



## CO-015 - ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SUJETOS CON HFN1A MODY VS. SUJETOS CON HFN4A MODY DESARROLLADO CON NIVELES CIRCULANTES DE MIRNAS Y PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD (PCRHS)

S. García Serrano<sup>a,b,c</sup>, A. Lago-Sampedro<sup>a,b,c,d</sup>, J.M. Gómez-Zumaquero<sup>e</sup>, M. Orlando Fuel-Herrera<sup>b,c</sup>, E. García-Escobar<sup>a,b,c</sup>, G. Rojo-Martínez<sup>a,b,c</sup> y M.S. Ruiz de Adana<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>CIBERDEM, ISCIII, Madrid, España. <sup>b</sup>UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. <sup>c</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND, Málaga, España. <sup>d</sup>Universidad de Málaga, Málaga, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El *gold estándar* para diagnosticar las MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) son Sanger y/o NGS. MODY HNF1A y MODY HNF4A se encuentran entre las formas más comunes de MODY y su correcto diagnóstico permite prescribir un tratamiento con sulfonilureas en lugar de insulina para mejor control de la enfermedad, así como identificación de posibles miembros familiares afectados. Una alternativa diagnóstica desarrollada con diferentes biomarcadores no dependientes de estas costosas y complejas técnicas genéticas podría mejorar la selección de pacientes para el análisis de secuenciación y abaratar y/o incrementar el diagnóstico correcto en centros con acceso limitado a los mismos. Los niveles circulantes de PCRhs pueden diferir significativamente en función del tipo de diabetes. Por otro lado, numerosos estudios han demostrado que los miRNAs están implicados en la regulación del metabolismo de la célula beta. En base a esta evidencia, nuestro grupo ha testado la capacidad diagnóstica de la PCRhs y diferentes miRNAs circulantes para diferenciar sujetos con MODY HNF1A vs. sujetos con MODY HNF4A.

**Material y métodos:** Se reclutaron 46 sujetos con MODY HNF1A y 16 sujetos con MODY HNF4A diagnosticados por Sanger pertenecientes a la Unidad de Diabetes del HRU de Málaga y del Hospital de Cruces (Bilbao). Los niveles de PCRhs en suero se midieron mediante un ensayo inmunturbidimétrico. Los niveles de la expresión de miRNAs en suero (un total de 10 seleccionados por bibliografía) se midieron por qPCR en la plataforma de Genómica de IBIMA. El análisis de miRNAs se realizó mediante el método  $\Delta\Delta Ct$  usando el spike-in 6 como referencia. El análisis de eficacia diagnóstica se realizó en SPSS comparando los dos grupos de pacientes mediante análisis de regresión logística paso a paso con el que se seleccionó el mejor modelo diagnóstico. Las probabilidades predichas del modelo se dicotomizaron en función del mejor *cut-off* calculado por la curva ROC. A continuación, se calcularon los valores predictivos en función del *cut-off*.

**Resultados:** El mejor algoritmo se consiguió incluyendo 1 miRNA\* y la PCRhs. Las probabilidades predichas se dicotomizaron con el mejor *cut-off* (0,252) calculado con la mejor sensibilidad y especificidad del modelo. El valor predictivo con este punto de corte resultó un modelo con un AUC

de 0,88 en el cual 14 pacientes de 16 con MODY HNF4A y 35 de 46 pacientes con MODY HNF1A se clasificaron correctamente.

**Conclusiones:** La combinación de biomarcadores circulantes como la PCRhs y los miRNAs abren una nueva vía de estudio para desarrollar test diagnósticos más asequibles que sean una alternativa coste-efectiva a los test genéticos requeridos en enfermedades como las diabetes monogénicas.

\*Este algoritmo se encuentra en proceso de patentado, por lo que se protege el nombre del miRNA.