

MODY: una “transcriptopatía” de las células pancreáticas. Biología molecular y aplicaciones terapéuticas futuras

J. FERRER, C. CARDALDA Y J.M. SERVITJA

Servei d'Endocrinologia. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona. España.

Las mutaciones en un conjunto de genes que codifican reguladores transcripcionales de las células β dan lugar a un subtipo bien definido de diabetes mellitus, generalmente conocido como MODY (*maturity onset diabetes of the young*). Dichos genes forman redes de regulación génica necesarias para el desarrollo de las células β y para el mantenimiento de su fenotipo diferenciado. Estos descubrimientos han sido muy recientes y abren las puertas a un amplio espacio de investigaciones. Por una parte, es de prever que la comprensión de la función de estos reguladores tenga repercusiones futuras en el tratamiento de individuos con MODY. Además, es factible que la manipulación molecular de la función de los genes MODY pueda tener implicaciones terapéuticas en otras formas de diabetes.

Palabras clave: Factor nuclear hepático 1 α . Factor nuclear hepático 4 α . Factor nuclear hepático 1 β . Células madre. Desarrollo pancreático.

ABSTRACT

Mutations in the set of genes encoding β cell transcriptional regulators constitute a well-defined form of diabetes mellitus known as MODY. These genes form regulatory networks that are essential for β cell development and for the maintenance of the differentiated phenotype. These recent discoveries have opened up a vast area of research. Knowledge of the function of these transcriptional regulators is expected to affect our ability to treat patients with MODY. Furthermore, the molecular manipulation of MODY gene function may have therapeutic implications for other forms of diabetes.

Key words: Hepatic nuclear factor 1 α . Hepatic nuclear factor 4 α . Hepatic nuclear factor 1 β . Stem cells. Pancreatic development.

El trabajo realizado en el laboratorio de los firmantes de este artículo ha recibido el apoyo del Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia y Tecnología, la Juvenile Diabetes Research Foundation y la Comisión Europea.

Correspondencia: Dr. J. Ferrer.
Servei d'Endocrinologia. Hospital Clínic de Barcelona.
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jferrer@medicina.ub.es

INTRODUCCIÓN

Hace más de 70 años se describió una forma de diabetes que aparece en personas jóvenes y se hereda con un patrón autosómico dominante¹. Varias décadas más tarde, Fajans y Tattersall acuñaron el término *maturity onset diabetes of the young* (MODY) y progresivamente definieron de un modo más específico este subtipo de diabetes de acuerdo con los siguientes criterios: aparición antes de los 25 años en, al menos, un sujeto, herencia autosómica dominante con penetrancia elevada e, inicialmente, sin evidencia de déficit grave de insulina^{2,3}. En los años noventa, grupos de genetistas humanos reunieron familias que segregaban MODY e identificaron los principales genes que albergaban mutaciones en los familiares afectados. Ello reveló que MODY es en realidad un defecto heterogéneo, tanto desde el punto de vista molecular como clínico (tabla 1). El primer gen implicado en MODY fue el que codifica la enzima glucolítico glucocinasa^{4,5}. Este subtipo de MODY cursa con hiperglucemia leve (en muchos casos sin alcanzar criterios diagnósticos de diabetes mellitus) y condiciona una predisposición a la diabetes gestacional⁶. Los grupos de Bell y Froguel, por otra parte, determinaron 2 *loci* genéticos que segregaban con una forma mucho más grave de diabetes en familias MODY, denominados MODY 1 y 3^{7,8}. Posteriormente, se realizó un análisis profundo de los genes localizados en estas 2 regiones genómicas, lo que permitió determinar que los genes que albergan las mutaciones causales corresponden a los factores nucleares hepáticos 4 α y 1 α (HNF-4 α y HNF-1 α), respectivamente^{9,10}. Este hallazgo fue sorprendente, dado que, a diferencia de la *glucocinasa*, HNF-4 α y HNF-1 α no se habían considerado genes candidatos para la diabetes. Existía un gran volumen de información disponible que apuntaba a que la principal función de ambas proteínas consistía en regular la transcripción específica de genes hepáticos¹¹. Sin embargo, el fenotipo de MODY 1 y 3 consiste en una disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa^{12,13}, lo cual claramente indicó que HNF-4 α y HNF-1 α tienen un papel previamente no sospechado en la función de las células β . Poco después se identificaron otros 3 reguladores transcripcionales implicados en la diabetes tipo MODY: el factor 1 promotor de la insulina (IPF-1; PDX1/IDX1), HNF-1 β y el factor 1 de diferenciación neurogénica (*Neuro-D1/ β 2*)¹⁴⁻¹⁶(tabla 1).

