

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 lámina 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 más 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	Genotipos			Alelos	
	G/G	G/A	A/A	G	A
Cromo-somas					
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

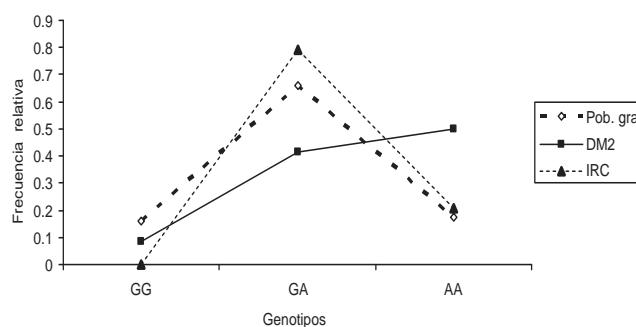


Figura 1. Distribución de genotipos en los grupos de estudio. Población: Población general; DM2: Diabetes mellitus tipo 2 sin nefropatía; IR: Diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía

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.