



Revista de Endocrinología y Nutrición  
Vol. 20, No. 4 • Octubre-Diciembre 2012 • pp 169-174

## Artículo de revisión

# Epigenética y diabetes: El rol de las DPP-4

Marcelo Alejandro Storino-Farina,\* Miguel Ángel Contreras-Zambrano\*\*

## Resumen

La diabetes es actualmente una de las enfermedades más frecuentes y su incidencia está aumentando a una velocidad increíble. Constituye una de las principales causas de muerte en el mundo. A pesar de que actualmente se cuenta con mejores métodos de diagnóstico y tratamiento que ayudan a mejorar la esperanza de vida del paciente con diabetes; el 50% de todos los casos permanecen sin diagnosticar; es decir, hay un paciente diabético no diagnosticado por cada uno diagnosticado. Hay muchos tratamientos para la diabetes, entre los que se encuentran los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La dipeptidil peptidasa-4 tiene una amplia distribución en el cuerpo humano y ejerce efectos pleiotrópicos a través de su actividad peptidasa. El péptido diana más representativo es el péptido similar al glucagón 1 y sus resultados de inhibición se reflejan en intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y esteatosis hepática. Estudios recientes han identificado una serie de factores genéticos que explican en parte la variabilidad interindividual de la susceptibilidad a la diabetes. La epigenética se puede definir como el proceso de cambiar la función de un gen (probablemente transferible) sin ningún cambio en la secuencia de nucleótidos. Los efectos epigenéticos pueden ser alterados por el entorno y convertirse en mecanismos patógenos potencialmente importantes en enfermedades complejas y multifactoriales como la diabetes de tipo 2. Los mecanismos epigenéticos están estrechamente relacionados. Todos ellos trabajan en diferentes niveles de la organización genética que proporciona modificaciones totalmente pertinentes de la estructura de la cromatina. Una cromatina estrecha es menos accesible para la transcripción, por lo tanto, el objetivo gen se silencia y el producto no está codificado porque cuando un gen se «apaga», es metilado, o se suprime su información genética, no será transcrito. Este proceso es reversible, de modo que un gen que se «apaga» puede ser reactivado. La metilación del ADN es la principal modificación epigenética del genoma humano y regula aspectos claves de sus características. Se trata de un mecanismo de silenciamiento de genes con papel evidente en la supresión transcripcional. El nucleosoma es la unidad básica de la cromatina y las histonas son parte del núcleo de esta unidad funcional. Las histonas son objeto de modificaciones químicas en ambos de sus dominios: el globular y las colas N-terminales. Los efectos de estas modificaciones transforman la naturaleza del nucleosoma, por lo que «se abre» o «apaga» la cromatina a fin de que la transcripción se dé a lugar. La acetilación es una de las mejores modificaciones de las histonas estudiadas y es catalizada por la «histona acetiltransferasa». Otro mecanismo bien conocido es la metilación de las histonas, que es catalizada por enzimas llamadas «histonas metiltransferasas». Uno de los avances más importantes en la biología ha sido el descubrimiento de moléculas de ARN que regulan la expresión génica. Éstas se llaman «ARN cortos de interferencia» o «silenciamiento de ARN», y son pequeñas moléculas de ARN que desencadenan el proceso de silenciar por la interferencia. La DPP-4 es una peptidasa de 110 kDa asociada a la membrana de las células, fibroblastos y linfocitos epiteliales y endoteliales. Además de la función inmunológica, la DPP-4 se asocia con la sensibilidad a los agentes anticáncer en neoplasias malignas hematológicas. Los cambios epigenéticos asociados con la diabetes tipo 2 siguen siendo poco conocidos. Sin embargo, la epigenética juega un papel importante en el aumento de la incidencia de la diabetes tipo 2. En los años por venir será un gran desafío dar a conocer la intromisión de las modificaciones de las histonas y la metilación del ADN en la patogénesis de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, epigenética, dipeptidil peptidasa-4, DPP-4, histonas.

