

# MANLAB junto al Hospital de Clínicas en el IFCC WorldLab Estambul, Turquía



12 min.



En el siguiente trabajo realizado en colaboración entre el área de Medicina Genómica de MANLAB y la División Genética del Hospital de Clínicas de la UBA nos presentan un estudio donde analizan la presencia de mutaciones en el gen de la glucocinasa realizado en una familia con un solo miembro sintomático. Este trabajo fue expuesto en el IFCC WorldLab Istanbul-2014 y se titula "A de novo mutation causing type 2 MODY: a case report"



Perez María Silvia (1),  
Serale Camila (2),  
De Dios Alejandro (2),  
Sidera Rocío (2),  
Chiesa Ignacio (1),  
Frechtel Gustavo (2),  
Lopez Ariel (2)

1. Medicina Genómica. MANLAB, Diagnóstico Bioquímico y Genómico.
2. División Genética Hospital de Clínicas. UBA.



E.mails:  
maria.perez@manlab.com.ar  
aplopez@ffyb.uba.ar



## Resumen

MODY (Type 2 Maturity Onset Diabetes of the Young) es el rasgo monogénico de la Diabetes, que se hereda en forma dominante. Este desorden se caracteriza por una hiperglucemia moderada a edad temprana. La causa de este tipo de Diabetes es la presencia de mutaciones en el gen de la Glucocinasa (GK) que originan una enzima con actividad disminuida. Hay publicadas más de 600 mutaciones para el gen GK pero muy pocas mutaciones de novo han sido descritas. El diagnóstico molecular de MODY es importante para la identificación y clasificación del desorden pero también es vital para evaluar el pronóstico y tratamiento del paciente.

El objetivo del estudio fue analizar la presencia de mutaciones en el gen GK en una familia con solo un miembro sintomático.

## Métodos

Se estudió a un adolescente de 17 años con historia médica de hiperglucemias moderadas, a su hermana y a sus padres. Se extrajo ADN de muestras de sangre con el instrumento MagNA Pure system (Roche) seguido por PCR utilizando cebadores específicos y se realizó la secuencia completa de la región codificante del gen GK (método de Sanger). Las secuencias de ADN se analizaron utilizando el software Chromas-Pro y BLAST. El vínculo familiar con sus

padres fue confirmado mediante un test de filiación, utilizando el kit AmpFLSTR Identifiler PCR Amplification.

Al momento del estudio el paciente presentaba los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa plasmática: 7.1 mmol/l, HbA1c=7.4%. Los anticuerpos: Anti-glutamato ácido decarboxilasa (GAD), anti-tyrosin fosfatasa (IA-2) y anti-insulina fueron negativos. El paciente no presentaba historia familiar de Diabetes.

## Resultados

La secuencia del gen reveló la presencia en heterocigosis de la mutación: 895G>C en el exon 8. Esta mutación ha sido previamente descrita y genera un cambio de aminoácido en el codón 299 (G299R). Esta mutación no se encontró en el estudio de sus padres y/o en su hermana; una falsa paternidad fue excluida por los resultados del estudio de filiación. La mutación encontrada es de novo.

## Conclusiones

Este caso demuestra la importancia de realizar el test genético en aquellos pacientes que presentan síntomas y signos de MODY aun sin historia familiar de diabetes. La realización de un test genético no solo es una herramienta para el diagnóstico del desorden, sino también para la evaluación del pronóstico y tratamiento del paciente y para un adecuado consejo genético.

# A de novo mutation causing type 2 MODY: a case report.

1Perez María S, 2Serale C, 2de Dios A., 2Sidera R, 1Chiesa Ignacio, 2Frechtel Gustavo, 2Lopez Ariel.

1.Medicina genómica, Laboratorio MANLAB / maria.perez@manlab.com.ar

2.División Genética Hospital de Clínicas. UBA / aplopez@ffyb.uba.ar

## Background

## Methods

## Results

## Conclusions

Type 2 Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) is a monogenic and dominantly inherited form of diabetes characterized by an early age of onset that is featured by the development of mild hyperglycaemia. The cause of this disorder is the presence of mutations in the glucokinase (GCK) gene rendering an enzyme with decreased activity. More than 600 mutations have been reported for the GCK gene but only few de novo ones have been described. The molecular diagnosis of MODY is vital for the identification and classification and allows establishing the prognosis and treatment of this disease.

The aim of this study was to analyze the presence of mutations in GCK gene in one family with only one symptomatic member.

