

GEN	SNP	EFEECTO
ABCC8 (SUR1) ligado a KCNJ11 (E23K)	Ser1369Ala	Mayor Respuesta a Gliclazida
TCF7L2	rs7903146 (C/T)	Menor Respuesta a Sulfonil.
CYP2C9	*2 Arg144Cys *3 Ile359Leu	Mayor Respuesta a Sulfonil.
SLC22A1 (OCT1)	rs622342 (A>C)	Mayor respuesta a metformina

# EPIGENÉTICA Y OBESIDAD, EPIOBESOGENES. UN CRECIENTE NÚMERO DE GENES CON FUNCIONES ESPECÍFICAS DE PREDISPOSICIÓN A LA OBESIDAD ESTÁN REGULADOS POR MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS (I)

Obesity-related condition	Gene symbol	Name	Epigenetic evidence	Refs.
Adipogenesis	<i>PPARGC1A</i>	Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 alpha	Important in human islet insulin secretion	118,128
Adipogenesis	<i>ESR1</i>	Estrogen receptor alpha	Prognostic value of ER hypermethylation	277
Adipogenesis	<i>NR3C1</i>	Glucocorticoid receptor	Methylation status is sensitive to prenatal maternal mood	252
Adipogenesis and cell cycle	<i>CDKN1A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)	Aberrant promoter methylations related to cancer	113
Adipogenesis and inflammation	<i>LEP</i>	Leptin	Postzygotic development, adipocyte maturation, and cellular aging	284,285,313

# EPIGENÉTICA Y OBESIDAD, EPIOBESOGENES. UN CRECIENTE NÚMERO DE GENES CON FUNCIONES ESPECÍFICAS DE PREDISPOSICIÓN A LA OBESIDAD ESTÁN REGULADOS POR MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS (II)

Obesity-related condition	Gene symbol	Name	Epigenetic evidence	Refs.
Energy metabolism	<i>COX7A1</i>	Cytochrome <i>c</i> oxidase subunit VIIa polypeptide 1 (muscle)	Age influences DNA methylation	<a href="#">287</a>
Inflammation	<i>SOD3</i>	Extracellular superoxide dismutase	Development of foam cells	<a href="#">283</a>
Inflammation	<i>SOCS1</i>	Suppressor of cytokine signaling 1	Severity of liver fibrosis and hepatocarcinoma	<a href="#">280</a>
Inflammation	<i>SOCS3</i>	Suppressor of cytokine signaling 3	Role in cellular growth and migration and melanomas	<a href="#">281</a>
Inflammation and apoptosis	<i>CASP8</i>	Caspase 8	Hypermethylation in neuroblastomas and medulloblastomas	<a href="#">278</a>
Inflammation and insulin resistance	<i>IL8</i>	Interleukin 8	Inflammation in the oral mucosa by periodontitis induce hypomethylation	<a href="#">117</a>

# PERSPECTIVAS

- **Proyecto 1.000 Genomas (hipótesis mutaciones raras)**
- **Mapeo Genómico Fino de Áreas de Interés**
- **Genética Funcional de Nuevos Genes**
- **Profundización de GWA**
- **Epigenética**



# CONCLUSIONES GENERALES I

- En casos de herencia monogénica, la información genética es importante para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes bien seleccionados.

En los casos de DM2/Obesidad poligenical multifactorial la aportación (hasta ahora) de los genes identificados en DM2/Obesidad es modesta y apenas explican el 5-10% o menos de herencia.

Es problemático utilizar esa información para el diagnóstico/pronóstico/ tratamiento de esos pacientes.


# CONCLUSIONES GENERALES II

- Los loci identificados por GWAS sólo explican una fracción muy pequeña de las variaciones interindividuales en la predisposición a DM2/Obesidad y no conocemos la funcionalidad de muchos de ellos.

Los cambios epigenéticos pueden explicar esas diferencias y pueden ser “heredados” pero reversibles.

# CONCLUSIONES GENERALES III

- En 2011, queda aún por conocer la mayor parte del “genoma” predisponente a DM2/Obesidad. Sin embargo existen ya, un creciente número de tecnologías de alta resolución para detectar SNPs de baja frecuencia, que en un futuro próximo podrán proporcionar una información genética exhaustiva y facilitar el camino para una Medicina Clínica personalizada de DM2/Obesidad

A nighttime photograph of the Alhambra in Granada, Spain. The illuminated towers and walls of the fortress are the central focus, set against a dark sky and the silhouettes of mountains in the background. A large, multi-colored text overlay is positioned in the lower half of the image.

**GRACIAS  
POR SU  
ATENCIÓN**