

Un nuevo gen de predisposición a la diabetes tipo 2

Fabio Salamanca-Gómez*

La diabetes tipo 2 o Diabetes No Insulino Dependiente (DNID) constituye un grave problema de salud pública en nuestra población. Su frecuencia en la población general es muy elevada y las complicaciones en sujetos mayores de 50 años van en aumento.

La diabetes tipo 2 constituye un claro ejemplo de patología poligénica o multifactorial en la cual participan varios genes de susceptibilidad o predisposición, que interactúan en forma compleja y permanente con factores de índole ambiental.

Por estas razones, la localización de genes en estos trastornos constituye un reto mucho mayor que el que implica la localización de genes de patología mendeliana simple, como la corea de Huntington o la fibrosis quística del páncreas.

Hace pocos años, Hanis y colaboradores¹ en un estudio llevado a cabo en población mexicana-americana del estado de Texas, habían encontrado un gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 localizado en la región distal del brazo largo del cromosoma 2 (2q37.3), pero la naturaleza de este gen no había sido dilucidada.

En un reciente y extraordinario trabajo Horikawa y colaboradores² investigaron esta región cromosómica mediante clonación posicional y encontraron, en forma totalmente inesperada, que polimorfismos en el gen que codifica para una cisteín-proteasa, la calpaína 10, están asociados con la presencia de diabetes tipo 2.

Las calpaínas, proteasas activadas por calcio constituyen una familia de cisteín-proteasas no lisosomales que se encuentran en todos los teji-

dos³. La subunidad catalítica tiene cuatro dominios: el dominio I, aminoterminal, es el regulatorio; el dominio II, corresponde a la acción de proteasa y es homólogo a la papaína; el dominio III, es un dominio de unión cuya función se desconoce, y el dominio IV es el dominio similar a la calmodulina, de unión al calcio. La calpaína 10 carece de este último dominio, su gen tiene 15 exones con una longitud de 31 kilobases y presenta un procesamiento alternativo que genera ocho formas diferentes de calpaína 10, lo que sugiere que esta proteasa tiene muy diversas e importantes funciones celulares.

Horikawa y colaboradores² inicialmente estudiaron 10 pacientes diabéticos y secuenciaron en ellos una región de 66 kilobases, que incluía el gen de la calpaína 10, y encontraron 179 polimorfismos, principalmente del tipo de la substitución de un simple nucleótido, SNPS por sus siglas en inglés. De estos 179 polimorfismos, 63 fueron estudiados en 100 pacientes diabéticos y en 100 controles y los resultados fueron sorprendentes: un SNP, el denominado UCSNP-43, localizado en el intrón 3 y que implica un cambio de guanina por adenina, demuestra una fuerte asociación con diabetes tipo 2. Al estudiar los haplotipos para los UCSNP-43, 19 y 63, el haplotipo 112/121 implica en la población mexicana-americana un riesgo 2.8 veces mayor para presentar diabetes no insulino dependiente.

Lo primero que llama la atención de estos novedosos hallazgos es que el polimorfismo esté localizado en un intrón y no en un exón. Los autores demuestran, sin embargo, que este polimorfismo puede regular la expresión del gen de la calpaína 10.

* Académico titular.

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020.

El segundo aspecto, por supuesto de mayor trascendencia, es cómo puede un polimorfismo de un gen no implicado previamente con la diabetes tipo 2, relacionarse con esta patología?

Hay que considerar que las calpaínas están involucradas en numerosas funciones celulares que incluyen señales intracelulares, proliferación y diferenciación celular, y particularmente, en la diferenciación de adipocitos⁴ y en la regulación del substrato 1 del receptor de la insulina⁵.

Debe mencionarse, además, que mutaciones en el gen de la calpaína 3 originan la distrofia muscular de cintura tipo 2A, autosómica recesiva⁶ y que mutaciones en el gen homólogo a la calpaína 5 del humano causan alteraciones de la diferenciación sexual en el *Caenorhabditis elegans*.⁷

Por otra parte, se ha demostrado la presencia de RNA mensajero (mRNA) de calpaína 10 en las células beta de los islotes del páncreas, en las células hepáticas y en las células musculares, todas relacionadas con el control de los niveles de la glucosa; y también recientemente se ha informado⁸ que el gen de la calpaína 3, localizado en el brazo largo del cromosoma 15, y el de la prohormona convertasa-1 están asociados con diabetes y obesidad⁹.

Estos hallazgos demuestran hechos completamente novedosos en el estudio de la patofisiología de la diabetes y abren nuevas y promisorias perspectivas para la prevención, el diagnóstico oportu-

no y el tratamiento de una de las condiciones más gravemente limitantes en los seres humanos.

Referencias

1. **Hanis CL et al.** A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nature Genet* 1996;13:161-166.
2. **Horikawa Y et al.** Genetic Variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genet* 2000;26:163-175.
3. **Carafoli E, Molinari M.** Calpain: a protease in search of a function. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:193-203.
4. **Patel YM, Lane DM.** Role of calpain in adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1279-1285.
5. **Smith LK, Rice KM, Gamer CW.** The insulin-induced down-regulation of IRS-1 in 3T3-L1 adipocytes is mediated by a calcium-dependent thiol protease. *Mol Cell Endocrinol* 1996;122:81-92.
6. **Richard I et al.** Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995;81:27-40.
7. **Barnes TM, Hodgkin J.** The tra-3 sex determination gene of *Caenorhabditis elegans* encodes a member of the calpain regulatory protease family. *EMBOJ* 1996;15:4477-4484.
8. **Cox NJ et al.** Loci on chromosomes 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans. *Nature Genet* 1999;21:213-215.
9. **Jackson RS et al.** Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genet* 1997;16:303-306.