## Background

## Methods

## Results

## Conclusions

A 17 years old adolescent with a medical history of mild hyperglycaemia and his parents and sister were studied. DNA was extracted from blood samples by the MagNA Pure system (Roche) followed by PCR employing specific primers and GCK gene sequencing (Sanger's method). DNA sequences were analysed using the ChromasPro and BLAST softwares. Paternity was analysed by AmpFLSTR Identifier PCR Amplification Kit. At the moment of analysis the patient presented serum glucose levels of 7.1 mmol/l and HbA1c=7.4%. Anti-glutamic acid decarboxylase (GAD), tyrosine phosphatase antibodies (IA-2) and anti-insulin autoantibodies were negative. The patient did not present a family history of diabetes.

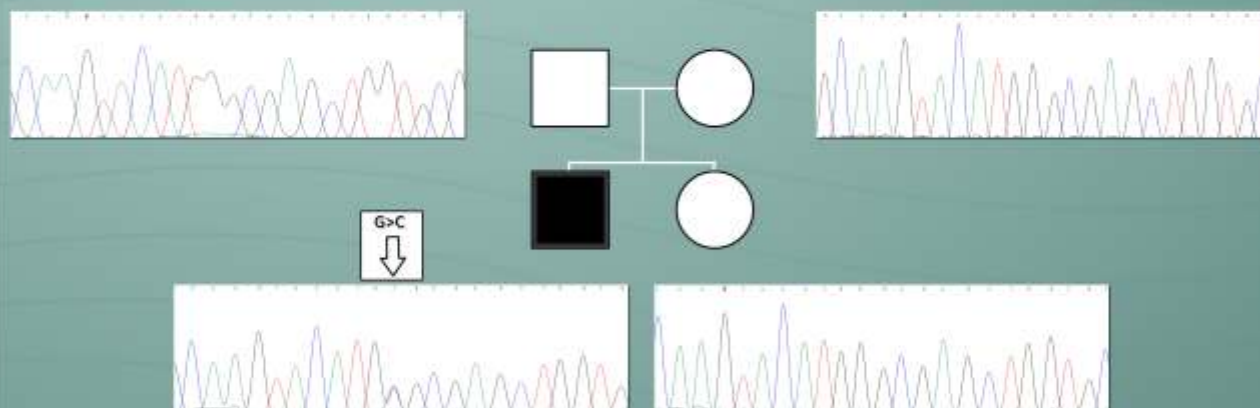
## Background

## Methods

## Results

## Conclusions

Direct sequencing of the patient's GCK gene revealed the presence of the heterozygous mutation 895G>C in the exon 8. This mutation has been previously described and it is known to cause a change in the codon 299 (G299R). This mutation was not detected in neither the parents nor his sister. Results obtained by the Identifier method allowed ruling out a case of false paternity. This result shows that the G299R mutation was generated de novo in this patient.



Family tree with affected proband, and their respective sequences of exon 8 showing that only affected individual had the described mutation.

## Background

## Methods

## Results

## Conclusions

This case highlights the importance of the molecular diagnosis of MODY in those patients without a family history of the disease but presenting several clinical signs and symptoms for this metabolic disorder. The performance of genetic tests is not only a useful tool in the diagnosis, prognosis and treatment of the MODY but also it allows future genetic counseling.

El IFCC WorldLab se llevó a cabo en Estambul, Turquía entre el 22 y 26 de junio del presente año. La Dra. María Silvia Perez viajó para la presentación del poster.

María Silvia Pérez, es bioquímica recibida en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata y Doctora en Biología Molecular de la Universidad de Buenos Aires. Es ex fellow de la University of Wales, College of Medicine, ex docente de la facultad de Farmacia y Bioquímica y ex docente del IUC CEMIC. Desde 2009 es gerente del laboratorio de Medicina Genómica en MANLAB.

La Dra. María Silvia Perez compartió su experiencia en el congreso:

“Cada uno de los temas fue muy bien elegido y los expositores eran grandes referentes en las diferentes temáticas

abordadas. Las enfermedades emergentes y la medicina personalizada fueron algunos de los grandes tópicos del evento. Muchas de las charlas se caracterizaron por abarcar distintos aspectos del diagnóstico bioquímico y molecular, desde nuevos avances en diabetes y obesidad, pasando por las innovadoras tendencias en el diagnóstico precoz de metástasis, los adelantos en el uso de la detección de ADN libre en circulación y sus aplicaciones en oncología, y las nuevas directrices en diagnóstico no invasivo de aneuploidias cromosómicas en el feto.

Los workshops fueron sumamente interesantes y las interacciones que se lograron con cada uno de los disertantes fueron muy ricas en contenido, asimismo, los simposios satélite brindados por las diferentes marcas expositoras fueron muy productivas y el mensaje llegó fuerte y claro.

En cuanto a la situación de Argentina respecto al mundo, en nuestro país estamos muy bien equipados pero nuestro gran atraso está dado por las limitaciones que implican el freno económico acompañado del hecho que los avances en test diagnósticos se desarrollan cada vez más rápido y suele existir un cierto retraso en cuanto al momento de comenzar a indicarlos por la comunidad médica”.

