

PRESENTACIONES POCO FRECUENTES DE DIABETES TIPO MODY: EL EJEMPLO DE MODY TIPO 5 Y LAS FORMAS *DE NOVO* DE MODY TIPO 2

INFREQUENT PRESENTATIONS OF MODY DIABETES: THE EXAMPLE OF MODY TYPE 5 AND *DE NOVO* FORMS OF MODY TYPE 2

Alejandro de Dios¹, Sofía Irene Trobo², María Silvia Pérez³, Ignacio Chiesa³, Gustavo Daniel Frechtel^{1,2}, Ariel Pablo López^{1,2}

RESUMEN

La diabetes tipo MODY se produce por alteraciones en genes relacionados con el metabolismo de la célula beta pancreática. El tipo 2 es uno de los más frecuentes y se produce por alteraciones en el gen GCK (glucoquinasa) y el tipo 5 es mucho menos frecuente y se produce por alteraciones en el gen HNF1B (factor nuclear hepático 1B). Se presentan con herencia autosómica dominante, aunque se ha descrito la presencia de mutaciones *de novo*.

El objetivo del trabajo fue buscar mutaciones en el gen GCK en pacientes sin antecedentes familiares pero con características clínicas de MODY2 y mutaciones en el gen HNF1B en pacientes con características clínicas de MODY5 con y sin antecedentes familiares. Para ello a partir de ADN se realizó la secuenciación de cada gen por el método de Sanger o por secuenciación de nueva generación. Como resultado, se hallaron mutaciones en el gen GCK en cuatro pacientes sin antecedentes familiares y mutaciones en el gen del HNF1B en dos pacientes, uno de ellos sin antecedentes familiares.

Como conclusión puede afirmarse que las mutaciones *de novo* en el gen de la GCK son más frecuentes de lo descrito, por lo cual se recomienda el estudio del gen en pacientes con características compatibles aún sin antecedentes familiares. También es importante el estudio del gen HNF1B en pacientes con características típicas ya que deben tratarse no sólo por sus alteraciones renales sino por la diabetes presente; de esta manera se logra un correcto diagnóstico para instaurar el tratamiento más adecuado.

Palabras clave: MODY, diabetes monogénica, GCK, HNF1B.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (129-136)

ABSTRACT

MODY is produced by alterations in genes related to pancreatic beta cell metabolism. Type 2 is produced by alterations in the GCK gene (glucokinase) being one of the most frequent and type 5 by alterations in the HNF1B gene (nuclear hepatic factor 1B) being less frequent. Both present autosomal dominant inheritance, although the presence of de novo mutations has been described. The aim of the present study was to search for mutations in the GCK gene in patients with no family history but with clinical features of MODY2 and search for mutations in the HNF1B gene in patients with clinical characteristics of MODY5, with and without family history. Sequencing of each gene, from the DNA of each patient, was performed by the Sanger method or by next generation sequencing. As a result, we found mutations in the GCK gene in four patients with no family history and mutations in the HNF1B gene in two patients, one of whom had no family history. In conclusion, we can say that patients with de novo mutations in the GCK gene are more frequent than described, which is why it is recommended to study the gene in patients with compatible characteristics without a family history. It is also important to study the HNF1B gene in patients with typical characteristics since they should be treated not only for their renal alterations but for the present Diabetes. Thus, a correct diagnosis is achieved and the most appropriate treatment could be established.

Key words: MODY, monogenic diabetes, GCK, HNF1B.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (129-136)

¹ Cátedra de Genética Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, CABA, Argentina

² División Genética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, CABA, Argentina

³ Medicina Genómica, Laboratorio Manlab, CABA, Argentina

Contacto del autor: Ariel Pablo López

E-mail: aplopez@ffybu.uba.ar

Correspondencia: Av. Córdoba 2351, piso 4, sala 5 (C1120AAF), CABA, Argentina

Tel.: (011) 5950-8805

Fecha de trabajo recibido: 20/09/17

Fecha de trabajo aceptado: 18/12/17

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés

INTRODUCCIÓN

La diabetes del adulto de comienzo en jóvenes o MODY (por sus siglas en inglés: *Maturity Onset Diabetes of the Young*) es una forma de diabetes monogénica que tiene una presentación heterogénea desde el punto de vista genético y clínico, pero que puede agruparse como un conjunto y definirse separadamente de los demás tipos de diabetes más frecuentes como la diabetes tipo 1 y 2 (DM1 y DM2) por una serie de características comunes^{1,2}.