La identificación de los genes implicados en MODY presenta un avance muy importante, pero esta información debe utilizarse ahora para comprender la función de estos reguladores transcripcionales en las células β , e intentar traducir estos descubrimientos en beneficios clínicos. En este artículo se intentarán resumir conocimientos acerca de los factores de transcripción implicados en MODY. En particular se expondrán resultados recientes que han iniciado el ca-

TABLA 1. Características de los 5 genes MODY conocidos que codifican reguladores transcripcionales

Locus	Gen*	Familia génica	Fenotipo humano	Fenotipo murino
MODY 1	HNF-4 α (<i>HNF4A</i>)	Receptor nuclear	Diabetes franca, diagnóstico 10-40 años	Letalidad embrionaria temprana en <i>Hnf4α^{-/-}</i> Defecto de expresión de genes de diferenciación hepática en <i>knock out</i> selectivo hepático
MODY 3	HNF-1 α (<i>TCF1</i>)	Homeodominio	Diabetes franca, diagnóstico 10-40 años	En ratones <i>Hnf1α^{-/-}</i> , diabetes por defecto funcional de células β , esteatosis y múltiples alteraciones metabólicas hepáticas, glucosuria tubular renal En ratones <i>Hnf1α^{+/-}</i> , agravamiento del defecto secretor de insulina del fenotipo <i>Ippf1^{+/-}</i>
MODY 4	<i>IPF-1</i> (PDX1, IDX1)	Homeodominio	Fenotipo con gravedad variable, diagnóstico 10-40 años	Agnesia pancreática en homocigosis, diabetes leve en heterocigosis
MODY 5	HNF-1 β (vHNF-1, <i>TCF2</i>)	Homeodominio	Diabetes franca, diagnóstico 10-40 años, asociación con enfermedad renal poliquística, malformaciones genitourinarias	Letalidad embrionaria temprana en <i>Hnf1β^{-/-}</i>
MODY 6	<i>Neuro-D1</i> (β 2)	Hélice-asa-hélice	Fenotipo de gravedad variable, diagnóstico 12-68 años edad	Diabetes, reducción de la masa de células β . Gravedad muy dependiente del fondo genético

HNF: factor nuclear hepático; IPF-1: factor 1 promotor de la insulina; Neuro-D1: factor 1 de diferenciación neurogénica.
*Nomenclatura oficial del gen en itálica.

mino de la comprensión de los mecanismos implicados en el control de la expresión génica en células β y sus precursores por parte de estos genes.

EL FACTOR NUCLEAR HEPÁTICO 1 α (HNF-1 α /TCF1, MODY 3)

Genética molecular de HNF-1 α /TCF1 (MODY 3)

HNF-1 α es una proteína perteneciente a la familia homeodominio, la cual está compuesta por un número muy diverso de proteínas reguladoras de la transcripción que poseen un dominio unión al ADN con una estructura característica¹⁷. HNF-1 α se expresa no sólo en el hígado (como parecería indicar su nombre), sino también en el riñón, intestino y páncreas¹¹⁻¹⁸. En el páncreas HNF-1 α se expresa desde su formación embrionaria inicial a concentraciones bajas, pero a medida que aparecen células endocrinas y exocrinas diferenciadas las concentraciones se incrementan en ambos tipos celulares de un modo muy notable¹⁸.

HNF-1 α existe en forma de homodímeros, o bien como heterodímeros HNF-1 α /HNF-1 β ¹¹. Ambos dímeros forman un complejo con 2 moléculas de una proteína denominada *dimerization cofactor of HNF-1* (DCOH). Este complejo tetramérico reconoce secuencias de ADN que se asemejan al motivo palindrómico CGTTAATNATTAACG, típicamente situadas en la proximidad del inicio de transcripción de los genes regulados por HNF-1¹¹. La unión al gen diana permite que HNF-1 α induzca la activación de su transcripción.

Las mutaciones en el gen de HNF-1 α explican la mayor parte de los casos de diabetes MODY, particularmente si excluimos el fenotipo de hiperglucemia leve glucocinasa¹⁹. Actualmente se han identificado más de 100 mutaciones del gen de HNF-1 α ligadas a MODY¹⁹⁻²⁸. Aproximadamente, la tercera parte está representada por deleciones, inserciones o sustituciones de nucleótidos que interrumpen o modifican el marco de lectura creando una proteína aberrante. Los restantes dos tercios de los casos se deben a sustituciones de nucleótidos que modifican un aminoácido crítico de la pro-

teína (mutaciones *missense*, o con sentido alterado). Este conjunto de mutaciones es muy informativo, ya que señala residuos de la proteína que son esenciales para la función de HNF-1 α . La mayor aglomeración de mutaciones sin sentido se sitúa en la mitad N-terminal de la proteína, en el dominio de dimerización y, particularmente, en el homeodominio utilizado por la proteína para interaccionar y reconocer las secuencias de ADN en sus promotores diana. Este tipo de información se ha utilizado recientemente para resolver la estructura del dominio de unión al ADN de HNF-1 α , el cual posee (junto con la región homóloga de HNF-1 β) propiedades singulares en comparación con el conjunto de miembros de la familia de proteínas homeodominio²⁹. También ha sido posible extraer información valiosa a partir de mutaciones humanas situadas en la región promotora del gen de HNF-1 α , encargada de su regulación transcripcional. De este modo, una mutación del promotor de HNF-1 α que destruye el lugar de unión de HNF-4 α y causa MODY demuestra que HNF-4 α es necesario para la expresión de HNF-1 α en las células β pancreáticas humanas²⁸.