\* Médico Internista, Gerente Médico de MSD de Venezuela. Médico Internista Consultante en Medistar Servicios Médicos en Caracas.

\*\* Médico Internista, Clínica Chico Sanabria, Porlamar-Margarita.

Recibido: 24-October-2013 Aceptado: 28-October-2013

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>

## Abstract

*Diabetes is currently one of the most frequent diseases and its incidence is rising at amazing speed. It constitutes one of the main causes of death worldwide. The uprising incidence rate is due partly because of better diagnostic methods and more effective treatment, all of which has enhanced the diabetic patient life expectancy. Nevertheless, 50% of all cases remain undiagnosed, which translates into one undiagnosed diabetic patient for every diagnosed one. There are many treatments for Diabetes, amongst which there are the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. DPP-4 has a wide distribution on the human body and exerts pleiotrophic effects through its peptidase activity. The most representative target peptide is the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and its inhibition results in glucose intolerance, diabetes mellitus and hepatic steatosis. Recent studies have identified a series of genetic factors that explain in part the interindividual variability of susceptibility to diabetes. Epigenetics can be defined as the process of changing the function of a gene (probably transferable) without any change on the nucleotide sequence. The epigenetics effects can be altered by the environment, turning them into potentially important pathogenic mechanisms in complex and multifactorial diseases such as type 2 diabetes. The epigenetic mechanisms are closely related. They all work at different levels of the genetic organization providing altogether relevant modifications of the chromatin structure. A narrow chromatin is less accessible to transcription, hence the target gene is silenced and the product is not codified, because when a gene is «shut down», methylated, or suppressed, its genetic information will not be transcribed. This process is reversible, so that a «shut down» gene can be reactivated. DNA methylation is the main epigenetic modification of human genome and it regulates key aspects of its features. It is a gene silencing mechanism with an evident role in transcriptional suppression. The nucleosome is the basic unit of the chromatin and the histones are part of the core of this functional unit. Histones are subject of chemical modifications on both its domains: the globular and the N-terminal tails. The effects of these modifications transform the nature of the nucleosome so it «opens» or «shuts down» the chromatin in order for the transcription to take place. Acetylation is one of the best studied histone modifications and it is catalyzed by «histone acetyltransferases». Another well-known mechanism is histone methylation which is catalyzed by enzymes called «histone methyltransferases». One of the most important breakthroughs in latest biology has been the discovery of RNA molecules that regulate gene expression. These are called «short interfering RNA» or «silencing RNA», and are small RNA molecules that unchain the process of silencing by interference. DPP-4 is a 110 kDa peptidase associated to the membrane of epithelial and endothelial cells, fibroblasts and lymphocytes. Besides the immunologic role, DPP-4 is associated with the sensitivity to anti-cancer agents on hematologic malignancies. The epigenetic changes associated with type 2 diabetes remain poorly known. However, epigenetics plays an important role in the rising of the incidence of type 2 diabetes and in the years to come it will be a great challenge to unveil the meddling of histones modifications and DNA methylation in the pathogenesis of this disease.*

**Key words:** Diabetes, epigenetics, dipeptidyl peptidase-4, DPP-4, histones.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es actualmente una de las enfermedades más frecuentes, y su incidencia está aumentando a una velocidad impresionante. Constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del mundo.<sup>1</sup> Este aumento de la tasa puede explicarse, en parte, por la mejora en los métodos diagnósticos y por un tratamiento más efectivo de la enfermedad, lo que ha aumentado la esperanza de vida del diabético.<sup>1</sup>

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de la diabetes mellitus se estimó en 35 millones de diabéticos en las Américas en el año 2000; de ellos, 19 millones (54%) residían en América Latina y el Caribe.<sup>2</sup> En el mundo occidental se estima una prevalencia que oscila entre 2 y 6% de la población, según los diferentes estudios, con el agravante de que más del 50% de los casos permanecen sin diagnosticar; es decir, por cada persona con diabetes conocida existe una desconocida.<sup>1</sup>