Típicamente estos pacientes presentan una temprana edad de debut y es habitualmente antes de los 25 años, incluso durante la adolescencia o la infancia, y por otro lado, otras características asociadas como un grado de disfunción de la célula beta pancreática, la ausencia de autoanticuerpos anticélulas beta, la carencia de resistencia periférica a la insulina, la independencia de insulina al debut (excepto el MODY3 que puede tener un comienzo clínico que se confunde con diabetes tipo 1) y un tipo de herencia autosómica dominante^{1,2}.

Con respecto al metabolismo en estos pacientes se observan defectos en la secreción de insulina mediada por estimulación de la glucosa a nivel pancreático y desde el punto de vista genético, al presentarse con herencia autosómica dominante, se describen individuos afectados en por lo menos dos generaciones de una misma familia.

La ausencia de autoanticuerpos en los pacientes MODY permite diferenciar estas formas de la DM1 en la cual existe una destrucción de las células beta pancreáticas por parte del sistema inmune celular debido a una pérdida de la tolerancia a lo propio. En los individuos con MODY no se encuentran en la enorme mayoría de los casos autoanticuerpos anticélulas beta.

La diabetes tipo MODY se presenta con esta característica heterogénea por su etiología particular en la cual se producen alteraciones en distintos genes que dan lugar así a diferentes subtipos. Por lo cual se considera que son formas monogénicas a diferencia de las formas de DM1 y DM2 que tienen un contexto poligénico³. En ese sentido, actualmente se han descrito 14 formas diferentes que determinan así los distintos subtipos de MODY como consecuencia de alteraciones en genes específicos¹. Estos 14 subtipos corresponden aproximadamente al 80% de todos los casos de MODY genéticamente diagnosticados, siendo el 20% restante de causa genética desconocida y denominado genéricamente como MODY X, aunque clínicamente hayan sido ca-

racterizados como MODY. Otro dato importante por considerar en el estudio de este tipo de pacientes es que a pesar de tener las características clínicas típicas de alguno de los tipos de MODY, aproximadamente a la mitad de los pacientes no se le encuentra mutaciones en los genes que con mayor frecuencia definen la enfermedad; es decir, tienen la caracterización clínica típica pero no presentan mutaciones en los genes descritos implicados².

Dentro de estos subtipos dos son los más frecuentes según los diversos trabajos publicados. Éstos son los subtipos 2 y 3 que se caracterizan por originarse por mutaciones en el gen de la glucoquinasa, enzima relacionada con el metabolismo de la glucosa (GCK/MODY2) y en el gen del factor nuclear hepático 1 alfa que codifica para un factor de transcripción que estimula, entre otros, efectos la síntesis de insulina (HNF1A/MODY3) respectivamente⁴. Por otro lado, el subtipo 5 es mucho menos frecuente y se caracteriza por la presencia de mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1 beta que también es un factor de transcripción que, entre otras funciones, regula la síntesis de insulina (HNF1B/MODY5).

La diabetes tipo MODY2 representa entre el 8 y el 63% de todos los MODY genéticamente diagnosticados según distintos trabajos, con una gran dispersión debido a las variaciones en las poblaciones estudiadas^{5,6}. Mientras que en nuestro caso para la población Argentina, de un total de 107 pacientes con características clínicas de MODY, se hallaron mutaciones en 39 pacientes en el gen de la glucoquinasa lo que dio una relación de 36,45% con respecto al total de pacientes estudiados (datos no publicados).

Este tipo de MODY se produce por alteraciones a nivel molecular en el gen de la glucoquinasa que juega un rol fundamental en la regulación de la secreción de insulina en la célula beta del páncreas, mientras que su actividad enzimática permite un manejo adecuado de la metabolización de la glucosa en el hígado.