Fisiopatología del defecto HNF-1 α /TCF1 (MODY 3)

La caracterización fenotípica de MODY 3 ha demostrado de forma muy convincente que estos individuos desarrollan diabetes mellitus debido a una incapacidad para segregar insulina cuando se elevan las concentraciones de glucosa^{8,13}. No parece existir resistencia a la acción de la insulina, ni una alteración primaria del metabolismo glucídico hepático³⁰. Asimismo, el análisis de ratones en los que se ha inactivado el gen *Hnf1 α* ha indicado una ausencia de respuesta secretora de insulina al modificar las concentraciones de glucosa, probablemente debida a un defecto en la metabolización de glucosa en las células β ^{31,32}. No obstante, sí existe respuesta secretora a las sulfonilureas, lo cual indica que el defecto de las células β es específico para ciertas funciones³¹. Si bien se sabe que la ausencia de *Hnf1 α* en islotes pancreáticos condiciona la expresión defectuosa del transportador de la glucosa GLUT-2, piruvatoquinasa y otros ge-

nes metabólicos, probablemente el fenotipo de ausencia de respuesta a la glucosa no se debe a la expresión defectuosa de un único gen diana de HNF-1 α ³³. Estudios de expresión con chips de oligonucleótidos Affymetrix realizados en nuestro laboratorio indican que existe un número elevado de genes pancreáticos acinares y endocrinos que se expresan defectuosamente en ratones *Hnf1 α ^{-/-}* (datos no publicados). Estos genes codifican funciones muy diversas, incluyendo el control del metabolismo de aminoácidos y glúcidos, el control del ciclo celular o diversas vías de transducción de señales. Esto induce a pensar que el fenotipo resultante de la función defectuosa de HNF-1 α en las células β podría ser consecuencia de un fracaso de múltiples funciones celulares. Este hecho no es sorprendente si se considera que antes del experimento con chips de ADN ya se sabía que HNF-1 α regula a otros reguladores transcripcionales clave de células β , cada uno de los cuales regula a múltiples genes diana^{34,35}. Otro hallazgo significativo derivado del análisis de ratones *Hnf1 α ^{-/-}* es que este factor de transcripción desempeña funciones muy específicas en los islotes pancreáticos, de modo que genes como *GLUT-2* requieren *Hnf1 α* en islotes pero no en otros tejidos como el hígado. El estudio del ratón *knock-out* también ha aportado información acerca del mecanismo de activación de la transcripción dependiente de *Hnf1 α* . Sabemos, por ejemplo, que la activación génica inducida por este regulador está ligada a modificaciones pos-traduccionales de las colas de histona en los nucleosomas de sus promotores diana³³.

Con respecto al fenotipo humano resultante del déficit de HNF-1 α , a pesar de que el defecto secretor de insulina en pacientes con MODY 3 puede ser muy importante, no parece deberse a una desaparición completa de las células β ni a una incapacidad absoluta para transcribir el gen de la insulina. La mejor evidencia de ello es que los sujetos con MODY 3 pueden responder a agentes como las sulfonilureas, que actúan en el canal de postasio dependiente de la adenosintrifosfato y, por lo tanto, distalmente al mecanismo sensor de la glucosa³⁶. Además del significado fisiopatológico, esta observación tiene implicaciones terapéuticas obvias para pacientes con MODY 3.

Existen ya abundantes pruebas de que la aparición de MODY 3 sobreviene por un mecanismo de haploinsuficiencia. Este término hace referencia a que el fenotipo es una consecuencia de la simple pérdida de función de uno de los 2 alelos, no de un efecto dominante negativo, en el que la mutación en un alelo inhibe la función del alelo sano. Probablemente la mejor prueba de ello es la observación previamente mencionada de la mutación en el promotor de HNF-1 α , la cual es difícilmente compatible con un efecto dominante negativo²⁸. Otras evidencias que apoyan este concepto se basan en estudios de caracterización funcional de las mutaciones MODY 3, que frecuentemente demuestran una pérdida de función, y la observación de que el alelo mutado en ocasiones no se expresa debido a una degradación selectiva del ARN por el mecanismo de *nonsense mediated decay*^{21,37}.

