

BM-I

DETECCIÓN MOLECULAR DE UNA VARIANTE EN LA SECUENCIA DEL GEN *HPSE* QUE CODIFICA PARA EL DOMINIO DEL SITIO ACTIVO DE HEPARANASA Y EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ramírez García Sergio Alberto, Carrillo Carmen. Instituto de Enfermedades Crónico Degenerativas. Sierra Mojada No. 950 Puerta 7, Edif. Q Segundo Nivel Col. Independencia C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco., E-mail: sergio7genetica@hotmail.com

Palabras clave. Heparanasa, proteinuria, nefropatía diabética.

Introducción: El gen *HPSE* codifica para una proteína de 542 aminoácidos con actividad glucosil hidroxilasa, la heparanasa 1.¹ Esta enzima participa en el recambio de heparán sulfato (HS) de la lamina basal de tejidos a nivel de la membrana basal glomerular.¹ Debe de existir un equilibrio entre la cantidad de HS y la actividad de heparanasa 1, se ha demostrado que si existe mayor actividad enzimática se presenta proteinuria y diferentes formas de síndrome nefrótico.^{2,3} Considerando la importancia de heparanasa en la homeostasis de la membrana basal glomerular, las variaciones del gen *HPSE* podrían ser de importancia en la clínica, especialmente si se localizan en la región codificante para el dominio catalítico como la variante G>A del codón 307 (K307R).

Objetivo: Establecer si la variante G>A en el codón 307 del gen *HPSE* participa en el desarrollo de 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". Se analizaron en total 111 muestras de población jalisciense: 23 pacientes con insuficiencia renal originada por diabetes mellitus tipo 2 (grupo 1), 12 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mas de 8 años de evolución sin insuficiencia renal (grupo 2), 76 controles sanos mayores de 35 años (grupo 3). *Extracción de ADN:* A partir de linfocitos de sangre periférica por el método de *salting out*. Se detectó la variante G>A en el codón 307 por PCR alelo específico. Los productos obtenidos se separaron en geles de poliacrilamida al 12% y se visualizaron por tinción con plata. La frecuencia de alelos y genotipos se determinó por el método tradicional de conteo directo. Se aplicó la prueba del equilibrio Hardy Weinberg, el análisis estadístico incluyó la prueba χ^2 se tomó como significativa $p < 0.05$. Para el estudio de asociación se utilizó la χ^2 con corrección de Yates, la razón de momios para estimar el riesgo de desarrollo y el IC al 95% en el programa EpiInfo2000.

Resultados: En el *cuadro I* se presenta la frecuencia de alelos y genotipos en la población estudiada y las reportadas en otras poblaciones. La distribución de los genotipos no están en equilibrio Hardy Weinberg; ($\chi^2 = 7.17$; $p = 0.007$). Al analizar la distribución de los genotipos en los diferentes grupos de estudio se encontró una distribución uniforme (*Figura 1*).

Discusión: Este estudio muestra que la variación G>A en el codón 307 del gen *HPSE* es polimórfica en la población analizada. Existen diferentes evidencias que sugieren que heparanasa 1 tiene una función crítica en la patogénesis de la proteinuria en

Cuadro I. Distribución de genotipos y frecuencias de alelos del polimorfismo K307R.

Población	Cromo-somas	Genotipos			Alelos	
		G/G	G/A	A/A	G	A
Europea	120	0.617	0.333	0.05	0.783	0.217
Asiática	90	0.844	0.156	0	0.922	0.078
Sub-Saharan Africana	120	0.783	0.167	0.05	0.867	0.133
Europea	120	0.617	0.333	0.05	0.783	0.217
Asiática	88	1	0	0	1	0
Asiática	88	0.977	0	0.023	0.977	0.023
Sub-Saharan Africana	116	0.793	0.155	0.052	0.871	0.129
Este estudio	152	0.2368	0.6053	0.1579	0.539	0.46

*Datos obtenidos del banco de SNP

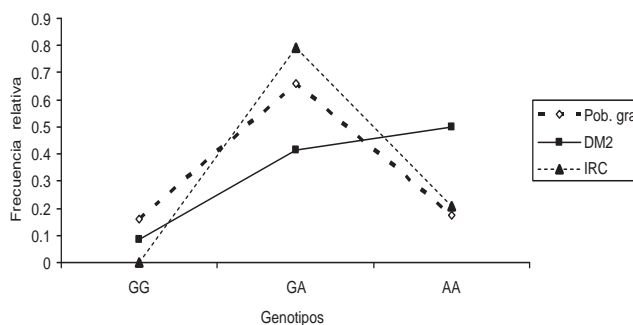


Figura 1. Distribución de genotipos en los grupos de estudio. Población: Población general; DM2: Diabetes mellitus tipo 2 sin nefropatía; IR: Diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía

nefropatía diabética, sin embargo el polimorfismo analizado se encuentra distribuido de manera uniforme en los grupos de estudio.

Conclusiones: El estudio molecular del gen *HPSE* muestra que el polimorfismo analizado no participa en el desarrollo de insuficiencia renal en la población analizada

REFERENCIAS

- Ostrovsky O, Korostishevsky M, Levite I, et al. *Leukemia*. 2007; 21: 2296-303.
- Katz BZ, Muhl L, Zwang E, et al. *Thromb Haemost*. 2000; 98: 1193-9.
- Levidiotis V, Freeman C, Tikellis C, et al. *Nephrology*. 2005; 10: 167-73.
- Lewis KD, Robinson WA, Millward MJ, et al. *Invest New Drugs*. 2008; 26: 89-94.