

RESEARCH

# Implicación del gen de la subunidad beta-3 de la proteína G en la diabetes materna

Víctor Guirado Osorio\*, Susana R. Fernández Giacomassi, Pablo Bermúdez Gámez and Juan C. Vergara Ruz

\*Correspondence: victorgo@uma.es  
ETSI Informática, Universidad de  
Málaga, Málaga, España  
Full list of author information is  
available at the end of the article

## Abstract

Durante el embarazo, diversos mecanismos fisiológicos se ven afectados, incluyendo la regulación de leptina, adiponectina y la gluconeogénesis, lo que puede desencadenar complicaciones relacionadas con la diabetes materna (DM). Un mecanismo biológico de particular interés es la posible relación entre la DM y el gen GNB3, que está implicado en la ganancia de peso y la obesidad, factores que son conocidos por incrementar la resistencia a la insulina. Esto sugiere la necesidad de una mayor investigación para comprender mejor la contribución del gen GNB3, profundizando en su papel en la regulación de la glucosa y su influencia en el desarrollo de la DM.

**Keywords:** diabetes materna; insulina; GNB3

## 1 Introducción

La diabetes materna (DM) o diabetes gestacional (HP:0009800), es un trastorno que afecta a la secreción y la función de la insulina, conduciendo a la hiperglucemia [1]. Se caracteriza por su aparición en mujeres previamente normoglucémicas [1], tratándose de cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se desarrolle por primera vez durante el embarazo [2], y que no sea claramente diabetes manifiesta [3]. Durante el embarazo se ve un aumento de hormonas locales y placentarias que conlleva a un estado de resistencia a la insulina, elevando los niveles de glucosa en sangre para soportar las demandas del feto [4]. Después de un embarazo saludable, la sensibilidad a la insulina vuelve a los niveles previos, mientras que en algunos casos no ocurre así, resultando en DM [4].

Se estima que el gasto en salud en personas diabéticas a nivel mundial en 2017 fue de 850 mil millones de dólares [5] y que las mujeres que padecen diabetes durante la gestación tienen diez veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) que mujeres con un embarazo normal [6] [7]. La prevalencia de hiperglucemia en el embarazo entre mujeres de 20 a 49 años es de un 16% y la cifra va en aumento [8].

Se asocia a la DM con enfermedades cardíacas en el feto [9] e incluso con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en la madre [10]. También se ha relacionado con afecciones que actúan como factores de riesgo, como la obesidad [11] y la DMT2 [12]. En ambas, el incremento de citoquinas proinflamatorias es la principal causa de riesgo [13]. Otras patologías metabólicas, como el hipotiroidismo [14] o la hipotiroxinemia materna [15], también se han asociado negativamente con

la aparición de DM. Además de diversas complicaciones del recién nacido tras el embarazo [9][16], se ha observado cierta predisposición del bebé a desarrollar algún tipo de diabetes neonatal [17]. Esta predisposición, así como la de la madre, aparecen relacionadas con factores genéticos, como los polimorfismos de los genes KCNJ11, KCNQ1 [18] y ABCC8 [19] principalmente, también relacionados con la DMT2 [20].

Por otra parte, se ha visto una potencial relación con el gen GNB3, el cual codifica la subunidad beta-3 de la proteína G [21]. Esta proteína desempeña un papel clave en la transducción de señales intracelulares, afectando la respuesta celular a diversos estímulos, como la regulación de la glucosa [22]. Las alteraciones de esta subunidad se han visto implicadas en diversos mecanismos relacionados con la obesidad [23], hipertensión y diabetes [24].

El gen GNB3, que regula los niveles de glucosa mediante señalización, y se ha asociado directamente a la DMT2 [25], podría estar altamente implicado en la DM. Se han estudiado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que incrementan el riesgo de desarrollar DM [26]. Entre ellos, se ha descrito que los genotipos CT y TT del gen GNB3 podrían estar altamente relacionados con un riesgo alto de DM, y las mujeres con el alelo T tienen una ganancia de peso mayor durante la gestación [26].

Según lo expuesto pasamos a presentar la siguiente hipótesis en la siguiente sección.

