



RAFA M. MARIN

Jorge Ferrer, del Hospital Clínico de Barcelona.

## Las mutaciones del gen GATA 6 causan agenesia pancreática

Las mutaciones del GATA 6 parecen tener un papel decisivo en la agenesia pancreática, según un estudio del Hospital Clínico de Barcelona que publica *Nature Genetics*. El trabajo emplea secuenciación masiva del genoma.

PÁG. 11



**ENDOCRINOLOGÍA** DESCUBIERTA UNA NUEVA FORMA DE DIABETES NEONATAL

# Las mutaciones del gen GATA 6 causan agenesia pancreática

→ Un artículo con participación española publicado en la edición online de *Nature Genetics* demuestra el papel determinante de las mutacio-

nes del gen GATA 6 en neonatos sin páncreas. El hallazgo podría ayudar a impulsar el desarrollo de células pancreáticas artificiales.

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona

Las mutaciones de un gen parecen tener un papel determinante en la agenesia pancreática, según un estudio que publica *Nature Genetics*. El trabajo ha utilizado secuenciación masiva del genoma y, como ha destacado uno de sus autores, Jorge Ferrer, del departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Barcelona, "la sorpresa ha sido que, buscando de manera no sesgada, más de la mitad de las mutaciones se encuentran en GATA 6, un gen que no se encontraba en el mapa como posible regulador del páncreas".

Pese a que la agenesia pancreática es poco frecuente, el investigador ha recalcado que el hallazgo es interesante por diferentes motivos. "Además de por ser la principal causa de la enfermedad, junto a otros casos menos frecuentes de mutaciones en PDX1 y PTF1A, ha demostrado también el poder de la estrategia de elegir pacientes con un fenotipo bien definido y secuenciar todo el genoma, consiguiendo las mutaciones causantes", ha destacado.

Otro aspecto relevante es que la gran mayoría de las mutaciones de GATA 6 son *de novo* y se generan espontáneamente en la persona afecta, ya que la agenesia pancreática es incompatible con la vida. "Evidentemente, gracias a la medicina moderna, estos pacientes van a sobrevivir y transmitir a sus hijos la mutación. Pero, has-

ta ahora, la inmensa mayoría no sobrevivía. También debe señalarse que son mutaciones heterocigotas, por lo que este gen es tan importante para el desarrollo del páncreas que con tener una mutación en una de las dos copias del gen es suficiente para producir el bloqueo".

Las implicaciones de este descubrimiento suponen, además de una nueva forma de diabetes neonatal, un factor que regula el desarrollo del páncreas, lo que podría ayudar a generar células pancreáticas *in vitro*.

Los investigadores secuenciaron diferentes genomas y, tras encontrar mutaciones en GATA 6, se busca-

ron en 15 de los 27 individuos de la muestra.

## Secuenciación masiva

"Este es un trabajo realizado en colaboración con el grupo de la Universidad de Exeter de Andrew Hattersley y junto a Ildem Akerman, del Idibaps", ha precisado Ferrer. "Los resultados tienen muchas ramificaciones. Una de ellas puede utilizar las estrategias de secuenciación masiva para descubrir las mutaciones de diversas formas de diabetes monogénica. Otra es que estamos empezando a estudiar la importancia de GATA 6 en el desarrollo del páncreas, lo que podría utilizarse para generar células

pancreáticas artificiales", ha añadido.

GATA 6 había pasado desapercibido. El motivo es que los ratones mutantes homocigotos (*knock out*) mueren antes de que se desarrolle el páncreas, una diferencia significativa con el ser humano. "Los ratones con mutaciones en las dos copias del gen no llegan a producir el páncreas, mientras que los que presentan mutación en una copia no tienen fenotipo. La genética de ratones y humanos proporciona la evidencia clara y rotunda de si un factor determinado es importante o no en el desarrollo del páncreas", ha resaltado.



RAFA M. MARIN

Jorge Ferrer, del departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Barcelona.