Una propiedad interesante del defecto en MODY 3 que aún no se ha explicado de forma satisfactoria es que no está presente al nacimiento, sino que surge años más tarde. De hecho, raramente se observa en la primera década de la vida^{19,38}. A partir de la segunda década la incidencia crece de modo abrupto, de modo que a los 40 años la penetrancia es casi completa, si bien la gravedad puede ser muy diversa incluso dentro de una misma genealogía¹⁹. Aunque es tentador pensar que factores como la obesidad o el sedentarismo pueden estar implicados en la heterogeneidad de la gravedad clínica o en la edad de aparición, esto no se ha demostrado. Es muy interesante señalar que, hasta la fecha, los es-

tudios realizados no han identificado una relación entre la gravedad del fenotipo y la naturaleza de la mutación¹⁹. Una interpretación posible de este hecho, de ser confirmado en estudios futuros más extensos, es que las mutaciones sólo causan MODY si producen una pérdida de función completa o casi completa. La penetrancia en estas circunstancias estaría condicionada por factores ambientales o relacionados con la historia genética del individuo.

EL FACTOR NUCLEAR HEPÁTICO 4 α (HNF-4 α /HNF-4A, MODY 1)

La diabetes autosómica dominante de aparición temprana producida por mutaciones en el gen que codifica HNF-4 α es mucho menos frecuente que MODY 3⁹. Clínicamente el fenotipo es casi indistinguible de la diabetes HNF-1 α , a excepción de que posiblemente existe una reducción relativa en las concentraciones de apolipoproteínas AII y CIII, así como de triglicéridos, mientras que en MODY 3 existe una disminución de apolipoproteína M^{39,40}. Además, a diferencia de la diabetes HNF-1 α , no existe una reducción en el umbral de glucosuria⁴¹. Al igual que ocurre en MODY 3, el defecto en MODY 1 parece obedecer a un mecanismo de haploinsuficiencia⁴²⁻⁴⁴.

HNF-4 α es un miembro de la familia de receptores nucleares que, al igual que HNF-1 α , se expresa en el hígado, riñón, intestino y páncreas¹¹. Muchos receptores nucleares de esta familia están sujetos a regulación por hormonas o metabolitos, pero hasta ahora no se ha descrito de forma concluyente un ligando para HNF-4 α , por lo que sigue considerándose un receptor "huérfano". Recientemente, se ha establecido la estructura de HNF-4 α y se ha constatado que el dominio de unión al ligando está ocupado por ácidos grasos, pero éstos podrían corresponder a un componente constitutivo de la estructura de HNF-4 α más que a una molécula capaz de regular de forma aguda la función de HNF-4 α ^{45,46}. No obstante, independientemente de una hipotética función fisiológica de estos ácidos grasos, constituyen una diana atractiva para crear ligandos artificiales capaces de modular la función de HNF-4 α farmacológicamente.

La información sobre el papel de HNF-4 α en el páncreas aportada por los estudios animales ha sido mucho más pobre que en el caso de HNF-1 α , puesto que los ratones con mutaciones homocigotas nulas de *Hnf4 α* tienen un defecto embrionario temprano letal⁴⁷. No obstante, existen varios motivos para pensar que los defectos moleculares son similares en ambos casos. Además de la similitud del fenotipo humano, la inhibición de HNF-1 α o HNF-4 α en células β tumorales da lugar a un patrón de expresión génica extraordinariamente parecido^{48,49}. Por otra parte, varios estudios han demostrado que *HNF-4 α* controla la expresión de HNF-1 α en células hepáticas y endodermo, y existe evidencia genética humana, mencionada anteriormente, que apoya que esto es así en los islotes pancreáticos^{28,50-52}. En ratones *HNF-1 α* es, a su vez, necesario para la expresión de HNF-4 α , aunque esto ocurre sólo en los islotes pancreáticos. Esto se debe a que en los islotes pancreáticos existe un promotor alternativo de HNF-4 α , denominado P2, que confiere dependencia a HNF-1 α ^{34,44}. Esta dependencia se da también en humanos, ya que una mutación en el promotor P2 que reduce la afinidad de HNF-1 α por su secuencia diana produce diabetes en una familia con MODY 1⁴². Esta circunstancia indica que existe interdependencia entre ambos factores selectivamente en los islotes pancreáticos, donde forman un circuito de regulación cruzada específico de este tipo celular⁵³. Este circuito genético tiene implicaciones interesantes en la fisiopatología de MODY, tal como se comentará más adelante.

FACTOR 1 PROMOTOR DE LA INSULINA (IPF-1/IDX1/PDX1, MODY 4)

El gen *IPF-1*, que codifica la proteína homeodominio conocida como PDX1 o IDX1, es necesario para la progresión del rudimento pancreático embrionario^{54,55}. Los ratones *Ipf1*^{-/-} tienen agenesia pancreática, y se ha descrito un humano con agenesia pancreática por una mutación nula homocigota de IPF-1^{56,57}. El análisis genealógico extendido de este caso índice con agenesia demostró que la misma mutación en estado heterocigoto cosegrega con diabetes de aparición temprana siguiendo un patrón autosómico dominante, conocido como MODY 4¹⁵. Más recientemente se ha identificado otra mutación del gen *IPF-1* que cosegrega con diabetes siguiendo un patrón consistente con MODY⁵⁸. Varios estudios han confirmado que la heterocigosidad del gen *IPF-1* también da lugar a diabetes en ratones, lo que parece deberse a que existe un defecto en la secreción de insulina inducida por glucosa, posiblemente debido a un defecto en la expresión de SUR1 y KIR6.2 y de moléculas que regulan el procesamiento de insulina⁵⁹⁻⁶¹. Aunque las mutaciones heterocigotas en IPF-1 no son una causa frecuente de MODY^{15,58}, varios grupos han descrito mutaciones "leves" de IPF-1 (que causan una reducción parcial de su actividad) que podrían predisponer a diabetes tipo 2 de aparición más tardía, sin reunir criterios para definirla como MODY^{62,63}. En resumen, tanto la genética de ratones como los estudios humanos indican que *IPF-1/PDX1* tiene múltiples funciones en diferentes momentos del desarrollo: inicialmente es necesario para la formación del páncreas y, posteriormente, es requerido para mantener sus funciones diferenciadas endocrinas.