El patrón de expresión de la glucoquinasa en los distintos tejidos es variable siendo una enzima relativamente ubicua, aunque lo hace mayoritariamente en páncreas, hígado y cerebro.

Las distintas mutaciones en el gen de la glucoquinasa afectarán de manera diferente el aspecto funcional de la enzima dado que pueden alterar su actividad catalítica por distorsión de su estructura según el tipo y la ubicación⁷.

Se identificaron una gran cantidad y diversos tipos de mutaciones en el gen de la GCK que incluyen mutaciones con pérdida de sentido, sin sentido, en regiones consenso de *splicing*, inserciones, duplicaciones, deleciones pequeñas y en las regiones reguladoras. Incluso recientemente se reportaron deleciones más amplias y hasta completas⁷⁸. Estas mutaciones son en principio responsables del desarrollo de la enfermedad en los individuos que las portan.

Estos pacientes desarrollan la enfermedad antes de la pubertad y presentan una alteración metabólica leve y estable que es generalmente revertida con dieta o excepcionalmente con antidiabéticos orales. Además, en general, no desarrollan complicaciones crónicas ni micro o macrovasculares². Este último dato se refleja en los valores de HbA1c que se mantienen dentro del rango normal o levemente por encima del mismo. Es común que estos pacientes sean diagnosticados como diabéticos tipo 2 y sean tratados de tal manera⁹.

El gen del factor nuclear hepático 1B (HNF1B) codifica una proteína con una estructura que se caracteriza por un dominio de unión al ADN altamente conservado. Forma un homodímero de dos moléculas o un heterodímero con la proteína HNF1A con la cual está estructuralmente relacionada¹⁰. Esta proteína es conocida por su rol en la regulación de la expresión de genes específicos en distintos órganos, incluyendo el hígado, el riñón, los islotes pancreáticos y el tracto genital^{10,11}. Se encontró que el factor HNF1B está ampliamente distribuido en los tejidos de ciertos embriones y es esencial para su desarrollo y supervivencia. La expresión temprana de HNF1B se ha observado en el riñón, el hígado, los conductos biliares, el timo, el tracto genital, el páncreas, el pulmón y los tejidos embrionarios del intestino^{12,13}.

La primera mutación de HNF1B fue descrita por Horikawa et al. en 1997, pero a pesar de su identificación inicial como un gen relacionado a la diabetes, las mutaciones en HNF1B/MODY5 son una causa infrecuente de MODY y representan <2% de los casos de MODY en comparación con aproximadamente el 40% atribuido a GCK/MODY2^{14,15}. En nuestro estudio para la población Argentina, de un total de 107 pacientes con características clínicas de MODY se encontraron mutaciones en dos pacientes en el gen del HNF1B que dieron una relación de 1,87% con respecto al total de pacientes estudiados.

Existe un amplio espectro de fenotipos relacionados con las mutaciones en el gen HNF1B, incluso con una marcada variabilidad en los individuos afectados dentro de las familias portadoras. Las características clínicas observadas en personas con mutaciones HNF1B están estrechamente relacionadas con el perfil de expresión del gen HNF1B¹⁶. Los pacientes con alteraciones en ese gen presentan un amplio espectro clínico que puede comprender tanto diabetes por atrofia pancreática con deficiencia subclínica exocrina como nefropatía no diabética progresiva, malformaciones renales y genitales, y anomalías del hígado^{17,18,19}. En consonancia con el importante papel de HNF1B en el desarrollo pancreático, se han descrito malformaciones pancreáticas en los portadores de mutaciones^{20,21}.

La enfermedad renal es muy heterogénea pero siempre por el desarrollo renal aberrante e incluye: quistes renales, enfermedad renal glomerulocística hipoplásica familiar (GCKD), malformaciones renales (por ejemplo, riñón único y en herradura) y nefropatía hiperuricémica familiar atípica^{19,20,21,22}.

El espectro de gravedad puede variar desde solamente MODY o afectación renal hasta enfermedad multiorgánica; es a menudo de inicio temprano y el tratamiento con insulina es habitual en personas con estas características^{22,23}. Aquellas con mutaciones en HNF1B tienen una secreción de insulina alterada como respuesta a la carga o estímulo de la glucosa y los secretagogos pero también muestran una pérdida progresiva en la secreción basal de insulina^{24,25}.