### 1.1 Hipótesis

H1. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la DM y el gen GNB3.

## 2 Materiales y métodos

### 2.1 Materiales

Los genes relacionados con el fenotipo “Maternal diabetes” (HP:0009800) fueron extraídos de la base de datos Human Phenotype Ontology (HPO) en la web hpo.jax [27]. Específicamente, se trabajó con una lista de 43 genes asociados al fenotipo, la cual se encontraba en formato excel.

Se utilizaron las librerías de Python openpyxl 3.1.2, Stringdb 0.1.5 [29], Pandas 2.1.2 [30], iGraph 0.11.2 [31] y Cairoffi 1.6.1, para el procesamiento de datos y las representaciones.

Ejecutado en un MacBook Air 15 con Intel Core i5-5250U CPU 1.60GHz, 8 GB RAM y sistema operativo Ubuntu 22.04.3 LTS (Jammy Jellyfish).

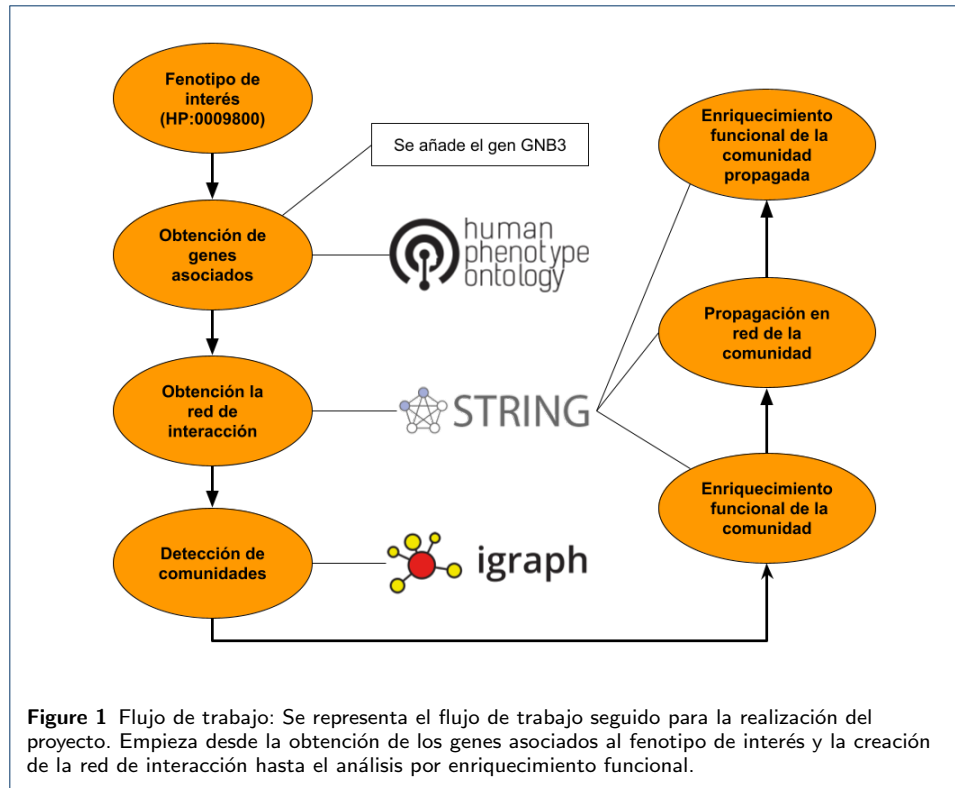
### 2.2 Metodología

EL flujo de trabajo que se siguió puede observarse en la figura 1 y que se explicará en detalle a continuación.

Descargamos la lista de genes implicados al fenotipo HP:0009800 directamente desde HPO en formato xlsx e insertamos en la lista el gen GNB3 (id = 2784).

Utilizamos la librería stringdb de Python para obtener la red de interacción de los genes asociados al fenotipo.

Mediante la librería de igraph se construyó la red de interacción de genes y se realizó un algoritmo de detección de comunidades basado en “edge betweenness” [32].



Una vez realizada la detección, se seleccionó la comunidad donde estaba presente el gen GNB3.