EL FACTOR NUCLEAR HEPÁTICO 1β (HNF-1β/TCF2/VHNF-1, MODY 5)

HNF-1β es una proteína estructuralmente muy parecida a HNF-1α en sus dominios de dimerización y unión al ADN, si bien difiere sustancialmente en su región C-terminal¹¹. Se expresa en el páncreas, epitelio genitourinario y de las vías biliares, así como en el pulmón. Tiene un papel importante en el desarrollo endodérmico temprano, de modo que los embriones con mutaciones nulas homocigotas mueren antes de la organogénesis pancreática⁶⁴. La diabetes por defectos heterocigotos en HNF-1β es rara, pero se distingue claramente de otras formas de diabetes por la coexistencia de enfermedad renal quística que con frecuencia condiciona insuficiencia renal y malformaciones del tracto genitourinario^{65,66}. La imposibilidad de estudiar el páncreas en animales con mutaciones homocigotas para este gen ha limitado nuestro conocimiento acerca de la función de HNF-1β en las células β, por lo que es de esperar que nuevos modelos basados en la inactivación condicional de HNF-1β aporten mucha más información. Estudios recientes, sin embargo, han demostrado que HNF-1β tiene funciones muy diferentes de su homólogo HNF-1α y, en consecuencia, que la fisiopatología de la diabetes MODY 3 y MODY 5 difiere sobremedida. De este modo, mientras que HNF-1α está presente predominantemente en las células diferenciadas del páncreas embrionario, HNF-1β está enriquecido en las células ductales embrionarias y adultas, pero no es detectable en las células productoras de insulina¹⁸. Un análisis detallado de las células embrionarias que expresan HNF-1β indica que éstas constituyen la población de células precursoras multipotentes que dan lugar a los linajes endocrino o ductal exocrino diferenciados¹⁸. Esto apunta a que, a diferencia de HNF-1α, HNF-1β podría ser un regulador de la génesis de células endocrinas y exocrinas, y no un regulador de la función de las células β diferenciadas. En concordancia con este concepto, los pacientes con MODY 5 presentan hipoplasia pancreática grave⁶⁷.

HNF-6, un regulador transcripcional homeodominio que es indispensable para la formación de células endocrinas durante la embriogénesis pancreática, es, a su vez, necesario para que se active el gen de HNF-1β en las células precursoras pancreáticas. Ello indica que ambos genes, *HNF-1β* y *HNF-6*, forman una red de regulación transcripcional que controla la función de las células precursoras embrionarias pancreáticas, si bien queda por resolver de qué modo activan programas relacionados con la especificación de los diferentes linajes.

EL FACTOR HÉLICE-ASA-HÉLICE NEURO-D1/β2 (MODY 6)

Neuro-D1 (también llamado β2) es un regulador transcripcional de la familia *basic helix-loop-helix* que clonaron 2 laboratorios basándose en su capacidad de unirse y activar el gen de la insulina, o bien de inducir neurogénesis^{68,69}. Se han descrito 3 mutaciones en este gen que causan MODY, si bien la caracterización fenotípica es más limitada en comparación con otras formas de MODY^{16,70}. Los ratones con mutaciones homocigotas de este gen desarrollan diabetes, en gran parte por una reducción de la masa de células β por apoptosis, con desestructuración de los islotes^{68,71}. Es interesante el hecho de que, dependiendo del fondo genético, la diabetes puede revertirse con el tiempo por neoformación compensatoria de células β⁷¹. No se ha publicado hasta la fecha un análisis detallado de la función de las células β en ratones heterocigotos.

¿POR QUÉ EXISTE UN FENOTIPO ESPECÍFICO EN CÉLULAS β CUANDO EXISTE UNA MUTACIÓN DE UN SOLO ALELO DE LOS GENES MODY?