Aunque las mutaciones de HNF1B no suelen asociarse con diabetes en la infancia se han descrito casos únicos con aparición tan temprana como la edad neonatal^{21,26}. Sin embargo, el MODY5 típicamente se manifiesta en la tercera o cuarta década de vida y se observa en aproximadamente la mitad de los adultos con mutaciones en el gen HNF1B²⁴.

Las mutaciones en el gen HNF1B se heredan con un patrón autosómico dominante, sin embargo hasta el 50% de las mutaciones ocurre *de novo*. Las alteraciones más predominantes incluyen cambio de sentido/sin sentido, pequeñas deleciones y deleciones macroscópicas, siendo esta última responsable de aproximadamente una cuarta parte de las mutaciones^{27,28,29}. Los estudios funcionales demostraron que algunas mutaciones producen pérdida de función mientras que otras derivan en una ganancia de función²¹.

Frecuentemente estos pacientes principalmente se diagnostican por sus fallas renales o urinarias y se tratan según esa patología, previo al desarrollo de diabetes, mientras que el control clínico de la glucemia se produce en forma secundaria y posterior.

En base a las recomendaciones de las distintas organizaciones mundiales, se considera que al ser estas patologías de herencia autosómica dominante para su estudio genético se requiere la presencia de por lo menos dos generaciones familiares con antecedentes de la patología. Por lo tanto, cuando ello no se cumple los pacientes no son estudiados, lo cual -según nuestra experiencia y según se desprende de diversas publicaciones recientes- es un error dado que existe una gran cantidad de pacientes con mutaciones *de novo*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los estudios genéticos en el gen de la glucoquinasa se realizaron sobre una muestra de 59 pacientes no relacionados, clínicamente caracterizados como MODY2 en base al criterio recomendado por la Asociación Americana de Diabetes¹. Según ese criterio los pacientes debían cumplir con las siguientes premisas: diagnóstico clínico de diabetes mellitus, historial familiar de diabetes con herencia autosómica dominante, ausencia de autoanticuerpos contra células beta del páncreas y una temprana edad de debut³⁰. Dentro de ese grupo se seleccionaron cuatro que cumplían con todas las premisas excepto no tener antecedentes familiares, pero se incluyeron por sospecha de presentar mutaciones *de novo* debido a una presentación clínica estrictamente compatible con MODY2 (pacientes 1 a 4). Las familias de esos pacientes se analizaron para determinar la correcta filiación de los pacientes y descartar falsas paternidades.

Considerando la totalidad de los pacientes MODY analizados, la edad de debut varió en un rango de 1 a 45 años con un promedio de $19,92 \pm 12,55$ años.

La metodología de los estudios genéticos para MODY2 consistió básicamente en la purificación del ADN genómico a partir de sangre periférica, la cuantificación por medio de un equipo de espectrofotometría DeNovix DS-11 FX + (DeNovix Inc., Wilmington, EE.UU.) y la amplificación por PCR de los fragmentos codificantes y las regiones adyacentes de los genes 1a y del 2 al 10 de gen de la glucoquinasa³¹. Posteriormente se realizó la

secuenciación de los fragmentos de amplificación para determinar la presencia de mutaciones en las regiones analizadas. Los estudios de filiación se efectuaron con el sistema AmpFLSTR Identifier PCR Amplification Kit. Se utilizaron como herramientas bioinformáticas el software Chromas-Lite (Technelysium Pty Ltd) y el servicio BLASTn (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) para las secuencias y el servicio Mutation taster (<http://www.mutationtaster.org/>) para el análisis de las mutaciones.

Respecto del estudio para MODY5, se seleccionaron tres pacientes de acuerdo con sus características clínicas para someterse a las pruebas genéticas (pacientes 5 a 7). Los criterios de inclusión fueron: diabetes o disglucemia diagnosticada antes de los 40 años, presencia de malformaciones genitourinarias, niveles detectables de péptido C, ausencia de autoinmunidad de células beta y antecedentes familiares de diabetes o enfermedad renal. Sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares no fue un criterio de exclusión con el objeto de incluir a un paciente que pudiera presentar mutaciones *de novo*. Los pacientes 5 y 7 tenían antecedentes familiares de diabetes y/o de enfermedad renal en sólo uno de sus padres, mientras que el paciente 6 no tenía antecedentes familiares de diabetes.

