



## Genética Molecular del MODY



13 min.



La nueva clasificación de la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) encuadra a la Diabetes, dentro de aquellos cuadros caracterizados por "defectos genéticos en la función de la célula beta". MODY constituye un grupo heterogéneo de presentación de diabetes desde el punto de vista genético, clínico y metabólico, que habitualmente son no dependientes de insulina, definidas por medio de la genética molecular, debido a la presencia de mutaciones en diferentes genes.



Dr. Gustavo Frechtel  
Asesor Científico GÉNESIS - MANLAB  
Jefe de División de Genética del Hospital de Clínicas  
Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes



E-mail:  
gustavo.frechtel@genesis-manlab.com.ar



El término de MODY (Maturity Onset Diabetes in Youngs) proviene de la antigua clasificación de la Diabetes Mellitus

(DM), que la sub-dividía en aquellas que comenzaban en la juventud de aquellas que lo hacían en la edad adulta (1). En la actualidad, la nueva clasificación de la American Diabetes Association (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) las encuadra dentro de aquellos cuadros caracterizados por "defectos genéticos en la función de la célula beta". (2)

MODY constituye un grupo heterogéneo de presentación de diabetes desde el punto de vista genético, clínico y metabólico, que habitualmente son no dependientes de insulina, definidas por medio de la genética molecular, debido a la presencia de mutaciones en diferentes genes.

El denominador común es que todos los pacientes con MODY reconocen a la hiposecreción de insulina y no a la resistencia periférica, como factor desencadenante primario.

Además tienen en común:

- Ser poco frecuentes
- Tienen manifestaciones clínicas extrapancreáticas
- El debut en general es precoz
- Los genes involucrados tienen elevada penetrancia
- Tienen un patrón heredo-familiar definido
- Se pueden implementar medidas predictivas/preventivas en familiares del paciente

Todas las formas de MODY, presentan característicamente una herencia

autosómica dominante (un alelo normal y otro mutado en un determinado gen) y disfunción en la célula  $\beta$  productora de insulina, que determina diferencias en la presentación clínica, en la severidad de la hiperglucemia (y por lo tanto, de las complicaciones crónicas), la edad de comienzo y el tratamiento.

MODY representa entre el 2 % y el 5 % de todas las formas de diabetes, dependiendo del grupo poblacional estudiado y es frecuentemente diagnosticada como Diabetes Tipo 1 (DM1) o Diabetes Tipo 2 (DM2). (3)

Las dos formas clínicas más frecuentes son el MODY 2 (debido a mutaciones en el gen de la glucoquinasa) y el MODY 3 (debido a mutaciones en el factor de transcripción denominado factor nuclear hepático 1 o HNF 1), entre ambas representan el 70% de todas las formas de MODY. De todas maneras, la frecuencia varía en los diferentes grupos poblacionales analizados, debido a diferencias en el reclutamiento, la presencia de individuos con pocos o ningún síntoma (sobre todo aquellos con MODY 2). (4)

Clinicamente, los pacientes con MODY son generalmente delgados, los marcadores de autoinmunidad contra las células beta son negativos, tienen péptido C normal o disminuido (lo que habla de una reserva pancreática reducida) y en general, no requieren tratamiento con insulina. De esta manera se diferencian de los pacientes con DM2 de comienzo en la niñez o en la

- **Inmunoensayos**  
ADVA Centaur XP  
ADVA Centaur  
ADVA Centaur CP  
IMMULITE 2000  
IMMULITE 1000  
IMMULITE  
Serodia
- **Química Clínica**  
ADVA 2400  
ADVA 1800  
ADVA 1650  
ADVA 1200
- **Sistemas Integrados**  
(Inmunoensayos y Química Clínica)  
Dimension RxL Max / HM  
Dimension Xpand / HM
- **Hemostasia**  
BCS XP  
BCS  
CA 560  
BFT II
- **Hematología**  
ADVA 120  
ADVA 2120
- **Automatización e Integración**  
ADVA LabCell  
ADVA WorkCell  
ADVA VersaCell  
ADVA Centralink
- **Cuidados Críticos**  
Rapidlab Serie 1200  
Rapidlab Serie 800  
Rapidlab 348  
Rapidlab 248  
Rapidchem 744 / 754
- **Análisis de Orina y Diabetes**  
Clinitek Atlas  
Clinitek Advantus / Clinitek 500  
Clinitek Status / Clinitek 50  
DCA Vantage / DCA 2000  
Multistix 10 SG
- **Biología Molecular**  
Versant 440  
System 340 bDNA  
Versant HIV-1 RNA 3.0 bDNA  
Trugene HIV-1  
Versant HCV 3.0 bDNA  
Versant HCV Genotype Assay LIPA  
Versant HBV 3.0 bDNA

## Una Nueva Era en Diagnósticos

Siemens Healthcare Diagnostics  
www.siemens.com/diagnostics · Tel. 011 4738 7424

**SIEMENS**

adolescencia que tienen sobrepeso u obesidad, sus niveles de péptido C son elevados y presentan signos de resistencia a la insulina. El otro diagnóstico diferencial de importancia es con la DM1. En este caso, los pacientes con DM1 tienen niveles de péptido C muy disminuidos o nulos, los marcadores de autoinmunidad contra las células beta son positivos, requieren insulino terapia desde el diagnóstico y tienen tendencia a la cetoacidosis.

Actualmente se han identificado 9 subtipos de MODY.

