

## BM-9

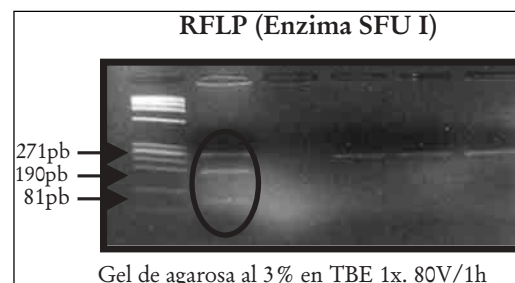
EVALUACIÓN DEL POLIMORFISMO T130I DEL GEN HNF-4 $\alpha$  COMO FACTOR DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO EN ALUMNOS DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNAMRodríguez-Trejo Adriana,<sup>1</sup> Ortiz-López Guadalupe,<sup>2</sup> Menjívar Marta.<sup>1</sup><sup>1</sup>Departamento de Biología, Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>2</sup> Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México. Avenida Universidad No. 3000, Col. Copilco, Delegación Coyoacán, México, D.F. C.P. 04510. Fax: 56223737. e-mail: rt\_adriana@yahoo.com.**Palabras clave:** MODY1, polimorfismo T130I, HNF-4 $\alpha$ .

**Introducción:** La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad sistémica crónico-degenerativa. En su desarrollo participan factores genéticos y ambientales (obesidad, estrés, sedentarismo, dieta). Se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina. La diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) se presenta con aparición temprana (menor a 25 años), herencia autosómica dominante (monogénica) y defecto en la secreción de insulina.<sup>1</sup> Se han identificado mutaciones en seis genes denominados MODY. Uno de ellos corresponde al factor de transcripción HNF-4 $\alpha$  (Factor Nuclear de Hepatocito 4 $\alpha$ ) o MODY1. HNF-4 $\alpha$  es miembro de la familia de receptores nucleares de hormonas esteroides/tiroideas. En islotes pancreáticos HNF-4 $\alpha$  regula la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.<sup>2</sup> A la fecha, se han descrito 7 mutaciones para el exón 4 de este gen, entre las cuales se encuentra la mutación T130I (treonina-130-isoleucina), que es una mutación de sentido equivocado que afecta a un residuo de la región de unión a ADN en la caja A. En Japón se encontró que esta mutación está asociada con la diabetes tipo 2 (3.5 % en diabéticos y 0.8 % en controles).<sup>3</sup> En México, nuestro grupo de trabajo ha encontrado alta prevalencia de la T130I en adultos con DM tipo 2 (16 % en diabéticos y 5.3 % en controles mayores de 50 años), por lo que su determinación en jóvenes puede considerarse como un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de la mutación T130I del gen HNF-4 $\alpha$  en estudiantes de la Facultad de Química de la UNAM.

**Metodología:** En el estudio participaron voluntariamente 100 estudiantes, de 18 a 22 años. Se tomaron muestras sanguíneas (20mL) y se registraron los datos antropométricos. En el perfil bioquímico se determinaron glucosa, colesterol total y triglicéridos por métodos enzimáticos-colorimétricos. El ADN se extrajo de leucocitos de sangre periférica por método estándar. Se amplificó por PCR el exón 4 del gen HNF-4 $\alpha$ , utilizando oligonucleótidos específicos (5'- CCACCCCTACTCCATCCCTGT - 3' y 3' - CCCTCCCGTCAGCTGCTCCA - 5') y se purificó el producto de PCR. Para la técnica de RFLP se utilizó la enzima SFU I.

**Resultados:** De acuerdo al índice de masa corporal (IMC), el 20 % de los sujetos presentó sobrepeso y el 4 % obesidad. Nin-



guno de los alumnos presentó hiperglucemia, el 16 % tuvo hipercolesterolemia (>200 mg/dL) y el 9 % presentó concentraciones altas de triglicéridos (>150 mg/dL). En la evaluación genético-molecular del gen HNF-4 $\alpha$  se encontró una frecuencia del 13 % de la mutación T130I. A continuación se muestra el RFLP de las muestras en las que se presenta esta mutación (Thr: 271pb, Ile: 81+190pb):

**Discusión:** La evaluación molecular del gen HNF-4 $\alpha$  en la población estudiantil de la Facultad de Química mostró una prevalencia de 13 % para la mutación T130I. Este porcentaje es significativamente superior al encontrado en sujetos sanos sin antecedentes diabéticos mayores de 50 años, lo cual indica la presencia de un factor genético de susceptibilidad a padecer diabetes en los jóvenes evaluados. Aunado al hallazgo molecular, los resultados bioquímicos y antropométricos muestran que existe una alta frecuencia de hiperlipidemia y sobrepeso, los cuales son factores de riesgo para presentar diabetes. Además, se encontró una relación directamente proporcional entre las concentraciones de glucosa y la edad o el IMC, los cuales tienden a incrementarse en los alumnos de mayor edad (últimos semestres de su carrera).

**Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de la mutación T130I del gen HNF-4 $\alpha$  en jóvenes mexicanos que junto con el sobrepeso e hiperlipidemia predispone a la población a padecer diabetes mellitus tipo 2 de aparición temprana.

## REFERENCIAS

1. Froguel P, Velho, G. *TEM*; 10: 1999. p. 142-146.
2. Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Márquez-Cid, M, et al. *Rev Endocrinol Nutr* 2001; 9: 5-11.
3. Zhu Q, Yamagata K, Miura A, et al. *Diabetologia* 2003; 46: 567-573.