Se purificó ADN genómico de las personas seleccionadas con el sistema MagNA Pure (Roche, Basilea, Suiza), seguido de la cuantificación utilizando un espectrofotómetro DeNovix DS-11 FX + (DeNovix Inc., Wilmington, EE.UU.).

Las regiones codificantes y las zonas adyacentes del gen HNF1B se capturaron y secuenciaron con la metodología de secuenciación de nueva generación con un equipo Illumina HiSeq2000 (Illumina, California, EE.UU.) como se describe en Gao et al.³³ Todas las regiones codificantes se cubrieron con una profundidad media mínima de 20X. Las lecturas calificadas se alinearon con el genoma humano de referencia (UCSC hg19) con la herramienta de alineación de Burrows-Wheeler (<http://bio-bwa.sourceforge.net>) y se identificaron SNPs e indels mediante GATK (<https://www.broadinstitute.org/Gatk/>).

Las variantes seleccionadas se compararon con las bases de datos de polimorfismos y SNPs (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; 1000G: <http://browser-1000genomes.org>; EXAC: <http://exac.broadinstitute.org>) y además se analizó la funcionalidad utilizando el programa de predicción Condel (www.bg.upf.edu).

A todos los pacientes incluidos en el trabajo se les hicieron las determinaciones de los autoanticuerpos, GADA (*glutamic acid decarboxilase auto antibodies*), IAA (*insulin auto antibodies*), IA2A (*anti phosphatase auto antibodies*) y ZnT8 (zinc T8 auto antibodies) siendo en todos los casos el resultado negativo. Los estudios bioquímicos se efectuaron en el mismo laboratorio y según los procedimientos estandarizados de referencia para cada determinación.

Todos los pacientes fueron reclutados en las unidades de diabetes de distintos hospitales de Argentina, los cuales informaron los datos clínicos y metabólicos respectivos. Los estudios de niveles de glucosa y de hemoglobina A1c se realizaron por los procedimientos bioquímicos estandarizados usuales mientras que los ensayos de autoanticuerpos por la metodología de radioligandos.

RESULTADOS

Los cuatro pacientes con características clínicas de MODY2 analizados presentaron mutaciones en el gen de la glucoquinasa mientras que dos de los tres con características de MODY5 analizados presentaron mutaciones en el gen HNF1B³² (Tablas 1 y 2).

Ambos padres de los cuatro pacientes con mutaciones en el gen de la glucoquinasa, todos sin diagnóstico de diabetes de ninguna clase, se estudiaron y no manifestaron la mutación presente en el paciente. Por otro lado, de los estudios de filiación, se confirmó el vínculo entre ellos. Por lo cual, se trató de pacientes con diagnóstico genético de MODY2 sin antecedentes familiares, es decir, casos de mutaciones *de novo*.

Respecto de los pacientes con características de MODY5, el paciente 6 presentó una mutación en el gen respectivo, pero dado que no tenía antecedentes podría considerarse que se trató de una mutación *de novo*, pero al no disponer de muestras de los padres no existe posibilidad de corroborar la filiación o desechar un caso de adopción. De todas formas, y a pesar que no puede determinarse el alcance de la delección encontrada por las limitaciones propias de la metodología utilizada, sí puede afirmarse que se trató de una delección dentro del cromosoma en esa región que involucró, por lo menos, el gen HNF1B completo.

Todas las mutaciones resultaron ser deletéreas según las predicciones de los análisis bioinformáticos utilizados. La confirmación final debería ha-

cerse por metodologías de análisis funcional o por seguimiento de la cosegregación de genotipo y fenotipo dentro de las familias disponibles.

MODY2		
Paciente	Mutación	Estado
1	Heterocigota para c.782G>A	Descrita
2	Heterocigota para c.880_891 delinsCATGGCGAGCTGGTGT	Nueva
3	Heterocigota para c.895G>C	Descrita
4	Heterocigota para c.1145G>A	Nueva

Tabla 1: Listado de mutaciones encontradas en los pacientes analizados con características clínicas de MODY2 sin antecedentes familiares de diabetes.

