



ENDOCRINOLOGÍA CINCO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS INFLUYEN EN EL RIESGO DE DIABETES 2

Hallan nuevos 'loci' asociados al nivel de glucosa en sangre

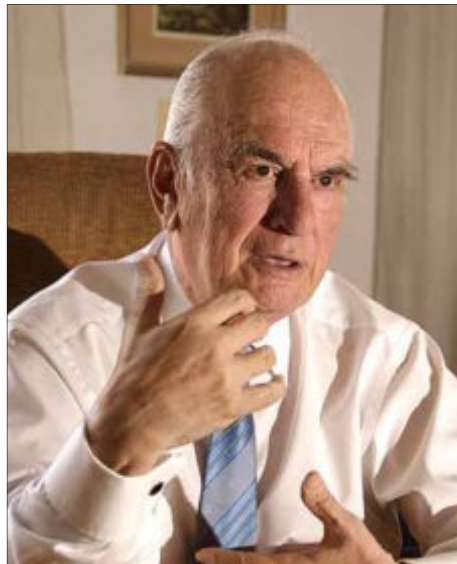
→ Un trabajo multicéntrico internacional, con participación española, ha identificado nueve variantes genéticas que afectan a los niveles de

glucosa en sangre en personas no diabéticas, y otra variante al nivel de insulina. El trabajo se publica hoy en *Nature Genetics*.

■ Sonia Moreno

Un estudio de asociación pangenómica realizado por el consorcio de investigación internacional Magic ha identificado nueve variantes genéticas nuevas que afectan a los niveles de glucosa en sangre en personas no diabéticas, y una que afecta el nivel de insulina. El estudio también revela que dos genes previamente implicados en la diabetes tipo 2 también influyen en los niveles de glucosa en sangre.

En palabras del coordinador de este trabajo, el científico de origen español, José Carlos Flórez, de la Unidad de Diabetes del Centro para la Investigación Genética Humana, en el Hospital General de Massachusetts (Boston), "de entre todas las variantes recién descubiertas que afectan a la glucosa, cinco también contribuyen al riesgo de diabetes tipo 2. La gran mayoría de esas variantes afectan a la secreción de insulina por los islotes pancreáticos, y sólo dos aumentan la resistencia a la insulina. Esto indica que la arquitectura genética de los dos fenotipos (secreción e insulinoresistencia) es distinta, y que la contribución ambiental parece ejercer mayor efecto en la insulinoresistencia que en la producción de insulina". El investigador destaca que "no todas las variantes que elevan la glucosa aumentan el riesgo de diabetes tipo 2, y viceversa; es decir, no se trata sólo de elevar la glucosa para causar la diabetes, sino que hay que tener en cuenta el mecanismo concreto por el que esa elevación ocurre".



Manuel Serrano Ríos.

Con este hallazgo se explica ya un 10 por ciento de la contribución genética a la variación de glucosa en personas no diabéticas, por lo que, como reconoce Flórez, "todavía queda mucho por descubrir".

Grandes dimensiones

Las siguientes cifras dan una idea de las dimensiones de este proyecto: 54 centros participantes de Europa, Norteamérica y Australia, más de 300 investigadores y más de 122.000 adultos no diabéticos que proporcionaron sus muestras de ADN y de variables glucémicas.

En una primera parte del trabajo se efectuó un metanálisis de los estudios publicados con la técnica del rastreo genómico extenso y la

El estudio esclarecerá la fisiopatología de la regulación del metabolismo de la glucosa, y de lo que significa su alteración en la diabetes tipo 2

búsqueda de su asociación con rasgos característicos del metabolismo de la glucosa, que potencialmente pudieran tener que ver con la fisiopatología de la diabetes tipo 2; se llevó a cabo sobre 46.186 sujetos adultos no diabéticos. En una segunda parte se reprodujeron los loci hallados en otras poblaciones, con la ayuda de diversos centros de investi-

gación; entre ellos, el único español ha sido el grupo de Manuel Serrano Ríos, de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Clínico de Madrid. En esta etapa se estudiaron a 76.558 individuos, todos ellos europeos. El catedrático Serrano Ríos, junto con las investigadoras M^a Teresa Martínez-Larrad y Carina Zabena, aportó 1.600 sujetos reclutados de los estudios Segovia y VIVA. Las muestras se analizaron en el centro madrileño con ayuda del Centro de Genotipado de la Universidad de Santiago de Compostela.

