

SIMPOSIO: Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1: ¿qué está cambiando?

Coordinadora: Dra. Silvina Valdez

Scores de riesgo genético

Dr. Gustavo Frechtel

Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la Universidad de Buenos Aires (UBA); Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) implica un complejo interjuego entre susceptibilidad genética y factores ambientales desencadenantes que terminan generando el ataque inmune contra la célula β del páncreas. Actualmente, gracias al impresionante avance de la genética molecular, se han identificado más de 50 locus asociados al riesgo genético de desarrollar DM1, representando el 80% de su heredabilidad¹.

El riesgo genético de tener DM1 es mayor en familiares de primer grado con la enfermedad con respecto de la población general: 35% cuando la afectada es la madre, 6% cuando es el padre y 4% en el caso de los hermanos. Se reconoce al sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) como el que representa más del 50% de la carga genética en cuanto a la susceptibilidad genética. También se encuentran implicados polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en genes no HLA como el de insulina, y otros que codifican moléculas funcionantes en el sistema inmune, como IL2RA (*interleukin 2 receptor subunit alpha*), PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) e IFIH1 (*interferon-induced helicase C domain-containing protein 1*), entre otros.

Los SNPs de genes del HLA constituyen haplotipos (SNPs que se heredan juntos con mayor frecuencia), como HLA-DR3-DQ2 y HLA DR4-DQ8². En base al significativo avance del conocimiento en la genética de la DM1 y al reconocimiento de los SNPs en genes HLA y no HLA, de acuerdo con los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS), se están desarrollando scores de riesgo genético (*genetic risk score, GRS*) constituidos por alrededor de 70 diferentes SNPs.

Los GRS se han utilizado para determinar el tipo de DM (1 o 2) en pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad entre 20 y 40 años, cuando la presentación clínica no era convincente para definir el fenotipo. En este caso la utilización del GRS permitió definir el tipo de DM al debut de la DM³. Un GRS integrado por 67 SNPs se utilizó para definir el alto riesgo de progresión a DM1 en recién nacidos de la población general⁴. El estudio del área bajo la curva de los GRS arroja valores de alrededor de 0,87, un número suficientemente significativo como para comenzar a utilizarlos en estudios de tamizaje genético poblacional con el objetivo de definir un primer filtro en la identificación de aquellos individuos con riesgo genético de progresar a DM1. Luego se llevaría a cabo la determinación de autoanticuerpos en los pacientes genéticamente susceptibles; de esta manera, se acota la población general a estudiar que es la que aporta el 90% de los pacientes que desarrollará DM1, mientras que el otro 10% lo aportan los familiares de primer grado.

Palabras clave: diabetes tipo 1; scores de riesgo.

Bibliografía

1. Onengut-Gumuscu S, et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet* 2015;47(4):381e6.
2. Sims EK, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective. *Diabetes* 2022;71(4):610e23.
3. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2016;39:337-344.

4. Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. A type 1 diabetes genetic risk score predicts progression of islet autoimmunity and development of type 1 diabetes in individuals at risk. *Diabetes Care* 2018;41:1887-1894.

SYMPOSIUM: Diagnosis of type 1 diabetes mellitus: what is changing?

Coordinator: Dr. Silvina Valdez

Genetic risk scores

Dr. Gustavo Frechtel

Nutrition specialist, doctorate at the University of Buenos Aires (UBA); Professor of the Chair of Nutrition, Department of Medicine (UBA); Head of the Nutrition Division of the Hospital of Clinics (UBA), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The etiopathogenesis of type 1 diabetes (T1D) involves a complex interplay between genetic susceptibility and environmental triggering factors that end up triggering the immune attack against the β cell of the pancreas. Currently, thanks to the impressive advances in molecular genetics, more than 50 loci associated with the genetic risk of developing T1D have been identified, representing 80% of its heritability¹.

The genetic risk of having T1D is higher in first-degree relatives with the disease compared to the general population, 35% when the affected person is the mother, 6% when it is the father and 4% in the case of siblings. The Major Histocompatibility System (HLA) is recognized as representing more than 50% of the genetic load in terms of genetic susceptibility.

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) are also involved in non-HLA genes such as insulin, and others that encode molecules that function in the immune system, such as IL2RA (Interleukin 2 Receptor Subunit Alpha), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), IFIH1 (Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1), among many others. SNPs in HLA genes constitute haplotypes (SNPs that are most frequently inherited together), such as HLA-DR3-DQ2 and HLA DR4-DQ8². Based on the significant advances in knowledge of T1D genetics and the recognition of SNPs in HLA and non-HLA genes according to genome-wide association studies (GWAS), Genetic Risk Scores (GRS) consisting of around 70 different SNPs are being created.

The GRS has been used to determine the type of diabetes, type 1 or type 2, in patients with a recent diagnosis of the disease between 20 and 40 years of age, when the clinical presentation was not convincing enough to define the phenotype. In this case, the use of the GRS allowed defining the type of diabetes at the onset of diabetes³. A GRS consisting of 67 SNPs was used to define the high risk of progression to T1D in newborns in the general population⁴. The study of the area under the GRS curve yields values of around 0.87, a number significant enough to begin using them in population genetic screening studies with the aim of defining a first filter in the identification of those individuals with genetic risk of progressing to T1D. Then, the determination of autoantibodies in genetically susceptible patients would be carried out, thus narrowing down the general population to be studied, which is the one that provides 90% of the patients who will develop T1D, the other 10% being first-degree relatives.

Key words: risk scores; diabetes tipo 1.