



Avances en Diabetología



P-086. - NUEVA MUTACIÓN IDENTIFICADA EN EL GEN *STAT3* MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN UN PACIENTE CON DIABETES NEONATAL Y UN CUADRO AUTOINMUNE

T. Velayos Gainza^a, R. Martínez Salazar^a, A. Aguayo^a, K. García-Etxebarria^b, M. Alonso^c y L. Castaño^a

^aHospital Universitario Cruces. Barakaldo. ^bUniversidad del País Vasco. Leioa. ^cHospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Resumen

Introducción: La diabetes neonatal (DN) es una forma rara de diabetes, caracterizada por la aparición de hiperglucemias en los primeros 6 meses de vida. La DN es genéticamente heterogénea. Las causas más frecuentes implican una diabetes aislada asociada a mutaciones en los genes *KCNJ11*, *ABCC8* e *INS*. Sin embargo, la DN aparece a veces asociada a otras condiciones patológicas y causas genéticas, incluyendo genes relacionados con enfermedades autoinmunes de aparición precoz, como por ejemplo el *FOXP3* y el recientemente descrito *STAT3*.

Objetivos: Los objetivos del estudio son, utilizar la secuenciación del exoma completo para la caracterización de pacientes con DN cuyo diagnóstico no se ha podido completar mediante métodos convencionales y genotipar el gen *STAT3* en 7 pacientes con DN y/u otras patologías de carácter autoinmune.

Métodos. Se ha estudiado el exoma completo (WES) en 8 tríos (caso índice y padres). Para ello, se ha utilizado el kit Nextera Rapid Capture Expanded Exome Enrichment y la herramienta Whole-Exome sequencing Pipeline web tool (WEP) para el análisis de datos. Se ha analizado el gen *STAT3* mediante secuenciación automática (Sanger).

Resultados: Mediante la técnica WES se ha identificado en uno de los pacientes una mutación *de novo* en el gen *STAT3* (c.988C > T; p.Pro330Ser) no descrita anteriormente. Esta mutación fue confirmada por secuenciación automática en el caso índice y excluida en sus padres. El residuo alterado está altamente conservado y los softwares de predicción (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster) catalogan la alteración en dicho residuo como patogénica. El paciente presenta DN permanente (autoanticuerpos negativos), hipotiroidismo neonatal con autoanticuerpos positivos, gastritis, colitis colágena y estatura baja. No se observó ninguna mutación en el gen *STAT3* en los otros 7 pacientes analizados.

Conclusiones: Nuestros resultados concuerdan con los últimos hallazgos que asocian las mutaciones activantes en el gen *STAT3* con el desarrollo de patologías autoinmunes combinadas con DN. Esto refuerza que la causa de las características clínicas de nuestra paciente sea la alteración identificada en el gen *STAT3*. Nuestros resultados apoyan el hecho de que el WES es un método completo y rentable para diagnóstico molecular de los casos con DN negativos para las alteraciones

más comunes.

Este estudio ha sido financiado por el UPV IT795-13 y por el FIS PI14/01104.