Existen múltiples tratamientos para la diabetes mellitus; entre ellos se encuentra la familia de los

inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Es una familia de peptidasas asociadas a la membrana, también conocidas como CD26. La DPP-4 tiene amplia distribución en órganos de todo el cuerpo y ejerce efectos pleiotrópicos a través de su actividad peptidasa.<sup>3</sup> El péptido diana representativo es el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y la inactivación del péptido similar al glucagón-1 resulta en el desarrollo de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y esteatosis hepática. Además de su actividad peptidasa, la DPP-4 es conocida por estar asociada con la estimulación inmune, la unión y la degradación de la matriz extracelular, la resistencia a los agentes contra el cáncer y la acumulación de lípidos.<sup>3</sup>

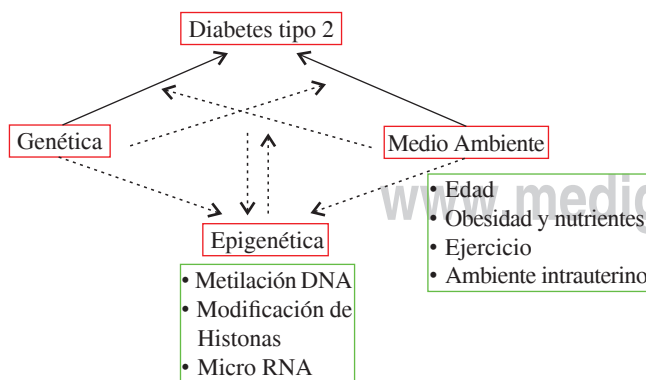
Aunque la obesidad, la reducción de la actividad física y el envejecimiento aumentan la susceptibilidad a la diabetes tipo 2, muchas personas expuestas a estos factores de riesgo no desarrollan la enfermedad. Recientes estudios de asociación han identificado una serie de factores genéticos que explican parte de la variación interindividual en la susceptibilidad a la diabetes.<sup>4,5</sup> También hay

un creciente cuerpo de literatura que sugiere un papel para los factores epigenéticos en la compleja interacción entre los genes y el medio ambiente.<sup>6</sup>

Podríamos definir la epigenética como el proceso de cambiar la función de un gen (posiblemente transmisible) sin un cambio en la secuencia de nucleótidos,<sup>6</sup> aunque hay una definición uniforme de la epigenética, descrita como cambios heredables en la función de los genes que se producen sin un cambio en la secuencia de nucleótidos.<sup>7</sup> Las modificaciones epigenéticas pueden ser transmitidas de una generación celular a la siguiente (herencia mitótica) y entre las generaciones de una especie (herencia meiótica). En las plantas, se establece bien que las modificaciones epigenéticas pueden ser heredadas de una generación a la siguiente.<sup>8</sup> Sin embargo, sólo hay información limitada acerca de la herencia de rasgos epigenética entre generaciones en animales.<sup>9,10</sup> En particular, los efectos epigenéticos también pueden verse afectados por el medio ambiente, haciéndolos mecanismos patógenos potencialmente importantes en enfermedades multifactoriales complejas como la diabetes tipo 2 (*Figura 1*). Los factores epigenéticos incluyen metilaciones ADN, modificaciones de las histonas y micro-ARN, y pueden ayudar a explicar cómo las células con ADN idéntico pueden diferenciarse en diferentes tipos de células con diferentes fenotipos. Esta perspectiva se centrará en el papel de la metilación de ADN y la modificación de las histonas en la patogénesis de la diabetes tipo 2.<sup>6</sup>

## Entendiendo la epigenética

La epigenética se refiere al estudio de cambios hereditarios, mitóticos y/o meióticos, de la función



**Figura 1.** Modelo para proponer un papel de los mecanismos epigenéticos en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Modificado de Ling C, Groop L.<sup>6</sup>

de los genes, que no pueden ser explicados por cambios en la secuencia del ADN.<sup>11</sup>

