



ENDOCRINOLOGÍA CAUSAN UNA MENOR BIOSÍNTESIS DE LA INSULINA

# Mutaciones recesivas en INS causan DM neonatal

→ Un estudio internacional multicéntrico con investigadores españoles ha puesto de manifiesto que las mutaciones recesivas en el gen INS provocan diabetes (DM) neonatal por una menor biosíntesis de la insulina.

■ **Marcelo Curto Nates** Bilbao

La revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* publica hoy los resultados de una investigación internacional multicéntrica que describe diez mutaciones recesivas diferentes del gen INS, responsables de la aparición de diabetes neonatal. Según pone de manifiesto el artículo, los estudios funcionales han evidenciado que este hecho se produce a causa de una menor biosíntesis de la insulina, originada por varios mecanismos, tales como el silenciamiento del gen, carencias en la señal de traducción e inestabilidad del ARN.

En la investigación han participado grupos e investigadores de varios países, entre los que destacan el equipo de Endocrinología y Diabetes del Hospital de Cruces, en Baracaldo (Vizcaya); el Instituto de Investigaciones Biomédicas del Hospital Clínico de Barcelona -liderado por Jorge Ferrer-, gracias a los contactos establecidos desde el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ci-

**Por primera vez se describen mutaciones en homocigosis en el gen de la insulina que causan el síndrome neonatal y se hallan en región no codificante**

berdem); y, por último, la Universidad de Exeter (Reino Unido), que recibía pacientes de todo el mundo.

La joven investigadora guipuzcoana Intza Garin es uno de los principales autores de este estudio. Tal y como ha explicado a *DIARIO MÉDICO*, "la novedad estriba en que es la primera descripción de mutaciones en homocigosis en el gen de la insulina causantes de la diabetes neonatal y que, además, estas mutaciones se dan en regiones no codificantes". Para Garin, los resultados van a redundar en el desarrollo de "un diagnóstico más preciso y precoz de esta patología".

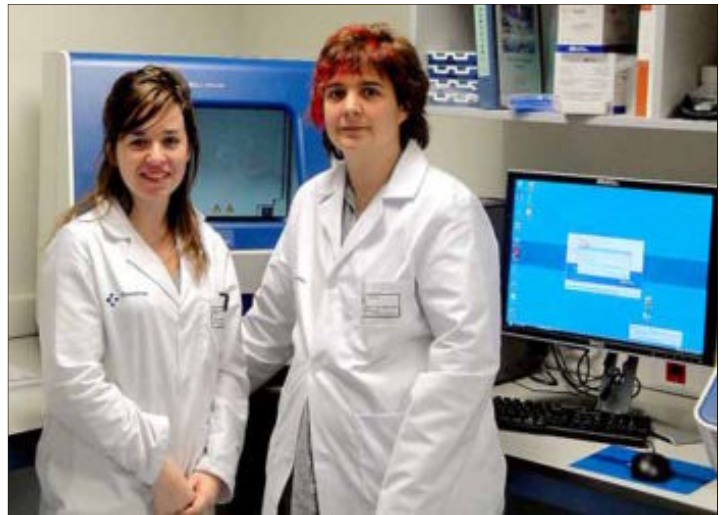
Por su parte, Guiomar Pérez de Nanclares, investigadora del estudio y actual responsable del nuevo labora-

torio de Genética Molecular del Hospital de Txagorritxu, en Vitoria (Álava), recuerda que "en un primer momento queríamos estudiar el papel de la insulina en el desarrollo de la diabetes monogénica". Así, "encontramos mutaciones en homocigosis en regiones que no codificaban este gen sino en regiones promotoras y 3'UTR, a diferencia de las alteraciones en los aminoácidos, que era lo que estaba ya descrito hasta la fecha".

#### Contactos

A raíz de la presentación hace dos años de estos primeros resultados en un congreso celebrado en Málaga, el grupo vasco del Hospital de Cruces -que ha trabajado con un total de 40 pacientes con diabetes neonatal en los últimos seis años- entró en contacto con investigadores de la Universidad de Exeter y se comenzó a trabajar también con investigadores catalanes.

"Las primeras mutaciones de los pacientes se detectaron en el Hospital de Cruces, mientras que los estudios funcionales se llevaron



Intza Garin y Guiomar Pérez de Nanclares.

a cabo en Exeter y Barcelona", ha puesto de manifiesto Garin. De hecho, esta bióloga estuvo durante varias semanas en el Reino Unido realizando pruebas *in vitro* para experimentar la expresión del gen de la insulina "con el fin de lograr información de mayor calidad que la aportada por proyecciones de modelos informáticos".

Por su parte, Luis Castañón, del equipo del Hospital de Cruces y también investigador del estudio, apunta que las mutaciones hereditarias recesivas ofrecen una demostración desde el punto de vista de la genética del papel esencial que desempeñan los múltiples elementos que regulan la biosíntesis de la insulina en el hombre. "Los hijos de las personas

**El hallazgo identifica un mecanismo nuevo de funcionamiento que abre otras vías para el diagnóstico precoz de la diabetes neonatal en la asistencia clínica**

que hayan sufrido diabetes neonatal por alteraciones en este gen serán portadores de la mutación, aunque no tendrán necesariamente por qué desarrollar la enfermedad; sin embargo, sí existe una mayor probabilidad de que desarrollen, de adultos, diabetes de tipo 2".

#### Diabetes neonatal

Para el equipo investigador, "desde el punto de vista del estudio es muy enriquece-

do identificar un mecanismo nuevo de funcionamiento, sobre todo porque abre nuevas vías para el diagnóstico precoz de la diabetes neonatal en la asistencia clínica".

La diabetes neonatal se diagnostica dentro de los primeros seis meses en niños nacidos a término y que necesitan tratamiento con insulina al menos durante quince días.

Además, los niños con diabetes neonatal y mutaciones en homocigosis en el gen INS suelen pesar menos en el momento del nacimiento y suelen ser diagnosticados muy tempranamente con respecto a las mutaciones que se registran en heterocigosis.

■ (PNAS DOI: 10.1073/pnas.0910533107).