MODY5		
Paciente	Mutación	Estado
5	Heterocigota para c.1021G>A	Descrita
6	Delección heterocigota para el gen entero	Nueva
7	No se encontraron mutaciones	No se encontraron mutaciones

Tabla 2: Listado de mutaciones encontradas en los pacientes analizados con características clínicas de MODY5 con y sin antecedentes familiares de diabetes.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se informa el resultado que surge a partir de la decisión de estudiar la presencia de mutaciones en pacientes con características distintivas que los hacen poco frecuentes, pero no por eso menos importantes. Pacientes con características clínicas de MODY2, pero sin antecedentes familiares y pacientes con características clínicas de MODY5 y/o de enfermedad renal, con y sin antecedentes familiares.

Considerando que los cuatro pacientes analizados en el presente trabajo con características de MODY2 presentaban mutaciones en el gen respectivo, se indica claramente que es importante el estudio de pacientes sin antecedentes familiares dada la alta proporción encontrada no sólo en el presente trabajo sino en otros recientemente publicados.

El número de mutaciones en GCK/MODY2 está indudablemente subestimado dado que uno de los criterios aceptados para la realización de

pruebas genéticas consiste en tener antecedentes familiares de la patología.

Estos casos ilustran la importancia de analizar el gen GCK en pacientes con características clínicas de MODY2, incluso en ausencia de antecedentes familiares porque es esencial para establecer un correcto diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes con características clínicas de MODY y con anomalías pancreáticas, renales o genitourinarias localizadas son candidatos para el estudio genético del gen HNF1B. Sin embargo, el estudio genético no sólo debe restringirse a estos pacientes, sino que también debe considerarse en personas con malformaciones genitourinarias (por ejemplo, quistes renales, agenesia renal, malformaciones del sistema excretor urinario, anomalías uterinas) aunque no tengan DM ya que esta última se produce en sólo el 50% de los portadores de la mutación.

Desde que se conoce la relación entre mutaciones en el gen HNF1B y el desarrollo de MODY se describieron más de 170 mutaciones, que si bien se ubican dentro del mismo gen, los individuos que las portan presentan características fenotípicas de amplio espectro. Sin embargo, las manifestaciones renales parecen ser las más frecuentes, seguidas de las anomalías pancreáticas y genitales. Las complicaciones neurológicas parecen estar restringidas a las personas con deleciones acotadas a la región donde se ubica el gen en el genoma²⁸.

En este trabajo se presentan los resultados del estudio de tres personas con diferentes características personales y familiares, incluyendo una sin antecedentes familiares de diabetes o enfermedad renal. El paciente 5 tenía antecedentes familiares de diabetes, con enfermedad hepática y renal, y presentaba una mutación con muy alta probabilidad de ser la causa de sus alteraciones. Esta variante se encuentra en el dominio de unión a ADN de la proteína y se informó en un trabajo previo que cosegrega con la sintomatología dentro de una familia. Por lo tanto, suponemos que es la mutación causal. Los síntomas reportados anteriormente para el paciente con la misma mutación son similares pero no iguales a los síntomas presentados en este estudio. Nuestro paciente presentó diagnóstico de DM, estaba tratado con insulina desde la segunda década de la vida con enfermedad renal progresiva, actualmente en estadio 3b. Su madre tuvo diagnóstico de DM y

enfermedad renal a la misma edad que su hijo, y requirió tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis alrededor de los 40 años y falleció posteriormente por complicaciones relacionadas con su enfermedad. Por lo tanto, nuestros hallazgos indican que la misma mutación puede causar diversas anomalías en diferentes individuos²¹.

El paciente 6 tenía una deleción completa de un alelo del gen HNF1B. Por lo tanto, tal como se ha publicado anteriormente, esta deleción puede afirmarse como causal de la diabetes y otros síntomas. Además no tenía antecedentes familiares de diabetes o enfermedad renal, por lo que es factible especular que la alteración encontrada representa una mutación *de novo*²⁹.