**Mecanismos moleculares:** recordando el concepto de histonas, éstas son moléculas cargadas positivamente, lo que facilita la atracción con el ADN, que tiene carga negativa. Las histonas pueden ser modificadas por diferentes aminoácidos, añadiendo o eliminando pequeños grupos químicos, como acetilos, metilos, fosfatos o anexos proteicos mayores como ubiquitina. La cola de cada una de las histonas también puede ser blanco de diversos tipos de modificaciones covalentes por diferentes enzimas: metiltransferasas, desmetilasas, acetilasas y desacetilasas; fosforilasas y fosfatasas, etcétera. Dentro de las histonas, las lisinas tienen carga positiva y el ADN cargado negativamente es atraído. Cuando se añade un grupo acetilo a las lisinas, se modifica la carga positiva de la lisina se provoca que la región de la cola de la histona se una débilmente al ADN, y lo deja libre para que se pueda transcribir.<sup>11,12</sup>

Los mecanismos epigenéticos están íntimamente interrelacionados; todos ellos trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; ésta, a su vez, contribuye a mayor compactamiento del ADN sobre las histonas y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que el gen que regulan se silencia y no se codifica su producto.<sup>11,13</sup>

A manera ilustrativa, comparamos los sistemas epigenéticos a un sencillo sistema de «encendido/apagado». Cuando el gen está «apagado», metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética. Es interesante considerar que este proceso puede ser reversible, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.<sup>11,13</sup>

## Metilación del ADN

La metilación del ADN es la principal modificación epigenética del genoma y regula aspectos fundamentales de su función. Es un mecanismo de silenciamiento génico con un evidente papel en la represión transcripcional. La metilación del ADN no ocurre en cualquier sitio, sino que existen dianas específicas del genoma donde se cataliza esta reacción. En los seres humanos el ADN se metila únicamente en las citosinas, y más

específicamente, en citosinas que estén unidas a guaninas a través de un enlace fosfato, es decir, en dinucleótidos «citosina-fosfato-guanina» o CpG. La adición del grupo metilo a la citosina da lugar al nucleótido 5-metil-citosina (5mC), reacción que es catalizada por un grupo de enzimas conocidas como ADN metiltransferasas (DNMTs).<sup>14,15</sup>

La mayor parte del genoma no contiene el dinucleótido CpG; éste se concentra en las denominadas «islas CpG», situadas en las regiones reguladoras de los genes, posicionadas en el extremo 5' de muchos genes. La reacción de metilación del ADN es catalizada por las ADN metiltransferasas e involucra la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina. En las células de los mamíferos se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción: las ADN metiltransferasas de «mantenimiento» (DNMT1) y las metilasas «de novo» (DNMT3A Y DNMT3B).<sup>16,17</sup>

### Modificación postraducciona de histonas

El nucleosoma es la unidad fundamental de la cromatina. Las histonas que forman la médula de esta unidad funcional son pequeñas y altamente básicas. Están compuestas por un dominio globular y un dominio N-terminal, flexible y poco estructurado, conocido como «cola de histonas», que protruyen fuera del nucleosoma. Ambos dominios son dianas para modificaciones químicas.<sup>15</sup>

El efecto de estas modificaciones altera la naturaleza del nucleosoma de tal forma que «abre» o «cierra» a la cromatina para realizar la transcripción. Diferentes combinaciones específicas de modificaciones covalentes y no covalentes de las histonas pueden leerse como un código, lo cual se conoce como hipótesis del «código de histonas». Estas modificaciones son reguladas por grupos de diferentes enzimas que pueden añadir grupos químicos a las histonas (marcadores o *writers*) o remover grupos químicos (borradores o *erasers*). Se han encontrado al menos ocho tipos de modificaciones postraduccionales en las histonas. Las «colas» de las histonas pueden sufrir acetilación, metilación, fosforilación, poliADP-ribosilación, ubiquitinación y glicosilación.<sup>12,13</sup>

