



Endocrinología, Diabetes y Nutrición



P-079 - CARACTERIZACIÓN DE LOS DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA DIABETES MELLITUS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DIRIGIDA EN UNA COHORTE DE 513 PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE DIABETES MELLITUS MONOGENICA

Á. Campos Barros^{a,b}, M. Gomes Porras^c, M. Solís^a, C. Rodríguez Jiménez^a, L. Salamanca Fresno^d, N. González Pérez de Villar^c e I.G. González Casado^d

^aINGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^bCIBER de Enfermedades Raras (CIBERER, U753), ISCIII, Madrid. ^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^dServicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Resumen

Introducción: A pesar de los grandes avances en la caracterización de los determinantes genéticos de la diabetes mellitus, el solapamiento fenotípico entre las formas monogénicas (DMo) y los subtipos 1 y 2 dificulta su diagnóstico clínico. Por ello, la implementación paulatina en la rutina asistencial de paneles de secuenciación masiva (NGS) para su diagnóstico molecular, supone una herramienta muy útil que permite la caracterización de las bases moleculares subyacentes así como la identificación de nuevos genes candidatos implicados en su etiología o asociados a hiperglucemias.

Objetivos: Caracterización clínica y molecular mediante panel de NGS de una cohorte de 513 pacientes (120 pediátricos y 393 adultos) con sospecha de DMo en un Hospital terciario de Madrid durante el periodo 2009-2020.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. El análisis molecular se realizó mediante un panel de NGS (MonDIABV1-4) de 385-482 genes implicados/asociados a distintas formas de disglucemias, previo consentimiento informado. El filtrado, clasificación (criterios ACMG) y priorización de variantes se realizó utilizando criterios de confianza y calidad (cobertura promedio > 100x, %pb 20x > 95), frecuencia alélica en población control 1% (gnomAD controles V2.1.1), impacto: ("missense", "nonsense", "frameshift", "splicing effect") y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1.4, score > 15), con ayuda de los programas VarSeqV2.2.3 y Alamut Visual V2.15.

Resultados: 63% de los pacientes (n = 323) presentaron variantes relevantes en > 1 gen relacionado con disglucemias. El tipo más frecuente de DMo fue la MODY (78,7%; n = 404), encontrándose variantes en los 14 subtipos descritos hasta la fecha, siendo el subtipo 2 (*GCK*), seguido del 3 (*HNF1A*) y 1 (*HNF4A*) los más prevalentes tanto en pacientes pediátricos como adultos, representando el 82,3% del total de casos diagnosticados. Hubo 16 casos de MODY digénicos y 1 caso trigénico. Además, se identificaron 9 nuevas variantes, 4 variantes *de novo* y 3 casos con autoinmunidad pancreática positiva. 12,8% de los casos (n = 66) presentaron variantes deletéreas en genes candidatos: *RFX6* (especialmente), *NR4A3*, *PCK1*, *PCK2*, *SERPINB3*, *SERPINB4*, *GLUD1*, *FOXA1*, *FOXA2* y *PPARG*. Las formas sindrómicas representaron el 6,8% de los casos (n = 35), representadas por: fibrosis quística, síndrome de Wolfram, síndrome de Wolfram-Like, síndrome de Martínez-Frías/Mitchell-Riley, Síndrome MIDD y MELAS. La diabetes mellitus neonatal

(DMN) fue el tipo menos prevalente (1,5%, n = 8), predominando la forma permanente y describiéndose el quinto caso reportado en la literatura con defectos en el gen *HNF-1*?

Conclusiones: El estudio mediante NGS de la DMO pone en evidencia una mayor complejidad genética que la inicialmente esperada. La heterogeneidad clínica clásicamente descrita para la DMO puede ser debida a la asociación de variantes en distintos genes. La identificación de nuevos genes involucrados en su etiología permitirá establecer relaciones genotipo-fenotipo para orientar la sospecha diagnóstica, predecir la evolución, pronóstico y transmisión de la DM y optimizar/personalizar el tratamiento.