Realizamos un enriquecimiento funcional de los genes que formaban parte de esa comunidad con la librería de stringdb y filtramos el resultado para quedarnos con las filas donde aparece GNB3.

Se creó una nueva red mediante una propagación en red de los genes presentes en la comunidad de interés con el parámetro “add\_nodes = 16”. A partir de esta red volvimos a realizar un enriquecimiento funcional.

### 3 Resultados

#### 3.1 Visión General

Hemos investigado el uso de la biología de sistemas para entender mejor el fenotipo diabetes materna. Hemos analizado la red de genes relacionados con el fenotipo a partir de datos e interacción proteína-proteína descargados de STRINGdb con el propósito de estudiar la relación entre la diabetes materna y el gen GNB3.

A continuación procederemos a detallar los resultados obtenidos al ejecutar nuestro flujo de trabajo.

#### 3.2 Red de interacción

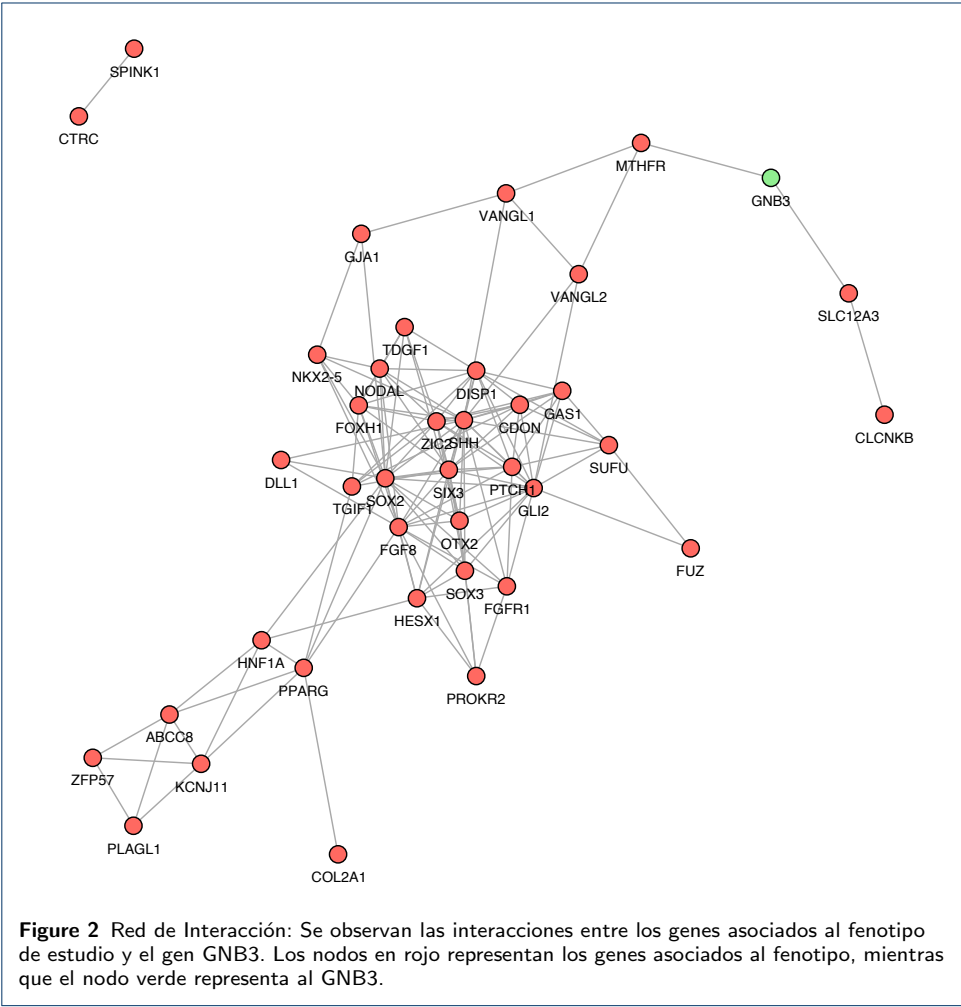
Al descargar la lista de genes implicados en el fenotipo de estudio, observamos que la cantidad de enfermedades asociadas son 31 y los genes son 43. Hemos generado la red de interacción entre estos genes para obtener la cantidad de nodos e interacciones entre ellos. En la Tabla 1 se puede observar la cantidad de nodos (genes) y edges