El hecho de que mutaciones en un solo alelo de algunos genes de reguladores transcripcionales origine diabetes tipo MODY plantea un paradoja importante. Los ratones con inactivación de ambos alelos de *Hnf1α* presentan una disfunción hepática y tubular grave, además de diabetes^{72,73}. Los ratones *Hnf4α*^{-/-} no sobreviven más allá del estado embrionario E6, y la inactivación completa del gen *HNF-1β* también da lugar a letalidad embrionaria temprana⁶⁴. ¿Por qué la pérdida de un solo alelo en cualquiera de estos 3 genes genera un defecto relativamente específico de las células β? Evidentemente, debe de existir una función de estos reguladores transcripcionales que es específica de las células β, y singularmente vulnerable a la dosis génica. Ello podría estar vinculado a la interdependencia entre HNF-1α y HNF-4α selectivamente en las células β⁵³. La presencia de un solo alelo puede reducir la concentración del producto del gen mutado y, además, reducir la capacidad de compensar fluctuaciones de expresión que normalmente se producen a partir de cada alelo⁷⁴. Esto puede favorecer que una reducción del producto del gen mutado alcance el nivel umbral para reducir suficientemente la expresión del gen opuesto, lo que desencadenaría una extinción duradera de la expresión de ambos. La acumulación de células β que han sufrido esta transición al cabo de varios años puede alcanzar el nivel requerido para dar lugar a diabetes mellitus. Este tipo de fenómeno sólo es de esperar que ocurra en las células β, puesto que en otras células no existe interdependencia.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CONOCIMIENTOS ACERCA DE LA GENÉTICA DE MODY

El descubrimiento de la importancia de los reguladores transcripcionales MODY en las células β ha supuesto un

gran salto cualitativo en nuestra comprensión del fenotipo diferenciado de estas células. El hecho de que los individuos con mutaciones heterocigotas en estos genes tengan un fracaso de la función de las células β aporta evidencia inequívoca de la trascendencia de dichos genes, y tiene implicaciones que van más allá de la enfermedad MODY *per se*. Uno de los aspectos más llamativos de los primeros estudios encaminados a entender el fenotipo MODY estriba en que existe una gran interconexión funcional entre los diferentes reguladores transcripcionales implicados. Ello explica la similitud del fenotipo resultante cuando se producen mutaciones en diferentes genes. Además, apunta hacia la existencia de un sistema regulador complejo previamente no sospechado que, en su conjunto, desempeña un papel crítico en la función de las células productoras de insulina.

En los últimos años la diferenciación artificial de las células β para su utilización como tratamiento celular sustitutivo de la diabetes tipo 1 se ha convertido en una opción extremadamente prometedora⁷⁵. Este tipo de célula artificial deberá contar no sólo con la capacidad de producir y segregar suficiente insulina, sino también con un sistema regulador transcripcional HNF-1 α /HNF-4 α intacto. Asimismo, el hallazgo de que el gen MODY 5 (*HNF-1 β*) forma parte de una red reguladora de las células precursoras pancreáticas adquiere una trascendencia obvia en cualquier intento de forzar el proceso de diferenciación hacia la célula productora de insulina¹⁸.