Como puntualiza Serrano Ríos, "los locus hallados son avenidas nuevas que nos ayudarán a conocer mejor la fisiopatología de la regulación del metabolismo de la glucosa y, por tanto, de lo que significa su alteración en la diabetes tipo 2. Potencialmente, podrían servir para identificar nuevas dianas terapéuticas y puede que nuevos fármacos".

Flórez coincide en ello: "Este descubrimiento apunta a vías metabólicas, previamente ignoradas, que pueden influir en la regulación de la glucosa. Los genes implicados con mayor probabilidad afectan a mecanismos de señalización, sensibilidad a la glucosa, proliferación celular y regulación del sistema circadiano. Es probable que estos conocimientos incidan en el desarrollo de nuevas pautas terapéuticas. De todas formas, conviene recalcar que queda por identificar los genes concretos que dan lugar a las asociaciones observadas, pues hay



José Carlos Flórez.

Con este hallazgo se explica un 10 por ciento de la contribución genética a la variación de glucosa en no diabéticos. Aún queda mucho por descubrir

varios genes en cada región genómica que podrían ser causativos. Asimismo, hay otras formas de variación genética distinta de los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) -como duplicaciones, inserciones, deleciones- que deben ser evaluadas".

Próximos proyectos

Además, el coordinador recuerda que el trabajo se ha centrado en poblaciones de origen europeo y que no ha analizado la interacción genoma-ambiente que pueda modificar el efecto genético. De ahí que el grupo Magic (acrónimo inglés de *Consortio para el metanálisis de rasgos asociados a glucosa e insulina*) continúa planeando proyectos de este tipo, y actualmente está realizando análisis paralelos sobre otras variables glucémicas, que sirvan para aumentar el conocimiento del número de variantes genéticas que regulan la glucemia.

Flórez ha resaltado el altruismo de los autores del trabajo, "la gran mayoría de los investigadores de la genética de la diabetes, que supeditaron sus intereses locales en aras de un proyecto común que sirviera para avanzar a nivel global".

También hoy en *Nature Genetics* se publica otro trabajo independiente del consorcio Magic, dirigido por Richard Watanabe, de la Universidad de Southern California, en Los Ángeles, donde se revelan tres loci asociados con ciertos niveles de la glucosa, uno de los cuales (ADCY5) identificado también en el primer estudio.

■ (*Nature Genetics* DOI: 10.1038/ng.520/ DOI: 10.1038/ng.521).

LOS GENES MÁS PRÓXIMOS A LOS LUGARES IDENTIFICADOS

Todos los *locus* identificados se expresan en el páncreas humano. Estos son los genes más próximos:

- **ADCY5**. Implicado en la transcripción del gen proinsulínico y la estimulación de la secreción insulínica.
- **MADD**. Codifica la proteína MAPK, que a su vez interactúa con el factor de necrosis tumoral alfa.
- **ADRA2A**. Codifica el receptor adrenérgico alfa2A, que se expresa en las células beta y cuya activación podría derivar en una modificación de la liberación de insulina.
- **FADS1**. Uno de sus productos es el ácido araquidónico; en células beta de roedores, este ácido aumenta la liberación de insulina mediada por glucosa.
- **CRY2**. Codifica una proteína esencial en el ritmo circadiano de los mamíferos. Sin ella, se ha constatado en ratones la aparición de alteraciones de dicho ritmo y

de trastornos metabólicos.

- **SLC2A2**. Implicado en el transporte de la glucosa a las células beta y en el inicio de la cascada de secreción de insulina mediada por glucosa.
- **GLIS3**. Sus mutaciones pueden causar síndrome de diabetes neonatal e hipotiroidismo congénito. Asociado al riesgo de diabetes tipo 1.
- **PROX1**. Asociado al desarrollo de la célula beta.
- **CZCD4B**. El trabajo reveló su elevada expresión en el páncreas.
- **IGF1**. Factor de crecimiento insulínico tipo 1. Tiene una constitución muy similar a la del receptor de insulina. Identificado como mediador en la acción de la hormona de crecimiento. Implicado en la proliferación celular y la secreción de insulina.