(interacciones) de la red sin incluir el gen GNB3 e incluyendo al gen para hacer la red.

| Red      | Nodos | Edges |
|----------|-------|-------|
| Sin GNB3 | 38    | 272   |
| Con GNB3 | 39    | 138   |

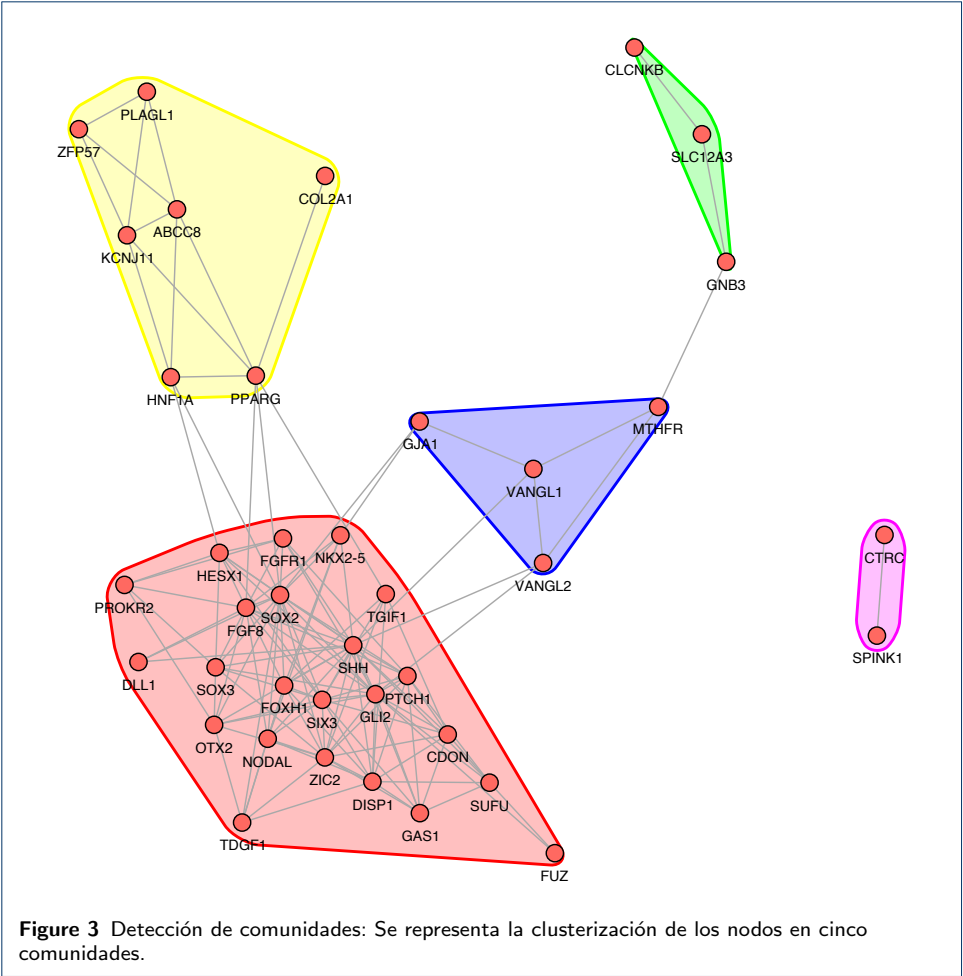
**Table 1** Cantidad de nodos e interacciones: Se ha creado la red de interacciones de los genes relacionados con el fenotipo y otra red añadiendo al gen de estudio. Finalmente, se ha obtenido la cantidad de nodos y edges de cada red.

La red generada por stringdb usando los genes asociados a la diabetes materna y el GNB3 se pude observar en la Figura 2.



