



## P-014 - DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR DE LA DIABETES TIPO MODY-X

M.J. Gomes Porras<sup>a</sup>, M.S. Ruiz de Adana Navas<sup>b</sup>, M. Fontalba Romero<sup>c</sup>, A. Lago Sampedro<sup>c</sup>, C. Maldonado Araque<sup>b</sup>, C. Rodríguez Jiménez<sup>d</sup> y Á. Campos Barros<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga. Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Málaga, España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. <sup>c</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND). Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. <sup>d</sup>Sección de Endocrinología Molecular del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Si bien las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) han mejorado significativamente el diagnóstico molecular de la diabetes tipo MODY, existe todavía un elevado porcentaje de casos en los que la sospecha clínica queda sin diagnóstico molecular confirmatorio. El objetivo principal fue identificar nuevos genes candidatos de diabetes tipo MODY mediante NGS dirigida en pacientes adultos con sospecha clínica de MODY en los que previamente no se identificaron variantes en los 14 genes MODY conocidos implicados en su etiología (MODY-X).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo que incluyó 51 pacientes adultos con debut diabético antes de los 35 años, autoinmunidad pancreática negativa, sin datos clínicos ni analíticos de insulinoresistencia, proteína C reactiva ultrasensible negativa, IMC 100x; % pb 20x > 95%) frecuencia alélica en población control < 1% (gnomAD V2.1.1 controls), impacto (*missense*, *nonsense*, *frameshift*) y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1,4, score > 20).

**Resultados:** El 100% presentó variantes deletéreas en más de un gen, con una media de  $3,8 \pm 1,4$  variantes/caso (rango 2-6) en heterocigosis, 11 no descritas previamente. 95,5% fueron *missense*, 2,2% *frameshift* o *nonsense* y todas fueron clasificadas como variantes de significado incierto (VUS). Fueron identificadas mayormente en genes implicados en la regulación de la secreción insulínica, en orden de frecuencia: *CACNA1D*, *CACNA1B*, *CACNA1G*, *CACNA1H*, *CACNA2D2* y *CACNA2D4* (23,8%), todos genes codificadores de las subunidades de los canales de calcio expresados en el páncreas; en *SLC2A2*, *SLC22A3*, *SLC27A2*, *SLC6A1* y *SLC6A13* (14,3%), que codifican transportadores de: glucosa tipo 2, cationes orgánicos, ácidos grasos de cadena larga y GABA, respectivamente; en *VPS13C* (10,7%), *WFS1* (5,9%), *ADCY5* (4,7%), *ADCYAP1* (3,6%), *FOXA2* (1,2%) y *ANK1* (1,2%). También se identificaron variantes deletéreas en genes asociados con los siguientes mecanismos fisiopatológicos: reducción de la supervivencia de las células  $\beta$ ; (*SIRT1*, *SERPINB4*, *THADA*), alteración de la biosíntesis insulínica (*PLCXD3*), de la exocitosis de la insulina (*ETV5*), de la señalización de la insulina (*ADAMTS9*, *KLF14*, *TBC1D4*, *BMP3*) y del desarrollo y diferenciación de los islotes pancreáticos (*RFX6*, *NOTCH2*, *GATA6*).

**Conclusiones:** La NGS pone en evidencia un amplio arsenal de nuevos genes candidatos de diabetes tipo MODY y sugiere en la mayoría de los casos, un componente genético multifactorial que difiere de la DM2 por su presentación clínica más temprana y ausencia de síndrome metabólico e inflamación.