

## Avances de genética molecular en el estudio de la diabetes

Dr. Fabio Salamanca Gómez\*

La diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), también denominada diabetes tipo 2, es un padecimiento poligénico que afecta a cerca del cinco por ciento de la población adulta. La diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) o tipo 1, aparece más temprano y tiene una prevalencia de 0.2 por ciento para la edad de 20 años. En las dos entidades, la investigación de genética molecular de los últimos años ha hecho notables progresos. Debe mencionarse que la localización de genes presenta una dificultad mayor en las enfermedades poligénicas, que en aquellos trastornos en los cuales el fenotipo depende de la interacción de un solo par de alelos, como ocurre en los padecimientos de herencia mendeliana simple, tales como la fibrosis quística del páncreas, la fenilcetonuria, la neurofibromatosis, la hemofilia o la distrofia muscular de Duchenne.

Sin embargo, el desarrollo de algunas recientes estrategias ha resultado de enorme utilidad para localizar genes de efecto mayor, en los padecimientos poligénicos o multifactoriales, en los cuales el fenotipo depende de una compleja interacción entre los factores genéticos y los ambientales, actuando los primeros como genes de susceptibilidad, y los segundos, como desencadenantes o precipitantes del padecimiento.

En relación con la diabetes tipo 2, hay que señalar que algunas poblaciones presentan frecuencia muy elevada, como ocurre con los Pima de Arizona (40%), o algunas poblaciones micronecias (30%) y que por su componente genético, la concordancia entre gemelos monocigóticos (idénticos) es cercana al 100 por ciento. Por supuesto, los parientes de los afectados tienen mayor riesgo de afección que el existente en la población general.

Algunos genes de notable interés y que implican susceptibilidad a la diabetes, han sido localizados en los cromosomas humanos. Se sabe de mutaciones del gen que codifica para la glucoquinasa, enzima responsable en el primer paso del metabolismo de la glucosa, localizado en 7p15-13; otros dos genes de susceptibilidad se han ubicado en el cromosoma 20 y en el cromosoma 12.

Mutaciones o deleciones en el genoma mitocondrial (mtDNA) se han encontrado en diabetes con transmisión por vía materna, ya que las mitocondrias están presentes sólo en el gameto femenino (óvulo), asociada con sordera. Más recientemente, dos nuevas mutaciones revisten gran interés: por una parte, se ha descrito que las mutaciones en el gen del receptor del glucagón, que pertenece a la superfamilia de las proteínas G y que está localizado en 17q25, también implica susceptibilidad a la

\* Académico numerario

diabetes; y por la otra, lo que también es muy llamativo, se ha descubierto que la resistencia a la acción de la insulina está asociada a una sobreexpresión de la glicoproteína de membrana PC-1, cuyo gen está localizado en 6q22-23.

Los genes de susceptibilidad a la diabetes tipo 1 están relacionados con el complejo principal de histocompatibilidad, localizado en 6p21, ya que el 95 por ciento de los pacientes son DR3 o DR4 y cerca de 55 a 60 por ciento, tienen ambos antígenos. El otro grupo de genes de susceptibilidad, está localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5) y, recientemente, en esta región se ha descubierto que los repetidos de número variable (VNTR, por sus siglas en inglés), localizados río arriba del gen de la insulina, muy cerca de su promotor, están relacionados con la presencia de este tipo de diabetes. Por otra parte, se han encontrado otros genes de susceptibilidad, localizados en 11q, 1Sq, 6q y 2q3 1-33.

Estas localizaciones no sólo contribuyen al mapeo de los genes en los cromosomas humanos, sino principalmente abren alentadoras perspectivas para prevenir este padecimiento tan importan-

te por su frecuencia y sus manifestaciones clínicas y permite prever el desarrollo de herramientas terapéuticas racionales en el futuro cercano.

## Bibliografía

1. Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Sassen S y col. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1994; 373: 448-151.
2. Almid K, Bjorback C, Vestergaard H, Hansen T y cols. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor, substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1993; 3 12: 828-832.
3. Hotamisligil GS, Budavan A, Murray O, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase of the insulin receptor in obesity-diabetes-central role of tumor necrosis factor alpha. *J. Clin. Invest.* 1994;94:1543-1549.
4. Bennet ST, Lucassen AM, Gough SCL, Powell EE y col. Susceptibility to human type 1 diabetes of 100M2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nature genet.* 1995;9:284-292.
5. Hager J, Hansen L, Vionett N y col. A missense mutation in the glucagon receptor gene is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature genet.* 1995;9:299-304.