Las modificaciones de las histonas funcionan mediante dos mecanismos básicos:

1. Físicamente, interfieren en los contactos entre nucleosomas, por ejemplo, para «abrir» la cromatina en el caso de acetilación.<sup>13</sup>

2. Interaccionan directamente con la maquinaria transcripcional y dan lugar a efectos traductores.<sup>12</sup>

Una de las modificaciones de histonas mejor estudiadas es la acetilación. Esta reacción es catalizada por «histonas acetiltransferasas» (HAT). La acetilación de histonas ocurre principalmente en los residuos de lisina de las histonas H3 y H4 y tiene básicamente dos consecuencias biológicas: alteración de la unión «histona-ADN», ya que la lisina pierde una carga positiva en el proceso, y alteraciones en los códigos de acoplamiento de los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación tiene un efecto activador de la transcripción; los nucleosomas se empaquetan menos eficientemente, lo que permite que el ADN sea más accesible a proteínas reguladoras.<sup>12,13</sup>

Otro mecanismo bien conocido es la metilación de histonas. Se vincula tanto a activación como a represión transcripcional. Las «colas» de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación es catalizada por una familia de enzimas conocidas como «histonas metiltransferasas» (HMTs).<sup>13</sup>

### ARN no codificante

Uno de los avances más importantes en la biología de las últimas décadas ha sido el descubrimiento de moléculas de ARN que regulan la expresión de genes. El silenciamiento por ARN es un mecanismo altamente conservado en la naturaleza en el que moléculas de ARN de doble cadena regulan la expresión de genes. Se han descrito varias clases de moléculas pequeñas de ARN que desencadenan el proceso de silenciamiento por interferencia. Las más ampliamente estudiadas son los ARN interferentes pequeños (siARN) y los micro-ARN (miARN).<sup>17</sup>

Los micro-ARN son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de ARN mensajeros específicos (aquellos poseedores de una secuencia complementaria al micro-ARN). Fisiológicamente, los micro-ARN ejercen varias funciones. Desde el punto de vista epigenético, no sólo tienen la capacidad de regular la expresión génica por los mecanismos expuestos anteriormente, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose particularmente

involucrados en la formación de heterocromatina. También se han visto implicados en la corrección selectiva de errores en la metilación del ADN, lo que protegería al organismo contra una eventual pérdida transgeneracional del patrón de metilación.<sup>17</sup>

### Distribución de la DPP-4

La DPP-4 es una peptidasa asociada a la membrana de 110 kDa que se identificó originalmente en 1966 como un dipéptido naftilamidasa que hidroliza glicil-prolil-beta-naftilamida.<sup>18</sup> DPP-4, también conocida como CD26,<sup>19,20</sup> se expresa en las superficies apicales de las células epiteliales, acinares y en células endoteliales, fibroblastos y linfocitos.<sup>21,22</sup> DPP-4 también existe como una forma circulante soluble en el plasma.<sup>23</sup>

En el hígado humano sano, la intensa tinción para la DPP-4 se ve en las zonas hepáticas acinares 2 y 3, pero no en la zona 1. Esta heterogeneidad lobular similar también se observa en la expresión del citocromo P450, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), y la glutamina sintetasa.<sup>24,25</sup> Esta distribución lobular heterogénea sugiere que la DPP-4 puede estar involucrada en la regulación del metabolismo hepático (*Figura 2*).

