

DM. Nueva York

## **La diabetes neonatal permanente se debe a mutaciones en el Kir6.2**

**Las mutaciones activadoras heterocigotas de los genes que codifican el Kir6.2 causan diabetes neonatal permanente y también se pueden asociar con retraso del desarrollo, debilidad muscular y epilepsia.**

La identificación de la causa genética de la diabetes neonatal permanente puede facilitar el tratamiento de esta enfermedad con sulfonilureas, según los datos de un estudio que hoy publica *The New England Journal of Medicine*, dirigido por Anna Gloyn, del Instituto de Biomédica y Ciencia Clínica de la Escuela Médica Península, en Gran Bretaña. Según el equipo de investigación, en los pacientes con diabetes neonatal permanente la enfermedad generalmente se presenta en los primeros tres meses de vida y requiere tratamiento con insulina.

En la mayoría se desconocen las causas. Como los canales de potasio sensibles al ATP (KATP) median la secreción de insulina por las células beta pancreáticas tras la estimulación por la glucosa, los autores plantearon la hipótesis de que las mutaciones activadoras del citado gen del canal KCNJ11 causan diabetes neonatal.

### **Respuesta secretora**

"Secuenciamos el gen KCNJ11 en 29 pacientes con diabetes neonatal permanente. Se evaluó la respuesta secretora de la insulina a la inyección intravenosa de glucagón, glucosa y la sulfonilurea tolbutamina en los pacientes con mutaciones", según Gloyn.

En el trabajo se han identificado seis nuevas mutaciones heterocigotas missense (sustitución de aminoácidos) en 10 de los 29 pacientes. En dos pacientes la diabetes era familiar y en ocho surgió de una mutación espontánea. Su diabetes neonatal se caracterizaba por cetoacidosis o hiperglucemia marcada y se trató con insulina. Los pacientes no segregaban insulina en respuesta a tolbutamida. Cuatro de los pacientes también mostraban un retraso grave del desarrollo y debilidad muscular; tres de ellos también tenían epilepsia y leves rasgos dismórficos.

Cuando la mutación más frecuente de Kir6.2 se coexpresó con el receptor 1 de sulfonilurea en oocitos de *Xenopus laevis*, la capacidad del ATP para bloquear los canales KATP mutantes se reducía en gran medida.

Una de las principales aportaciones de este estudio es que muestra que algunos pacientes con diabetes neonatal permanente presentan una activación en la mutación en el gen Kir6.2 que es a su vez una subunidad del canal de potasio ATP. Estas mutaciones están relacionadas con la despolarización de la membrana en su respuesta a ATP, así como con la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas beta. La respuesta a la sulfonilurea, que estimula la secreción independiente de ATP, sugiere una nueva estrategia terapéutica.

**(N Engl J Med 2004; 350: 1838-49).**

### **Liberal insulina**

Fionna Gribble, del Departamento de Biomédica Clínica de la Universidad de Cambridge, en Gran Bretaña, relata en un editorial que acompaña al estudio de *The New England Journal of Medicine*, que los resultados de esta investigación abren nuevas esperanzas terapéuticas para los afectados. "Uno de los beneficios de este trabajo es que indica la posibilidad de que las sulfonilureas, a diferencia de la glucosa, estimulan la liberación de insulina en los pacientes estudiados y también bloquean las mutaciones que se producen en los canales de KATP in vitro". A la larga, este fenómeno también podría ser un indicador de mayor especificidad para enfermos candidatos a medicaciones orales y no candidatos a sulfonilureas.