



## O-016 - DE LA SECUENCIACIÓN SANGER AL EMPLEO DE PANELES DE GENES EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MONOGENICAS

J. Blanco<sup>a</sup>, A. Serés<sup>a</sup>, M. Hernández<sup>b</sup>, V. Pastor<sup>a</sup>, G. Castellano<sup>a</sup>, J.A. Puig-Butille<sup>a</sup> y J. Oriola<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>b</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

### Resumen

**Introducción:** En nuestro entorno existe un plausible infradiagnóstico de las formas monogénicas de diabetes, aduciéndose la complejidad y costes del estudio genético clásico como algunas de las causas del mismo. Datos de centros internacionales de referencia muestran una mayor eficiencia del estudio empleando técnicas de secuenciación masiva aunque pocos trabajos han mostrado su valor en la práctica cotidiana.

**Objetivos:** Comparar los resultados obtenidos mediante la estrategia clásica de estudio para las formas monogénicas de diabetes y un panel (MASTR MODY de Agilent) con capacidad para detectar mutaciones y variaciones del número de copias en las regiones codificantes de los genes *ABCC8*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *INS* y *KCNJ11*.

**Material y métodos:** Estudio transversal comparativo entre la serie de 1070 casos índice remitidos al Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona hasta 2017 estudiados mediante secuenciación Sanger y/o amplificación de sondas dependientes de ligando múltiples y la serie de 56 casos índice evaluados a lo largo de 2018 mediante el panel MODY MASTR.

**Resultados:** En la tabla comparamos los resultados de la serie histórica con los obtenidos empleando el panel MODY MASTR tanto si incluimos como patogénicas también a las variantes de significado incierto (VUS), como si descartan. Los 4 casos de alteraciones en *HNF1B* hallados mediante panel corresponden a menores de edad en los que no se había descrito el fenotipo clásico de MODY5.

Casos índices, en cada grupo n (%)

	Serie histórica	Panel MODY MASTR (incluyendo VUS)	$\chi^2$	Panel MODY MASTR (excluyendo VUS)	$\chi^2$
Sin alteraciones	716 (66,9)	37 (66,1)	p = 0,896	40 (71,4)	p = 0,483
<i>GCK</i>	245 (22,9)	9 (16,1)	p = 0,234	8 (14,3)	p = 0,132
<i>HNF1A</i>	82 (7,7)	4 (7,1)	p = 0,886	4 (7,1)	p = 0,886
<i>HNF1B</i>	13 (1,2)	4 (7,1)	p < 0,05	3 (5,4)	p < 0,05
<i>HNF4A</i>	9 (0,8)	2 (3,6)	p < 0,05	1 (1,8)	p = 0,463

<i>KCNJ11</i>	2 (0,2)	0	p = 0,746	0	p = 0,746
<i>INS</i>	2 (0,2)	0	p = 0,746	0	p = 0,746
<i>ABCC8</i>	1 (0,1)	1 (1,8)	p < 0,05	0	p = 0,819

**Conclusiones:** Nuestro estudio carece de potencia para detectar diferencias en eventos infrecuentes y requeriría validación con estudios de mayor muestra. Parece que el empleo de paneles de secuenciación masiva no incrementa la frecuencia de resultados patológicos ni la distribución global de estos según los genes mutados. Sin embargo, podría mejorar la eficacia para detectar mutaciones en genes generalmente estudiados menos frecuentemente en la estrategia clásica como *HNF1B*, *HNF4A* y *ABCC8*. Igualmente puede mejorar nuestro conocimiento sobre el fenotipo de presentación clínica de algunas formas de diabetes monogénicas.