3.3 Detección de comunidades

Hemos detectado las comunidades de la red obtenida en el paso anterior, usando el método de iGraph, “edge betweenness” descrito en métodos. Obtuvimos cinco comunidades a partir de la red de interacciones. El GNB3 se encuentra presente en una comunidad con otros dos nodos, los genes SLC12A3 y el CLCNKB, como puede observarse en la Figura 3.



3.4 Enriquecimiento funcional

Una vez detectada la comunidad a la que pertenece el GNB3 en la red de estudio, hemos obtenido el enriquecimiento funcional para los tres genes pertenecientes a la comunidad. Filtrando aquellos resultados en los que aparece el gen GNB3, el análisis demostró, un enriquecimiento para el fenotipo de anormalidad de la visión, con un p-valor de 0.00021, como se puede observar en la Tabla 2

| Preferred Names       | Description           | P-value | fdr    | Category | Term       |
|-----------------------|-----------------------|---------|--------|----------|------------|
| GNB3, CLCNKB, SLC12A3 | Abnormality of vision | 0.00021 | 0.0197 | HPO      | HP:0000504 |

**Table 2** Enriquecimiento funcional de la comunidad del gen GB3: Se observa el único resultado para el gen de interés.

3.5 Propagación de la red

Hemos realizado la propagación de la red añadiendo 16 nodos más, que interaccionan con los tres genes pertenecientes a la comunidad del gen GNB3. A continuación, hemos procedido a realizar el enriquecimiento funcional incluyendo los nuevos genes. En este caso, el gen de interés apareció implicado en más procesos, de los cuales se muestran aquellos relacionados con la regulación de insulina y glucagón en la Tabla 3. Se puede observar que en todos los casos representados, hay un enriquecimiento significativo en términos relacionados con Reactome (RCTM).

| Description   | P-value  | fdr      | Category | Term       |
|---|----------|----------|----------|------------|
| Regulation of insulin secretion   | 9.38e-30 | 1.05e-27 | RCTM     | HSA-422356 |
| Glucagon-like Peptide-1 (GLP1) regulates insulin secretion                | 3.57e-30 | 5.44e-28 | RCTM     | HSA-381676 |
| Adrenaline,noradrenaline inhibits insulin secretion                       | 3.88e-29 | 3.28e-27 | RCTM     | HSA-400042 |
| Glucagon-type ligand receptors  | 2.51e-31 | 5.73e-29 | RCTM     | HSA-420092 |
| Glucagon-like Peptide-1 (GLP1) regulates insulin secretion                | 3.57e-30 | 5.44e-28 | RCTM     | HSA-381676 |
| Glucagon signaling in metabolic regulation                                | 1.31e-25 | 6.95e-24 | RCTM     | HSA-163359 |
| Synthesis, secretion, and inactivation of Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) | 1.33e-06 | 4.39e-05 | RCTM     | HSA-381771 |

**Table 3** Enriquecimiento funcional de la comunidad del gen GB3 expandida: Se observan los resultados que incluyen al gen GNB3 y que incluyen mecanismos relacionados con la insulina o el glucagón.

Después de haber presentado los resultados, la discusión de los mismos seguirá en la próxima sección.

## 4 Discusión

## 5 Conclusiones

### Abreviaciones

DM: diabetes materna DMT2: diabetes mellitus tipo 2 SNP: single nucleotide polymorphism RCTM: Reactome

### Disponibilidad de datos y materiales

### Contribución de los autores

V.G.O : introducción; S.R.F.G : introducción; P.B.G : introducción; J.C.V.R : introducción

### Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

### References

- Rodolaki, K., Pergialiotis, V., Iakovidou, N., Boutsikou, T., Iliodromiti, Z., Kanaka-Gantenbein, C.: The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence (2023). doi:10.3389/fendo.2023.1125628
- Association, A.D.: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (2009). doi:10.2337/dc09-S062
- Dalfrà, M.G., Burlina, S., Vescovo, G.G.D., Lapolla, A.: Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus (2020). doi:10.3389/fendo.2020.602477
- Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M., Vickers, M.H.: The pathophysiology of gestational diabetes mellitus (2018). doi:10.3390/ijms19113342
- Cho, N.H., Shaw, J.E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J.D., Ohlrogge, A.W., Malanda, B.: Idf diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* **138**, 271–281 (2018). doi:10.1016/J.DIABRES.2018.02.023
- Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S.C., Tan, B.K., Davies, M.J., Gillies, C.L.: Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis (2020). doi:10.1136/bmj.m1361
- You, H., Hu, J., Liu, Y., Luo, B., Lei, A.: Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review meta-analysis. *Indian Journal of Medical Research, Supplement* **154**, 62–77 (2021). doi:10.4103/ijmr.IJMRs52;8
- Guariguata, L., Linnenkamp, U., Beagley, J., Whiting, D.R., Cho, N.H.: Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice* **103**, 176–85 (2014). doi:10.1016/j.diabres.2013.11.003
- Depla, A.L., Wit, L.D., Steenhuis, T.J., Sliker, M.G., Voormolen, D.N., Scheffer, P.G., Heus, R.D., Rijn, B.B.V., Bekker, M.N.: Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **57**, 539–550 (2021). doi:10.1002/uog.22163
- Xie, W., Wang, Y., Xiao, S., Qiu, L., Yu, Y., Zhang, Z.: Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis (2022). doi:10.1136/bmj-2022-070244
- Shah, A., Stotland, N.E., Cheng, Y.W., Ramos, G.A., Caughey, A.B.: The association between body mass index and gestational diabetes mellitus varies by race/ethnicity. *American Journal of Perinatology* **28** (2011). doi:10.1055/s-0031-1272968
- Ben-Haroush, A., Yogev, Y., Hod, M.: Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes (2004). doi:10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x
- Pantham, P., Aye, I.L.M.H., Powell, T.L.: Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* **36** (2015). doi:10.1016/j.placenta.2015.04.006
- Gong, L.L., Liu, H., Liu, L.H.: Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* **55** (2016). doi:10.1016/j.tjog.2016.02.004
- Ömercan Topaloğlu, Uzun, M., Topaloğlu, S.N., Sahin, I.: Isolated maternal hypothyroxinemia may be associated with insulin requirement in gestational diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research* **55** (2022). doi:10.1055/a-2003-0211

