

BM-8

**EVALUACIÓN MOLECULAR DE DOS DIABETOGENES (HNF-4 $\alpha$  Y GCK) EN UNA POBLACIÓN INDÍGENA MEXICANA****Granados-Silvestre María de los Ángeles,<sup>1,2</sup> Ortiz-López Guadalupe,<sup>1,2</sup> Granados Julio,<sup>3</sup> Menjivar Marta.<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, <sup>2</sup> Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, <sup>3</sup> INCMNSZ. Av Universidad 3000 Col. Coyoacán México D.F., Fax: 56223737, e-mail francisella@hotmail.com**Palabras clave:** Diabetes, indígenas, polimorfismos

**Introducción:** La diabetes *mellitus* es una enfermedad caracterizada por presentar altas concentraciones de glucosa en sangre como resultado de defectos en la secreción o acción de la insulina. En México la prevalencia nacional es de 10.9 %, pero en el Distrito Federal alcanza el 12.7 %.<sup>1</sup> La alta prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en varios grupos amerindios hace suponer de la existencia de una particular predisposición genética de esta enfermedad en grupos autóctonos de América como los Oji-Cree de Canadá<sup>2</sup> y los indios Pima de Arizona.<sup>3</sup> La prevalencia de diabetes *mellitus* en la población mexicana comparada con la mundial (10.9 % vs. 5 %), sugiere fuerte predisposición genética de nuestra población para presentar la enfermedad. Es posible que esta susceptibilidad se encuentre en polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) propios de la población indígena mexicana, en genes clave del metabolismo de la glucosa como HNF-4 $\alpha$  y glucocinasa (GCK). HNF-4 $\alpha$  es un factor de transcripción nuclear que regula la síntesis de insulina, y la enzima GCK participa en la vía glicolítica y en el aparato sensor de la glucosa en hígado y páncreas, ambos elementos son responsables de una adecuada función pancreática. Además, se conoce que estos dos genes, están involucrados en la patogénesis de la diabetes en varias poblaciones del mundo como causa de diabetes tipo MODY.

**Objetivo:** Evaluar molecularmente dos diabetogenes: HNF-4 $\alpha$  y glucocinasa en una población indígena mexicana.

**Metodología:** Se evaluaron 93 sujetos de la comunidad Mazahua de Jaltepec del Edo. de México. Se registraron medidas antropométricas. Se determinaron glucosa, colesterol y triglicéridos por espectrofotometría, la insulina, péptido C y glucagón por radioinmunoensayo. La pureza racial se determinó a través de los alelos HLA-A y B por la técnica de ASO, y la evaluación molecular de los genes HNF-4 $\alpha$  y GCK por la técnica de PCR-SSCP con oligonucleótidos específicos. La secuenciación se llevó a cabo por el método descrito por Sanger.<sup>4</sup> Se usó RFLP para la búsqueda de frecuencias de mutaciones con enzimas específicas.

**Resultados:** La frecuencia génica HLA-B35 y HLA-DR04 es de 0.134 y 0.28 respectivamente. El 96 % de la población, presenta

valores bioquímicos dentro de los parámetros normales. En el gen HNF-4 $\alpha$ , se encontraron 2 polimorfismos en el exón 2 y una mutación de sentido equivocado en el exón 4, ésta origina el cambio de una isoleucina por una treonina en el codón 130 (T130I), este cambio produce la pérdida de la función de su proteína en 46 %.<sup>5</sup> La frecuencia de la mutación T130I en la población Mazahua estudiada es de 6.6 %. En el gen de GCK se encontró un polimorfismo y un cambio sinónimo en el exón 1a en el codón 2.

**Discusión:** La frecuencia génica de los alelos HLA-A y HLA-B así como sus características antropológicas ubican a este grupo como característico de población indígena mexicana y los distinguen de la población mestiza. Los SNP encontrados en los dos genes, no han sido aún reportados en otras poblaciones, ni explorados en estudios funcionales que los impliquen en la génesis de la diabetes. Por el momento, el hallazgo más relevante en este estudio es la frecuencia encontrada de la mutación T130I en esta población, la cual comparada con la de la población japonesa sana 0.8 %, permite especular la existencia de un fondo genético propio de los grupos autóctonos mexicanos, que contribuye a la aparición de diabetes en el mestizo mexicano.

**Conclusiones:** Se encontró con alta frecuencia la mutación (T130I) del gen HNF-4 $\alpha$  en la población Mazahua. Los individuos de esta etnia son uno de los principales inmigrantes de la ciudad de México, por lo que contribuyen al mestizaje en el centro del país, debido a esto, y por los hallazgos encontrados en este estudio, se plantea la necesidad de evaluar el impacto del fondo genético de esta población y de otras etnias, sobre la frecuencia de la diabetes en la ciudad de México.

**REFERENCIAS**

1. ENSA 2000.
2. Hegele RA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1077-1082.
3. Leslie et al. *Diabetes* 2004; 53: 1182-1186.
4. Sanger F, et al. *Proc Nat Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-5467.