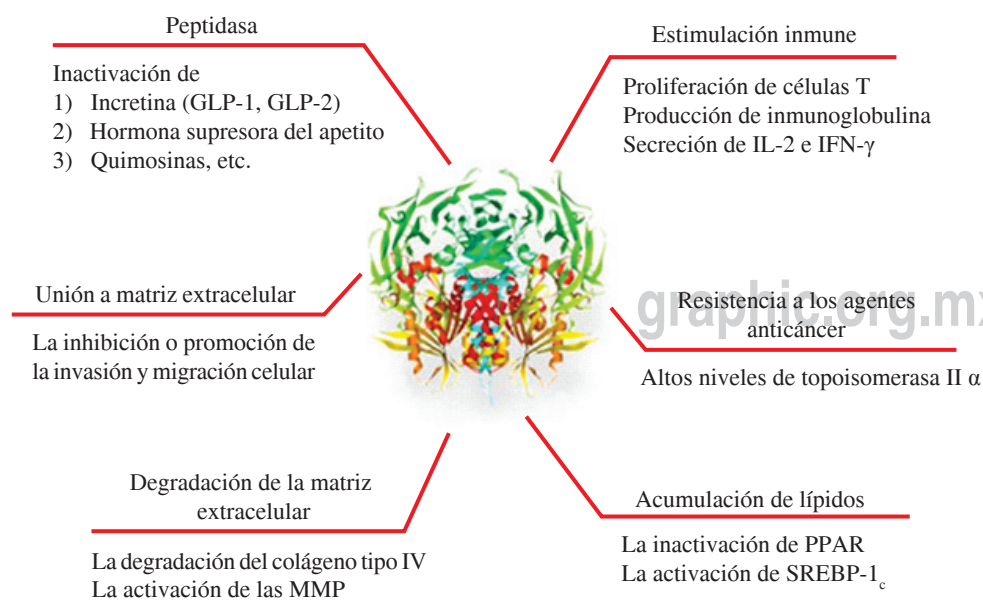
Además de su papel inmunológico,<sup>3</sup> la DPP-4 se asocia con la sensibilidad de agentes contra el cáncer en neoplasias malignas hematológicas.<sup>3</sup> La DPP-4 produce resistencia a los agentes contra el cáncer y el potencial maligno de las células T en el linfoma, vinculado a los altos niveles de topoisomerasa II  $\alpha$ .<sup>26-28</sup> El tratamiento con anticuerpo

anti-DPP-4 monoclonal provoca la desfosforilación tanto de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK) como de la integrina  $\beta 1$  en el linfoma de células T, lo que aumenta la sensibilidad a los agentes contra el cáncer y la supervivencia.<sup>29</sup> Similares efectos beneficiosos del anticuerpo monoclonal anti-DPP-4 se han reportado en el carcinoma de células renales<sup>30</sup> y tumores malignos de mesotelioma.<sup>31</sup>

### Conclusiones

El uso de las tecnologías en el estudio de la expresión génica de todo el genoma y la variación genética en los pacientes con diabetes tipo 2 se ha incrementado rápidamente en los últimos años, generando largas listas de los nuevos genes candidatos para diabetes tipo 2. Sin embargo, el uso de técnicas globales para estudiar modificaciones epigenéticas en estos mismos pacientes ha sido limitado. Los cambios epigenéticos asociados con la diabetes tipo 2 son, por lo tanto, aún poco conocidos. Sin embargo, la epigenética puede jugar un papel importante en el crecimiento de la incidencia en la diabetes tipo 2; en los próximos años, será un gran reto diseccionar el papel de las modificaciones de las histonas y metilación del ADN en la patogénesis de la enfermedad y sus complicaciones.

Dos importantes preguntas son si los cambios epigenéticos inducidos por el estilo de vida sedentario de hoy pueden ser heredados por las siguientes generaciones y si estos cambios son reversibles.



**Figura 2.** Actividades biológicas de la DPP-4 en el hígado. Modificado de Minoru Itou et al.<sup>3</sup> Abreviaturas: MMP = Metaloproteinasas. SREBP-1 $c$  = Proteína de unión al elemento regulador de esteroides. GLP = Péptido similar al glucagón. IFN = Interferón. IL = Interleucina. PPAR = Receptor activado del proliferador de peroxisoma.