Por otra parte, las descripciones de mutaciones "leves" en *HNF-1 α* e *IPF-1* asociadas a diabetes tipo 2 de aparición tardía indican que debe explorarse en qué medida algunos de los componentes de la red de control transcripcional pueden estar implicados en la fisiopatología de formas de diabetes sin las características de MODY^{62,63,76}. Por último, es de esperar que la disponibilidad de una subcategorización molecular de nuevas formas de diabetes humana y la existencia de modelos genéticos murinos claramente relevantes y similares al fenotipo humano permita validar la efectividad de agentes terapéuticos específicos para pacientes con distintas formas de MODY.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cammidge PJ. Diabetes mellitus and heredity. *Br Med J* 1928;2:739.
2. Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes* 1960;9:83-8.
3. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *QJ Med* 1974;43:339-57.
4. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, Patel P, Tanizawa Y, Chiu KC, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 1992;339:1307-10.
5. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:162-4.
6. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697-702.
7. Bell GI, Xiang KS, Newman MV, Wu SH, Wright LG, Fajans SS, et al. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1484-8.
8. Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, Vigouroux C, Terwilliger J, Passa P, et al. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat Genet* 1995;9:418-23.
9. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-60.
10. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-8.
11. Cereghini S. Liver-enriched transcription factors and hepatocyte differentiation. *FASEB J* 1996;10:267-82.
12. Byrne MM, Sturis J, Fajans SS, Ortiz FJ, Stoltz A, Stoffel M, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY1 gene on chromosome 20. *Diabetes* 1995;44:699-704.
13. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, Yamagata K, Fajans SS, Dronsfield MJ, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and non-diabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes* 1996;45:1503-10.
14. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-5.
15. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997;17:138-9.
16. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
17. Affolter M, Schier A, Gehring WJ. Homeodomain proteins and the regulation of gene expression. *Curr Opin Cell Biol* 1990;2:485-95.
18. Maestro MA, Boj SF, Luco RF, Pierreux CE, Cabedo J, Servitja JM, et al. Hnf6 and Tcf2 (MODY5) are linked in a gene network operating in a precursor cell domain of the embryonic pancreas. *Hum Mol Genet* 2003;12:3307-14.
19. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):94-100.
20. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF) and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001;27:11-29.
21. Vaxillaire M, Abderrahmani A, Boutin P, Bailleul B, Froguel P, Yaniv M, et al. Anatomy of a homeoprotein revealed by the analysis of human MODY3 mutations. *J Biol Chem* 1999;274:35639-46.
22. Barrio R, Bellanne-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2532-9.
23. Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000;142:380-6.
24. Lehto M, Wipemo C, Ivarsson SA, Lindgren C, Lipsanen-Nyman M, Weng J, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1131-7.
25. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Caucasian families originally classified as having type I diabetes. *Diabetologia* 1998;41:1528-31.
26. Yamada S, Nishigori H, Onda H, Utsugi T, Yanagawa T, Maruyama T, et al. Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 alpha gene in Japanese subjects with IDDM. *Diabetes* 1997;46:1643-7.
27. Ng MC, Cockburn BN, Lindner TH, Yeung VT, Chow CC, So WY, et al. Molecular genetics of diabetes mellitus in Chinese subjects: identification of mutations in glucokinase and hepatocyte nuclear factor-1 α genes in patients with early-onset type 2 diabetes mellitus/MODY. *Diabet Med* 1999;16:956-63.
28. Gragnoli C, Lindner T, Cockburn BN, Kaisaki PJ, Gragnoli F, Marozzi G, et al. Maturity-onset diabetes of the young due to a mutation in the hepatocyte nuclear factor-4 alpha binding site in the promoter of the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene. *Diabetes* 1997;46:1648-51.
29. Chi YI, Frantz JD, Oh BC, Hansen L, Dhe-Paganon S, Shoelson SE. Diabetes mutations delineate an atypical POU domain in HNF1 α . *Mol Cell* 2002;10:1129-37.
30. Surnely JF, Guenat E, Philippe J, Dussoix P, Schneider P, Temler E, et al. Glucose utilization and production in patients with maturity-onset diabetes of the young caused by a mutation of the hepatocyte nuclear factor-1 α gene. *Diabetes* 1998;47:1459-63.
31. Dukes ID, Sreenan S, Roe MW, Levisetti M, Zhou YP, Ostrega D, et al. Defective pancreatic beta-cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1 α -deficient mice. *J Biol Chem* 1998;273:24457-64.
32. Pontoglio M, Sreenan S, Roe M, Pugh W, Ostrega D, Doyen A, et al. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1-alpha deficient mice. *J Clin Invest* 1998;101:2215-22.
33. Parrizas M, Maestro MA, Fernández S, Paniagua A, Casamitjana R, Gomis R, et al. Hepatic nuclear factor 1-alpha directs localized histone hyperacetylation of its tissue-specific transcriptional targets. *Mol Cell Biol* 2001;21:3234-43.
34. Boj SF, Parrizas M, Maestro MA, Ferrer J. A transcription factor regulatory circuit in differentiated pancreatic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:14481-6.
35. Shih DQ, Sreenan S, Muñoz KN, Philipson L, Pontoglio M, Yaniv M, et al. Loss of HNF-1 α function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism. *Diabetes* 2001;50:2472-80.
36. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.

