



Endocrinología y Nutrición



P-032. - UNA MUTACIÓN IDENTIFICADA EN EL GEN STAT3 EN UN PACIENTE CON DIABETES NEONATAL PROVOCA UNA DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE INSULINA

T. Velayos^a, M. Alonso^b, R. Martínez^a, K. García-Etxebarria^c, R. Barrio^b, I. Santín^a y L. Castaño^a

^aGrupo de Investigación de Endocrinología y Diabetes, Hospital Universitario Cruces, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, CIBERDEM, CIBERER, UPV-EHU, Barakaldo. ^bEndocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^cLaboratorio de Investigación de Inmunogenética, Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Universidad del País Vasco, UPV-EHU, Leioa.

Resumen

La diabetes neonatal (DN) es una forma rara de diabetes, caracterizada por la aparición de hiperglucemias en los primeros 6 meses de vida. Los estudios genéticos han permitido la identificación de varios genes asociados al desarrollo de esta patología, sin embargo, alrededor del 20% de los casos permanecen sin esclarecer. Las causas genéticas más frecuentes implican una diabetes aislada, aunque la DN aparece a veces asociada a otras condiciones patológicas, incluyendo enfermedades autoinmunes. Estudios recientes han asociado mutaciones activantes en *STAT3* con trastornos autoinmunes de comienzo precoz, que incluyen diabetes de origen autoinmune. No obstante, el impacto funcional de estas mutaciones no se ha caracterizado a nivel de célula beta pancreática. Con el objetivo de identificar nuevas mutaciones asociadas a la DN, se realizó una secuenciación de exoma completo (WES) en varias familias con algún afecto de DN. En una familia se identificó una mutación no descrita localizada en el dominio de unión al DNA de la proteína *STAT3*. Para caracterizar su posible impacto funcional a nivel de la célula beta pancreática, se realizaron estudios funcionales en modelos *in vitro* utilizando la línea celular INS-1E. Mediante mutagénesis dirigida se generó un plásmido de sobre-expresión de *STAT3* portador de la mutación identificada. Las células INS-1E fueron transfectadas con el plásmido de sobre-expresión (wild-type "WT" o mutado "MUT") y co-transfectadas con un plásmido reportero (luciferasa) bajo el control de un promotor con secuencias de unión a *STAT3*. Mediante ensayos de luciferasa se observó que las células portadoras del plásmido MUT tenían una actividad del plásmido reportero 23 veces mayor que las células portadoras del plásmido WT ($p < 0,001$). Estos resultados demostraron que la mutación identificada en el paciente provocaba una activación aberrante del factor de transcripción *STAT3*. Para caracterizar el impacto de la sobre-activación de *STAT3* en la disfunción de la célula beta que pudiera explicar el desarrollo de la DN en el paciente portador de la mutación se transfectó el plásmido de *STAT3* (WT o MUT) en células INS-1E y se realizó un análisis de expresión de genes diana de *STAT3* con funciones potencialmente importantes para el funcionamiento de la célula beta. Así, se observó que en las células transfectadas con el plásmido MUT, la expresión del factor de transcripción Isl-1 (activador de la expresión del gen de la insulina) estaba disminuida en comparación a las células transfectadas con WT ($p < 0,01$), y que esta disminución correlacionaba con una menor expresión de los genes *Ins-1* e *Ins-2* ($p < 0,01$). Estos resultados demuestran que la

mutación identificada en STAT3 tiene un impacto funcional a nivel de la célula beta pancreática y que su efecto en la producción de insulina podría explicar parte de la patogénesis de la DN en los pacientes portadores de la misma.