Actualmente, varios fármacos epigenéticos están siendo probados en los ensayos clínicos o ya se están utilizando (por ejemplo, contra el cáncer o como antiepilépticos), y puede ser posible probar medicamentos de esta clase como nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

## Bibliografía

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-1431.
- Avilán RJM. Epidemiología de la diabetes en Venezuela. *Gac Med Caracas*. 2004; 112.
- Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 2298-2306.
- Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI, Chen H et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007; 316: 1331-1336.
- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2008; 40: 638-645.
- Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58: 2718-2725.
- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007; 447: 396-398.
- Cubas P, Vincent C, Coen E. An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature*. 1999; 401: 157-161.
- Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev*. 2004; 14: 692-696.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005; 308: 1466-1469.
- Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010; 28: 1057-1068.
- Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med*. 2010; 16: 7-16.
- Lorenzen JM, Martino F, Thum T. Epigenetic modifications in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol*. 2012; 107: 245.
- Webster AL, Yan MS, Marsden PA. Epigenetics and cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 46-57.
- Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *Mol Aspects Med*. 2013; 34: 883-901.
- Auclair G, Weber M. Mechanisms of DNA methylation and demethylation in mammals. *Biochimie*. 2012; 94: 2202-2211.
- Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38: 23-38.
- Hopsu-Havu VK, Glenner GG. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide. *Histochemie*. 1966; 7: 197-201.
- Misumi Y, Hayashi Y, Arakawa F, Ikehara Y. Molecular cloning and sequence analysis of human dipeptidyl peptidase IV, a serine proteinase on the cell surface. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1131: 333-336.
- Morrison ME, Vijayasaradhi S, Engelstein D, Albino AP, Houghton AN. A marker for neoplastic progression of human melanocytes is a cell surface ectopeptidase. *J Exp Med*. 1993; 177: 1135-1143.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 1696-1705.
- Mentzel S, Dijkman HB, Van Son JP, Koene RA, Assmann KJ. Organ distribution of aminopeptidase A and dipeptidyl peptidase IV in normal mice. *J Histochem Cytochem*. 1996; 44: 445-461.
- Kikuchi M, Fukuyama K, Epstein WL. Soluble dipeptidyl peptidase IV from terminal differentiated rat epidermal cells: purification and its activity on synthetic and natural peptides. *Arch Biochem Biophys*. 1988; 266: 369-376.
- Moody DE, Taylor LA, Smuckler EA. Immunofluorescent determination of the lobular distribution of a constitutive form of hepatic microsomal cytochrome P-450. *Hepatology*. 1985; 5: 440-451.
- Häussinger D, Gerok W. Hepatocyte heterogeneity in glutamate uptake by isolated perfused rat liver. *Eur J Biochem*. 1983; 136: 421-425.
- Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand J Immunol*. 2001; 54: 249-264.
- Ohnuma K, Yamochi T, Uchiyama M, Nishibashi K, Yoshikawa N, Shimizu N et al. CD26 up-regulates expression of CD86 on antigen-presenting cells by means of caveolin-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 14186-14191.
- Ohnuma K, Uchiyama M, Yamochi T, Nishibashi K, Hosono O, Takahashi N et al. Caveolin-1 triggers T-cell activation via CD26 in association with CARMA1. *J Biol Chem*. 2007; 282: 10117-10131.
- Sato T, Yamochi T, Yamochi T, Aytac U, Ohnuma K, McKee KS et al. CD26 regulates p38 mitogenactivated protein kinase-dependent phosphorylation of integrin beta1, adhesion to extracellular matrix, and tumorigenicity of T-anaplastic large cell lymphoma Karpas 299. *Cancer Res*. 2005; 65: 6950-6956.
- Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res*. 2011; 90: 430-440.
- Auclair G, Weber M. Mechanisms of DNA methylation and demethylation in mammals. *Biochimie*. 2012; 94: 2202-2211.

Correspondencia:

**Dr. Marcelo Storino**

Edif. P&G, Ofic. MSD,  
Calle Altigracia, Urb. Sorokaima,  
La Trinidad, Baruta 1080.  
Miranda-RB de Venezuela.  
Tel: +58-212-212.55.61/414-244.44.03  
E-mail: marcelo.storino@merck.com