37. Harries LW, Hattersley AT, Ellard S. Messenger RNA transcripts of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene containing premature termination codons are subject to nonsense-mediated decay. *Diabetes* 2004;53:500-4.
38. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widen E, Forsblom C, Sarelin L, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;99:582-91.
39. Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, Assmann G, Fajans SS, Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000;49:832-7.
40. Richter S, Shih DQ, Pearson ER, Wolfrum C, Fajans SS, Hattersley AT, et al. Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes* 2003;52:2989-95.
41. Pontoglio M, Prie D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, et al. HNF-1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000;1:359-65.
42. Hansen SK, Parrizas M, Jensen ML, Pruhova S, Ek J, Boj SF, et al. Genetic evidence that HNF-1alpha-dependent transcriptional control of HNF-4alpha is essential for human pancreatic beta cell function. *J Clin Invest* 2002;110:827-33.
43. Navas MA, Muñoz-Elías EJ, Kim J, Shih D, Stoffel M. Functional characterization of the MODY1 gene mutations HNF-4(R127W), HNF4(V255M), and HNF4(E276Q). *Diabetes* 1999;48:1459-65.
44. Thomas H, Jaschko K, Bulman M, Frayling TM, Mitchell SM, Rosen S, et al. A distant upstream promoter of the HNF-4alpha gene connects the transcription factors involved in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mol Genet* 2001;10:2089-97.
45. Wisely GB, Miller AB, Davis RG, Thornquist AD Jr, Johnson R, Spitzer T, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor that constitutively binds fatty acids. *Structure (Camb)* 2002;10:1225-34.
46. Dhe-Paganon S, Duda K, Iwamoto M, Chi YI, Shoelson SE. Crystal structure of the HNF4 alpha ligand binding domain in complex with endogenous fatty acid ligand. *J Biol Chem* 2002;277:37973-6.
47. Chen WS, Manova K, Weinstein DC, Duncan SA, Plump AS, Prezioso VR, et al. Disruption of the HNF-4 gene, expressed in visceral endoderm, leads to cell death in embryonic ectoderm and impaired gastrulation of mouse embryos. *Genes Dev* 1994;8:2466-77.
48. Wang H, Maechler P, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Dominant-negative suppression of HNF-1alpha function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism-secretion coupling in a pancreatic beta-cell line. *EMBO J* 1998;17:6701-13.
49. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic beta-cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J Biol Chem* 2000;275:35953-9.
50. Kuo CJ, Conley PB, Chen L, Sladek FM, Darnell JEJ, Crabtree GR. A transcriptional hierarchy involved in mammalian cell-type specification. *Nature* 1992;355:457-61.
51. Li J, Ning G, Duncan SA. Mammalian hepatocyte differentiation requires the transcription factor HNF-4alpha. *Genes Dev* 2000;14:464-74.
52. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13209-14.
53. Ferrer J. A genetic switch in pancreatic beta-cells: implications for differentiation and haploinsufficiency. *Diabetes* 2002;51:2355-62.
54. Miller CP, McGehee RE Jr, Habener JF. IDX-1: a new homeodomain transcription factor expressed in rat pancreatic islets and duodenum that transactivates the somatostatin gene. *EMBO J* 1994;13:1145-56.
55. Ohlsson H, Karlsson K, Edlund T. IPF1, a homeodomain-containing transactivator of the insulin gene. *EMBO J* 1993;12:4251-9.
56. Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature* 1994;371:606-9.
57. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997;15:106-10.
58. Cockburn BN, Bermanno G, Boodram L, Teelucksingh S, Tsuchiya T, Mahabir D, et al. Insulin promoter factor-1 mutations and diabetes in Trinidad: identification of a novel diabetes-associated mutation (E224K) in an Indo-Trinidadian family. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:971-8.
59. Ahlgren U, Jonsson J, Jonsson L, Simu K, Edlund H. Beta-cell-specific inactivation of the mouse Ipfl/Pdx1 gene results in loss of the beta-cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev* 1998;12:1763-8.
60. Shih DQ, Heimesaat M, Kuwajima S, Stein R, Wright CV, Stoffel M. Profound defects in pancreatic beta-cell function in mice with combined heterozygous mutations in Pdx-1, Hnf-1alpha, and Hnf-3beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3818-23.
61. Wang H, Maechler P, Ritz-Laser B, Hagenfeldt KA, Ishihara H, Philippe J, et al. Pdx1 level defines pancreatic gene expression pattern and cell lineage differentiation. *J Biol Chem* 2001;276:25279-86.
62. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:R41-R8.
63. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, Evans JC, Allen LI, Bulman MP, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999;104:R33-R9.
64. Barbacci E, Reber M, Ott MO, Breillat C, Huetz F, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 is required for visceral endoderm specification. *Development* 1999;126:4795-805.
65. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, Tomura H, Sho K, Horikawa Y, et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998;47:1354-5.
66. Bingham C, Ellard S, Cole TR, Jones KE, Allen LI, Goodship JA, et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Kidney Int* 2002;61:1243-51.
67. Gautier JF, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Wilhelm JM, Boitard C, Clauin S, et al. Multi-organ damage in MODY5 related to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1b gene. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A260.
68. Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, Mutoh H, DeMayo FJ, Leiter AB, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev* 1997;11:2323-34.
69. Lee JE, Hollenberg SM, Snider L, Turner DL, Lipnick N, Weintraub H. Conversion of Xenopus ectoderm into neurons by NeuroD, a basic helix-loop-helix protein. *Science* 1995;268:836-44.
70. Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, Steingrimsdottir E, Thorsen AV, Helgason T, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001;44:2098-103.
71. Huang HP, Chu K, Nemoz-Gaillard E, Elberg D, Tsai MJ. Neogenesis of beta-cells in adult BETA2/NeuroD-deficient mice. *Mol Endocrinol* 2002;16:541-51.
72. Pontoglio M, Barra J, Hadchouel M, Doyen A, Kress C, Bach JP, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell* 1996;84:575-85.
73. Shih DQ, Bussen M, Sehayek E, Ananthanarayanan M, Shneider BL, Suchy FJ, et al. Hepatocyte nuclear factor-1alpha is an essential regulator of bile acid and plasma cholesterol metabolism. *Nat Genet* 2001;27:375-82.
74. Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, Swain PS. Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 2002;297:1183-6.
75. Soria B. *In-vitro* differentiation of pancreatic beta-cells. *Differentiation* 2001;68:205-19.
76. Triggs-Raine BL, Kirkpatrick RD, Kelly SL, Norquay LD, Cattini PA, Yamagata K, et al. HNF-1alpha G319S, a transactivation-deficient mutant, is associated with altered dynamics of diabetes onset in an Oji-Cree community. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4614-9.