

27 DE SEPTIEMBRE DE 2000

Investigadores descubren un nuevo causante genético de la diabetes tipo 2

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Chicago han identificado un nuevo causante genético de la diabetes tipo 2.

Los científicos dicen que su descubrimiento ofrece una mayor comprensión sobre los orígenes de la diabetes tipo 2, un importante problema de salud pública que afecta a más de 135 millones de personas en todo el mundo. La incidencia de diabetes tipo 2 se encuentra en aumento, y actualmente corresponde a cerca del 90 por ciento de los casos de diabetes. Si la diabetes tipo 2 no se trata, puede causar ceguera, enfermedades cardíacas y renales, apoplejía, pérdida de miembros y reducción en la expectativa de vida.

"Este fue el primer examen genético para los genes de la susceptibilidad a la diabetes tipo 2, que se realiza a nivel de todo el genoma. Demostró, efectivamente, que se pueden mapear los genes de la susceptibilidad para ese trastorno."

— Graeme Bell

El equipo de investigación multiinstitucional, que incluye al investigador del HHMI Graeme Bell y a sus colegas en la Universidad de Chicago, anunció su descubrimiento en un artículo publicado en el número de octubre de 2000 de *Nature Genetics* y en un segundo artículo publicado en octubre de 2000, en *Journal of Clinical Investigation*.

El informe en *Nature Genetics* detalla el descubrimiento de los científicos en el que variaciones genéticas pequeñas, llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés), en el gen para la calpaina-10 están asociadas a la diabetes tipo 2 en una población de mexico-americanos que son susceptibles a la enfermedad. El informe también involucró a ese gen en la diabetes de una población aislada de personas provenientes de Finlandia.

En el artículo del *Journal of Clinical Investigation*, los científicos demostraron que un grupo de los indios pima con alto riesgo de contraer diabetes también tenían polimorfismo en calpaina-10. Este grupo tenía resistencia a la insulina y presentaba niveles reducidos de expresión génica de calpaina-10, demostrando que el polimorfismo se relaciona con la enfermedad. Ese estudio también fue conducido por los coautores que se encuentran en los Institutos Nacionales de Diabetes y de Enfermedades Digestivas y del Riñón de los Institutos Nacionales de la Salud, que también fueron coautores en el trabajo en *Nature Genetics*.

La búsqueda de un gen específico para el defecto genético que subyace a la diabetes tipo 2 comenzó después de que Bell y el investigador Craig Hanis, de la Universidad de Texas, en Houston, condujeran un examen genético en 1996 que localizó al gen para la susceptibilidad a la diabetes en una población de mexico-americanos de Texas, que eran altamente susceptibles a la diabetes. Esa población a sido estudiada por más de dos décadas por Hanis-coautor del trabajo en *Nature Genetics* -y sus colegas. El examen genético relaciona estadísticamente al mayor riesgo de contraer diabetes con un gen desconocido presente en el cromosoma 2, que los científicos llaman *NIDDM1*.

"Este fue el primer examen genético para los genes de la susceptibilidad a la diabetes tipo 2, que se realiza a nivel de todo el genoma", dijo Bell.

"Demostró, efectivamente, que se pueden mapear los genes de la susceptibilidad para ese trastorno". El descubrimiento lanzó a Bell, a Hanis y a sus colegas a una búsqueda para identificar al gen específico y a las variantes que causan la susceptibilidad incrementada a la diabetes en esta población.

"Tal identificación nunca se había realizado para un trastorno genéticamente complejo como la diabetes tipo 2", dijo Bell. "Era extraordinariamente difícil porque la localización del gen no está definida con exactitud por eventos de recombinación, como lo está en un trastorno de un solo gen. En cambio, sólo existe una posibilidad de que el gen esté en una región particular, por lo que la región en la que se tiene que buscar es mucho más grande que la que se busca en un trastorno de un solo gen".

Al secuenciar las muestras de ADN de la población de mexico-americanos en estudio y al realizar el análisis estadístico de las secuencias de ADN, los investigadores achicaron la búsqueda del gen, llevándola de una región extensa del cromosoma 2 a una región mucho más manejable de 66.000 pares de bases de ADN. El análisis adicional los condujo a SNPs en un gen previamente desconocido, llamado *CAPN10*. El gen codifica para calpaina-10, una enzima que cliva proteínas, llamada proteasa, dijo Bell.

"Nadie tenía a esta proteasa en la lista de genes favoritos para afectar la secreción o la acción de la insulina, o la producción hepática de glucosa", dijo Bell. "La gente se centraba en el receptor de la insulina y en la vía del receptor de la insulina; en los tejidos que responden a la insulina o el mecanismo secretor que regula el metabolismo de la glucosa en las células

pancreáticas beta. No pensaban en las proteasas".

Aún más, los SNPs ni siquiera estaban en las porciones que codifican para la proteína del gen *CAPN10*, excepto en las regiones del gen que no codifican, llamadas intrones. Los intrones son segmentos del gen que se quitan cuando un gen se copia a ARN mensajero (ARNm) para hacer la proteína funcional. Según Bell, sus estudios sugieren que los SNPs que encontraron, de alguna manera, disminuyen el nivel de expresión de *CAPN10*, contribuyendo así a la susceptibilidad a la diabetes en las poblaciones afectadas. Bell acentuó que falta una enorme cantidad de trabajo para entender la función de calpaina-10 y sus variantes en la susceptibilidad a la diabetes.

"Claramente, una vez que entendamos más sobre la vía, podremos generar nuevas metodologías terapéuticas para tratar la diabetes", dijo Bell. "Pero actualmente no sabemos lo suficiente sobre la vía para predecir si se ocurrirá. Este descubrimiento es, ciertamente, una pieza importante del rompecabezas, pero a pesar de haber llegado tan lejos terminamos encontrándonos con muchos más desafíos por delante", dijo.

Por ejemplo, a los investigadores les gustaría entender cómo las distintas versiones del gen, o alelos, que encontraron pueden interactuar para aumentar la susceptibilidad a la diabetes. Su hipótesis actual es que la susceptibilidad a la diabetes se consigue por medio de un efecto de "dos golpes":

"La idea de los dos golpes es que un alelo afecta la expresión de calpaina-10 en, por ejemplo, las células pancreáticas beta", dijo Bell. "Y el otro alelo afectaría la expresión en un tejido que responde a la insulina. Así, se requeriría un defecto en ambos tejidos para contraer diabetes tipo 2".

El estudio de la expresión de *CAPN10* en indios pima es importante, dijo Bell, "porque demostramos que las variaciones en *CAPN10* afectan, en efecto, la expresión del gen en el músculo esquelético, como habíamos predicho. Además, los individuos que presentan un alto riesgo de diabetes, tienen niveles menores de ARNm para calpaina-10 en el músculo esquelético".

"Además, el estudio de los pimas muestra una linda correlación entre los niveles de ARNm de calpaina-10 en el músculo esquelético, y el metabolismo de la glucosa por el músculo esquelético. Así que esto comienza a proporcionar una cierta comprensión sobre mecanismo de este defecto".

Más generalmente, Bell dijo que espera que el éxito de su búsqueda para los genes de la susceptibilidad para la diabetes tipo 2 inspire a que otros científicos aborden otras enfermedades genéticas complejas. "Por supuesto, recién estamos empezando, pero el éxito que hemos tenido hasta ahora con la diabetes tipo 2 significa que los investigadores que buscan los genes para el asma, la esquizofrenia y otros trastornos que también tienen una base genética compleja, también tendrán una alta probabilidad de éxito", dijo.