Finalmente el paciente 7 tenía una historia personal de diabetes y anomalías renales y un historial familiar de diabetes solamente, pero no se encontró ninguna mutación relacionada con MODY5. Este hallazgo sugiere que dentro de esta familia hay una alteración que provoca diabetes a todos los individuos, pero existe una anomalía renal extra en el probando no relacionada con una mutación en el gen HNF1B.

Cada persona muestra un fenotipo particular lo que dificulta la comprobación de asociación o sospecha de MODY5. Además hay pocos datos sobre complicaciones, prevención o tratamiento²⁸.

La morfogénesis anormal del páncreas es probablemente una de las causas de la diabetes en individuos con MODY5, pero existe otro mecanismo molecular sugerido relacionado con la expresión alterada de GLUT2 que se produce principalmente en hepatocitos, células renales tubulares proximales y células beta pancreáticas²⁴. MODY5 se ha asociado con mutaciones dentro del gen HNF1B o deleción alélica del cromosoma 17q12 incluyendo el locus HNF1B. Deleciones en el locus donde se encuentra ubicado HNF1B se detectaron en aproximadamente el 30% de los casos de adultos HNF1B/MODY5, y parece ser mucho más frecuente en los casos que se diagnostican durante la infancia^{33,34}. Además, según Chen et al., las anomalías estructurales renales son relativamente menos frecuentes cuando se producen mutaciones por cambio de sentido en comparación con otros tipos de mutaciones, mientras que el porcentaje de DM y la frecuencia del tratamiento con insulina tienden a ser mayores³⁵. En estudios previos se estableció que el 70% de las personas que presenta un fenotipo clínico consistente con

MODY5, asociado con anomalías en la morfología renal o alteración de la función renal, es portador de alteraciones moleculares de HNF1B²⁹.

CONCLUSIONES

Existe una heterogeneidad en cuanto a la presentación clínica de ambos tipos de MODY y a las complicaciones crónicas, incluso dentro del mismo tipo y con la misma mutación dentro de la misma u otras familias en el caso de MODY5, lo cual se debe indudablemente a la dispersión de la localización de las mutaciones causales en los genes respectivos. Ambas proteínas tienen dominios conservados con funciones clave en sus respectivas actividades, por lo tanto la aparición de mutaciones en estas regiones o en las regiones adyacentes en forma heterogénea produce este efecto de variabilidad en las características clínicas de estos pacientes^{34,35}.

De esta manera, en el presente trabajo, también se corrobora la importancia de la genotipificación de los pacientes clínicamente caracterizados como MODY y su impacto en la definición de la terapéutica a instituir.

Cada uno de los subtipos de MODY son entidades dentro de la diabetes con particularidades clínicas y genéticas únicas; su manejo requiere un correcto diagnóstico que no puede hacerse solamente en base a las características clínicas. El repertorio clínico es incompleto para estos casos; la caracterización clínica según parámetros preestablecidos no permite el diagnóstico diferencial de subtipo. El apoyo de las metodologías de biología molecular a este respecto es fundamental y es así como se logra en estos pacientes una completa tipificación de subtipo y un diagnóstico concluyente y preciso.

El desarrollo y la aplicación de las técnicas que permiten lograr el diagnóstico son, en definitiva, totalmente necesarios para estos fines. Son el vehículo para la instauración del más efectivo tratamiento en el paciente, para una eventual reorientación del tratamiento, para la predicción de la evolución y además para brindar el consejo genético a sus familiares.

En conclusión, puede afirmarse que se han identificado tres mutaciones nuevas en el grupo de pacientes en estudio y se generó un aporte a la posibilidad de instaurar un tratamiento más efectivo en función de su alteración genética específica. Y, por otro lado, según estos resultados se

