

## BM-7

### DETECCIÓN MOLECULAR DE VARIANTES DE SECUENCIA DEL GEN PAX4 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Montúfar-Robles Isela,<sup>1</sup> Ortiz-López Ma. Guadalupe,<sup>1</sup> Menjivar-Iraheta Marta.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México; <sup>2</sup> Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. e-mail: ismontufar@yahoo.com.mx

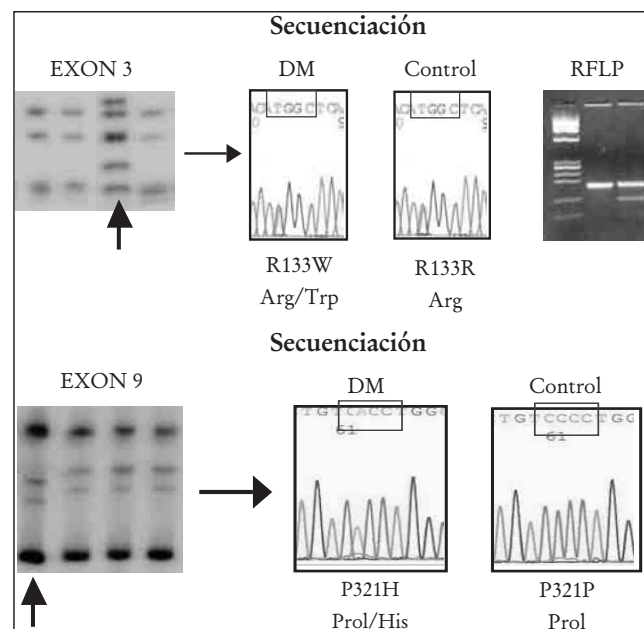
**Palabras clave:** Páncreas, Pax4, diabetes.

**Introducción:** Los mecanismos moleculares del desarrollo del páncreas no son completamente conocidos, sin embargo varios factores de diferenciación y factores transcripcionales han sido identificados como cruciales para la organogénesis y diferenciación pancreática, tal es el caso de Pax4 que se expresa en las etapas tempranas del desarrollo pancreático, posteriormente es restringido a células  $\beta$  permaneciendo así hasta la edad adulta.<sup>1</sup> De tal forma que la presencia de mutaciones en factores de transcripción clave para la diferenciación y regulación de células pancreáticas pueden conferir predisposición al desarrollo de diabetes mellitus (DMt2), un desorden metabólico complejo caracterizado por defectos en el metabolismo de la glucosa, resultado de alteraciones en la acción o secreción de la insulina.<sup>2</sup> Por otro lado, la gran variabilidad genética reportada en diabetógenos en diferentes partes del mundo, nos obliga a evaluar la genética de nuestra población, pues sólo así podremos entender mejor las bases moleculares de la diabetes y contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos en México.

**Objetivo:** Evaluar molecularmente el gen Pax4 en 2 grupos de estudio: 50 controles sanos y 50 pacientes con DMt2 de inicio temprano en población mexicana.

**Metodología:** Este protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Juárez de México. Los estudios bioquímicos y moleculares se realizaron para cada grupo de estudio. **Estudios bioquímicos:** Se determinó glucosa, colesterol, triglicéridos, insulina, glucagón y péptido C. **Extracción de ADN:** A partir de leucocitos de sangre periférica con técnicas estándar. **PCR:** Los 9 exones de Pax4 se amplificaron con ADN genómico y oligonucleótidos específicos. **SSCP:** Las diferencias de corrimiento electroforético en la cadena simple del ADN, se evaluaron en cada sujeto para detectar variantes de secuencia. **Secuenciación:** Cada patrón de migración diferente detectado por SSCP, se secuenció en un secuenciador ABI PRISM3100. **RFLP:** Las frecuencias de las mutaciones encontradas se determinaron por PCR-RFLP.

**Resultados:** Las determinaciones bioquímicas del grupo control vs. el grupo con DMt2 fueron: glucosa  $96 \pm 15$  mg/dL vs.  $212 \pm 73$  mg/dL ( $p < 0.0001$ ), colesterol  $205 \pm 32$  mg/dL vs.  $204 \pm 52$  mg/dL, triglicéridos  $178 \pm 86$  mg/dL vs.  $253 \pm 174$  mg/dL ( $p = 0.0094$ ), insulina  $6.5 \pm 4.4$  mUI/mL vs.  $16 \pm 17$  mUI/mL ( $p = 0.0005$ ), glucagón  $72 \pm 38$  pg/mL vs.  $68 \pm 50$  pg/mL y péptido C  $2.1 \pm 1.4$  ng/mL vs.  $1 \pm 0.76$  ng/mL ( $p < 0.0001$ ). Las medidas antropométricas peso(kg)/talla(m)<sup>2</sup>, Cintura(cm) y cadera(cm) reportadas como IMC, ICC e ICE no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Las siguientes figuras



muestran las variantes detectadas en el exón 3 (R133W) y en el exón 9 (P321H) a través del análisis por SSCP seguidas de sus secuencias y en su caso RFLP.

**Discusión:** Los resultados bioquímicos indican que la DMt2 es una enfermedad compleja, por lo que el control de la glucemia en los pacientes es difícil de alcanzar. Más del 30 % de ellos fueron tratados con insulina, por lo tanto las concentraciones séricas de esta hormona se encuentran incrementadas, sin embargo los niveles de péptido C revelan la existencia de un defecto secretor de insulina por la célula  $\beta$ . En nuestro estudio encontramos una persona con la variante R133W (2 %) la cual se ha reportado como específica de población africana y con una frecuencia del 7 %.<sup>3</sup> Otra variante encontrada fue P321H con una frecuencia en forma heterocigota del 47.6 % y homocigota del 19 %.<sup>4</sup>

**Conclusión:** El estudio molecular del gen Pax4 reveló la presencia de dos variantes de secuencia en población mestiza mexicana. Los polimorfismos R133W y P321H pueden ser parte del fondo genético diabetogénico de la población mexicana.

#### REFERENCIAS

1. Christopher B, et al. *Mech Dev* 2001;100: 37-43.
2. Azuma K, et al. *Metab* 2002; 51: 1161-1165.
3. Mauvis-Jarvis F, et al. *Hum Mol Gen* 2004; 13: 3151-3159.
4. Dupont S, et al. *Diabetología* 1999; 42: 480-484.