16. Metzger, B.E., Persson, B., Lowe, L.P., Dyer, A.R., Cruickshank, J.K., Deerochanawong, C., Halliday, H.L., Hennis, A.J., Liley, H., Ng, P.C., Coustan, D.R., Hadden, D.R., Hod, M., Oats, J.J.N., Trimble, E.R.: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Neonatal glycemia. *Pediatrics* **126** (2010). doi:10.1542/peds.2009-2257
17. Dabelea, D., Hanson, R.L., Lindsay, R.S., Pettitt, D.J., Imperatore, G., Gabir, M.M., Roumain, J., Bennett, P.H., Knowler, W.C.: Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A study of discordant sibships. *Diabetes* **49** (2000). doi:10.2337/diabetes.49.12.2208
18. Ao, D., Wang, H.J., Wang, L.F., Song, J.Y., Yang, H.X., Wang, Y.: The rs2237892 polymorphism in *kcq1* influences gestational diabetes mellitus and glucose levels: A case-control study and meta-analysis. *PLoS ONE* **10** (2015). doi:10.1371/journal.pone.0128901
19. Piccini, B., Coviello, C., Drovandi, L., Rosangela, A., Monzali, F., Casalini, E., Giglio, S., Toni, S., Dani, C.: Transient neonatal diabetes mellitus in a very preterm infant due to *abcc8* mutation. *AJP Reports* **8** (2018). doi:10.1055/s-0038-1636427
20. Khan, V., Verma, A.K., Bhatt, D., Khan, S., Hasan, R., Goyal, Y., Ramachandran, S., Alsahli, M.A., Rahmani, A.H., Almatroudi, A., Shareef, M.Y., Meena, B., Dev, K.: Association of genetic variants of *kcq11* and *kcq1* genes with risk of type 2 diabetes mellitus (t2dm) in the indian population: A case-control study. *International Journal of Endocrinology* **2020** (2020). doi:10.1155/2020/5924756
21. Feng, Y., Jiang, C.D., Chang, A.M., Shi, Y., Gao, J., Zhu, L., Zhang, Z.: Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus (2019). doi:10.1080/14767058.2018.1446207
22. Neves, S.R., Ram, P.T., Iyengar, R.: G protein pathways (2002). doi:10.1126/science.1071550
23. Hsiao, T.J., Hwang, Y., Liu, C.H., Chang, H.M., Lin, E.: Association of the c825t polymorphism in the *gnb3* gene with obesity and metabolic phenotypes in a taiwanese population. *Genes and Nutrition* **8** (2013). doi:10.1007/s12263-012-0304-8
24. Siffert, W.: G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis and diabetes (2005). doi:10.1146/annurev.med.56.082103.104625
25. Rizvi, S., Raza, S.T., Rahman, Q., Mahdi, F.: Role of *GNB3*, *NET*, *KCNJ11*, *TCF7L2* and *GRL* genes single nucleotide polymorphism in the risk prediction of type 2 diabetes mellitus (2016). doi:10.1007/s13205-016-0572-x
26. Ortega-Contreras, B., Armella, A., Appel, J., Mennickent, D., Araya, J., González, M., Castro, E., Obregón, A.M., Lamperti, L., Gutiérrez, J., Guzmán-Gutiérrez, E.: Pathophysiological Role of Genetic Factors Associated With Gestational Diabetes Mellitus (2022). doi:10.3389/fphys.2022.769924
27. Kohler, S., Vasilevsky, N.A., Engelstad, M., Foster, E., McMurry, J., Aymé, S., Baynam, G., Bello, S.M., Boerkoel, C.F., Boycott, K.M., Brudno, M., Buske, O.J., Chinnery, P.F., Cipriani, V., Connell, L.E., Dawkins, H.J.S., DeMare, L.E., Devereau, A.D., Vries, B.B.A.D., Firth, H.V., Freson, K., Greene, D., Hamosh, A., Helbig, I., Hum, C., Jähn, J.A., James, R., Krause, R., Laulederkind, S.J.F., Lochmüller, H., Lyon, G.J., Ogishima, S., Olry, A., Ouweland, W.H., Pontikos, N., Rath, A., Schaefer, F., Scott, R.H., Segal, M., Sergouniotis, P.I., Sever, R., Smith, C.L., Straub, V., Thompson, R., Turner, C., Turro, E., Veltman, M.W.M., Vulliamy, T., Yu, J., Ziegenweidt, J.V., Zankl, A., Züchner, S., Zemojtel, T., Jacobsen, J.O.B., Groza, T., Smedley, D., Mungall, C.J., Haendel, M., Robinson, P.N.: The human phenotype ontology in 2017. *Nucleic Acids Research* **45** (2017). doi:10.1093/nar/gkw1039
28. Szklarczyk, D., Franceschini, A., Wyder, S., Forslund, K., Heller, D., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Roth, A., Santos, A., Tsafou, K.P., Kuhn, M., Bork, P., Jensen, L.J., Mering, C.V.: String v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Research* **43** (2015). doi:10.1093/nar/gku1003
29. von Mering, C., Jensen, L.J., Snel, B., Hooper, S.D., Krupp, M., Foglierini, M., Jouffre, N., Huynen, M.A., Bork, P.: String: Known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Research* **33** (2005). doi:10.1093/nar/gki005
30. McKinney, W., Team, P.D.: Pandas - powerful python data analysis toolkit. Pandas - Powerful Python Data Analysis Toolkit (2015)
31. Csardi, G., Nepusz, T.: The igraph software package for complex network research. *InterJournal Complex Systems* **Complex Sy** (2006)
32. Girvan, M., Newman, M.E.J.: Community structure in social and biological networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **99** (2002). doi:10.1073/pnas.122653799
33. Dong, Y., Li, Z., Tian, Y., Sun, C., Godfrey, M.W., Nagappan, M.: Bash in the wild: Language usage, code smells, and bugs. *ACM Transactions on Software Engineering and Methodology* **32** (2023). doi:10.1145/3517193