confirma la indicación de estudiar pacientes con las características clínicas adecuadas, aún sin antecedentes familiares de MODY. Estos resultados contribuyen al mejor entendimiento de una patología que se destaca por su compleja etiología.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S55-S60.
2. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. MODY group. *Diabetologia* 2008 Apr; 51(4): 546-53.
3. Hattersley AT. Maturity onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic Med* 1998; 15: 15-24.
4. Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 2006; 27:854-869.
5. Toaima D, Näge A, Wendenburg J, et al. Identification of novel GCK and HNF1A/TCF1 mutations and polymorphisms in German families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat* 2005 May; 25(5):503-4.
6. Thomson KL, Gloyn AL, Colclough K, et al. Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat* 2003 Nov; 22(5): 417.
7. Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003; 22:353-362.
8. Ellard S, Thomas K, Edghill EL, et al. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2007; 50: 2313-2317.
9. Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, et al. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med* 2007; 24 (Suppl 1): 6.
10. Mendel DB, Hansen LP, Graves MK, Conley PB, Crabtree GR. HNF-1 alpha and HNF-1 beta (vHNF-1) share dimerization and homeo domains, but not activation domains, and form heterodimers in vitro. *Genes Dev* 1991; 5:1042-1056.
11. Servitja JM, Ferrer J. Transcriptional networks controlling pancreatic development and beta cell function. *Diabetologia* 2004; 47:597-613.
12. Coffinier C, Barra J, Babinet C, Yaniv M. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev* 1999; 89(1-2):211-3.
13. Reber M, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 expression in the mouse genital tract. *Mech Dev* 2001;100(1):75-8.
14. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-385.
15. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001; 27:11-29.

16. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beauvils S, Wilhelm JM, Boitard C, Noel LH, Velho G, Timsit J. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140:510-517.
17. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, Jensen DK, Sovik O, Molven A, Njolstad PR. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med* 2008; 25:782-787.
18. Body-Bechou D, Loget P, D'Herve D, Le Fiblec B, Grebille AG, Le Guern H, Labarthe C, Redpath M, Cabaret-Dufour AS, Sylvie O, Fievet A, Antignac C, Heidet L, Taque S, Patrice P. TCF2/HNF-1beta mutations: 3 cases of fetal severe pancreatic agenesis or hypoplasia and multicystic renal dysplasia. *Prenat Diagn* 2014; 34:90-93.
19. Carbone I, Cotellessa M, Barella C, Minetti C, Ghiggeri GM, Caridi G, Perfumo F, Lorini R. A novel hepatocyte nuclear factor-1beta (MODY-5) gene mutation in an Italian family with renal dysfunctions and early-onset diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(1):153-4.
20. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, Simmonds HA, Marinaki AM, Badman MK, Winocour PH, Stride A, Lockwood CR, Nicholls AJ, Owen KR, Spyer G, Pearson ER, Hattersley AT. A typical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003; 63(5):1645-51.
21. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43:84-90.
22. Adalat S, Bockenbauer D, Ledermann SE, Hennekam RC, Woolf AS. Renal malformations associated with mutations of developmental genes: messages from the clinic. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2247-2255.
23. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001; 27:11-29.
24. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, Hattersley AT. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1102-7.
25. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11:102-112.
26. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, Shishido S, Hasegawa Y, Nakahata T. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2905-2908.
27. Kim EK, Lee JS, Cheong H, Chung SS, Kwak SH, Park KS. Identification and functional characterization of P159L mutation in HNF1B in a family with maturity-onset diabetes of the young 5 (MODY5). *Genomics Inform* 2014;12(4):240-246.
28. Bockenbauer D, Jaureguiberry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* 2016. doi: 10.1007/s00467-015-3142-2.
29. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005 nov; 54, 3126-3132.
30. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. MODY group. *Diabetologia* 2008 Apr; 51(4): 546-53.
31. Stoffel M, Froguel PH, Takeda J, et al. Human glucokinase gene: isolation, characterization and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA Genetics* 1992; 89: 7698-7702.
32. López AP, de Dios A, Chiesa I, Pérez MS, Frechtel GD. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016; 118, 38-43.
33. Gao R, Liu Y, Gjesing AP, Hollensted M, Wan X, He S, Pedersen O, Yi X, Wang J, Hansen T. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC Genet* 2014 Jan; 29, 15:13. doi: 10.1186/1471-2156-15-13.
34. Raile K, Klopocki E, Holder M, Wessel T, Galler A, Deiss D, et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2658-2664.
35. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Bennett CL, Xiong XS, Mei CL, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J Engl* 2010; 123:3326-3333.