

BM-6

DETECCION MOLECULAR DE VARIANTES DE SECUENCIA DEL GEN QUE CODIFICA PARA CUBILINA Y EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL CAUSADA POR DIABETES MELLITUS TIPO 2

Carrillo Carmen,¹ González Pinedo Manuel,¹ Godínez Gutiérrez Sergio.²

¹Instituto de Enfermedades Crónicas Degenerativas, ² Servicio de Endocrinología Hospital Civil de Guadalajara. e-mail: carrillo@cucs.udg.mx. Este trabajo fue apoyado por CONACYT número de proyecto 20000302019.

Palabras clave: Nefropatía, diabetes, cubilina.

Introducción: La nefropatía diabética es la causa más importante de insuficiencia renal del adulto en México. En Jalisco, según el informe del secretario de Salud en el 2005 el 32% de los pacientes diabéticos desarrollaban insuficiencia renal y la cifra continua en aumento. El diagnóstico de la insuficiencia renal se establece cuando existe lesiones glomerulares irreversibles, esto conduce a la necesidad de buscar marcadores de la función renal que permitan identificar las personas con riesgo para desarrollar esta enfermedad. Cubilina (codificada por el gen CUBN) es una proteína periférica de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal que funciona como receptor para múltiples ligandos¹ forma parte del sistema de reabsorción de proteínas por endocitosis, su función es impedir que proteínas como albúmina, Apo A1, hemoglobina, mioglobina, y cadenas ligeras de inmunoglobulinas entre otras,^{2,3} sean eliminadas por la orina porque eso conduce a un deterioro progresivo de la función renal. Por lo anterior, en este trabajo nos planteamos el siguiente.

Objetivo: Evaluar si los polimorfismos I2984V (SNP: rs1801239) y G3002E (SNP: rs1801240) del gen para cubilina participan en el desarrollo de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Metodología: Este protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". *Estudios Bioquímicos:* Se determinó glucosa, Urea, creatinina, HDL, proteínas en orina. Se analizaron en total 84 muestras: 28 pacientes con insuficiencia renal originada por diabetes mellitus tipo 2 (grupo 1), 15 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mas de 8 años de evolución sin insuficiencia renal (grupo 2), 28 controles sanos mayores de 35 años (grupo 3) y 13 de población general. *Extracción de DNA:* A partir de linfocitos de sangre periférica por el método de salting out. Se detectaron los polimorfismos Ile/Val en el codón 2984 (cambio de A→G) y Gli/Glu en el codón 3002 (cambio de A→G) por amplificación alelo específica. Los productos de PCR se separaron en geles de poliacrilamida al 8% y se visualizaron por tinción con plata.

Resultados: Los niveles sericos de glucosa en los grupos 1, 2 y 3 fueron: 141.4+68.7; 191.9+65.7 y 92.6+15.5 respectivamente. Los niveles séricos de urea y creatinina del grupo 1 Vs el grupo 2 fueron: 83.51+45.4 y 7.43+2.3 Vs 30.54+10.1 y 0.78+0.22. Niveles de HDL entre los dos grupos fueron: 37.5+3.5 Vs 49.0+14.1. En el polimorfismo I2984V, la frecuencia relativa observada de alelos en la población estudiada fue de 0.53 para el alelo A y de 0.47 para el G; la distribución de genotipos entre las

fr observadas y esperadas fueron estadísticamente diferentes ($\chi^2 = 66.1841; p < 0.001$) esto sugiere que los genotipos no están en equilibrio de Hardy Weinberg, al igual que otras poblaciones reportadas en ninguna se encuentra el genotipo GG (*Cuadro 1*). En el caso del locus G3002E se observa que no es polimórfico en nuestra población y se compone únicamente del alelo A.

Cuadro 1. Distribución de genotipos y frecuencias de alelos de polimorfismo I2984V en diferentes poblaciones.

Población	Cromosomas	Genotipos		Alelos	
		A/A	A/G	A	G
Afroamericana	38	1.000		1.000	
Asiática	48	1.000		1.000	
Europea	120	0.867	0.133	0.933	0.067
Asiática	90	1.000		1.000	
Asiática	88	1.000		1.000	
Africana delSub-Sahara	120	0.967	0.033	0.983	0.017
Europea	44	0.682	0.318	0.841	0.159
Este estudio	168	0.060	0.940	0.530	0.470

*Datos obtenidos del banco de SNP

La comparación de la distribución de genotipos entre grupos de diabéticos sin nefropatía y con nefropatía, no mostró diferencias estadísticas significativas.

Discusión: Los resultados bioquímicos muestran que existen diferencias metabólicas entre los grupos diabéticos con y sin insuficiencia renal, a pesar del mal control glucémico, los marcadores genéticos que protegen del desarrollo de insuficiencia renal aún no se describen, por su función cubilina es un buen candidato para proteger la función renal sin embargo los polimorfismos seleccionados se distribuyeron de igual forma en los grupos de estudio.

Conclusiones: El estudio molecular del gen cubn muestra que el polimorfismo I2984V no participa en el desarrollo de la insuficiencia renal.

REFERENCIAS

1. Verroust PJ, Christensen EI. *Nephrol Dial Transplant* 2002. 17:1867-71.
2. Gburek J, Birn H, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003. 285(3):F451-8.
3. Birn H, Fyfe JC, et al. *J Clin Invest.* 2000. 105:1353-61