A continuación se realizará la descripción de cada una de las formas más frecuentes:

#### MODY 1:

Se produce por mutaciones en el factor nuclear hepático 4 (HNF 4). Normalmente actúa sobre el gen de la insulina activando su expresión. Fenotípicamente es muy similar al MODY 3; circunstancia que no debe extrañar ya que el HNF 4 forma parte de una cadena de regulación que compromete a diferentes factores de transcripción junto con HNF 1 (característico del MODY 3). (5)

Aunque no presentan un descenso en el umbral renal para la glucosa, por lo menos al principio de la enfermedad, la edad de presentación es más tardía que el MODY 3, las mutaciones en el HNF 4 son asociadas a macrosomía neonatal en por lo menos la mitad de los casos.

La búsqueda de mutaciones en este gen debe ser considerada cuando no se hallan mutaciones en el gen HNF 1 y la presunción clínica de MODY 3 es muy fuerte.

Representan menos del 5% de los MODY.

#### MODY 2:

Este subtipo de MODY se produce por mutaciones en el gen de la glucoquinasa. Se conocen más de 200 mutaciones en este gen; el 80% de las mismas se encuentran en 6 exones (el gen de glucoquinasa tiene 12 exones) y corresponden a mutaciones puntuales representadas por cambios de una base por otra, pequeñas deleciones, inserciones o duplicaciones; las restantes se encuentran en las

regiones de splicing. Esta enzima se expresa entre otros tejidos en el hígado y en la célula del páncreas, y es clave en el metabolismo de la glucosa. Normalmente, permite la entrada de glucosa en los estados post-prandiales, catalizando su fosforilación y de esta manera su ingreso a la glucolisis. (6)

De esta forma se activará la secreción de insulina por parte de la célula del páncreas y se producirá un freno a la gluconeogénesis hepática. Estudios sobre la cinética de la glucoquinasa han demostrado que cuando se producen mutaciones en su gen, hay una reducción en su actividad enzimática que produce un descenso en el flujo glucolítico.

In vivo, esto se traduce en una falla en el glucosensado por parte de la célula y un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis respuesta de glucosa-secreción de insulina (o sea que la insulina se va a secretar con glucemias más elevadas que las normales). En el hígado hay una disminución de la síntesis de glucógeno y aumento de la gluconeogénesis luego de una sobrecarga oral que se expresarán como hiperglucemia postprandial.

Los pacientes con MODY 2 tienen en general una presentación clínica moderada con leves hiperglucemias en ayunas que van desde los 100 mg (5) a los 150 mg%<sub>mL</sub>. La hiperglucemia posprandial, en general, no supera los 80 mg%<sub>mL</sub> de diferencia tomando el valor desde lo basal (por ejemplo si la glucemia en ayunas es 100 mg%<sub>mL</sub>, la glucemia luego de la sobrecarga no superará los 180 mg%<sub>mL</sub>). (7) Estos pacientes en general no desarrollan complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares, debido a que la hemoglobina glicosilada generalmente supera escasamente el rango normal.

El diagnóstico genético es importante, ya que se han detectado casos de MODY 2 diagnosticados y tratados como DM1, por el consejo genético a la familia y en particular a las mujeres para próximos embarazos, además de definir el tratamiento. El diagnóstico genético ayuda al manejo obstétrico de mujeres con MODY 2, ya que sus hijos que no heredaron la mutación pueden presentar macrosomía y aquellos que si la heredaron, bajo peso al nacer.

En general, requieren tratamiento con dieta, salvo en situaciones de estrés. Es una de las dos formas más frecuentes (20-50%). Aunque hay que tener en cuenta diferencias de reclutamiento entre los diferentes trabajos publicados. Recientemente publicamos con nuestro grupo la frecuencia en Argentina que resultó ser del 10%. (8)

Las siguientes características clínicas definen al MODY 2 y sugieren el pedido del estudio genético:

1. Individuos menores de 25 años.
2. Glucemias en ayunas persistentemente superiores a los 100 mg%<sub>mL</sub>, por lo menos en tres ocasiones.
3. Aumento de la glucemia por debajo de los 80 mg%<sub>mL</sub>, a partir del valor basal, a los 120 minutos luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 75 gr de glucosa.
4. Hemoglobina glicosilada en el rango normal o levemente superior a este.
5. Uno de los padres con diagnóstico de una diabetes similar, o sin diagnóstico de diabetes, en este último caso solicitar en ambos glucemia en ayunas o PTOG, con el objetivo de definir diagnóstico de diabetes o intolerancia a la glucosa.

#### MODY 3:

Este subtipo de MODY se produce por mutaciones en el factor nuclear hepático 1 (HNF 1). El HNF 1 es un factor de transcripción que normalmente activa la expresión del gen de la insulina y de enzimas involucradas en la glucolisis. Se han descrito más de 150 mutaciones en este gen. Estas producen una severa disfunción en la célula β del páncreas con una alteración de la síntesis y secreción de insulina y disminución en la vía glucolítica. En comparación con los pacientes con MODY 2, estos tienen una clínica más severa, ya que la hiposecreción de insulina, y por lo tanto la hiperglucemia (tanto de ayunas como post-prandial) es mayor. (9)

Además, tienen tendencia a las complicaciones microvasculares (tan frecuentes como en la DM1). En cuanto al tratamiento, en la mayor parte de las ocasiones responden bien a dosis bajas de sulfonilureas, incluso en algunas ocasiones presentan una respuesta exagerada a estas drogas con la producción de hipoglucemias severas. Otra de las características es la disminución del umbral renal para la

glucosa, con glucosurias mayores a las esperadas por el nivel de glucemia plasmática. (10)

En algunos pacientes es necesario el tratamiento con insulina para obtener un adecuado control metabólico. Otra diferencia clara con los MODY 2 es la edad de presentación de la enfermedad: los pacientes con MODY 3 en general se diagnostican luego de la pubertad; mientras que los MODY 2 se diagnostican antes de esta etapa. Parece ser la forma más frecuente de MODY, de acuerdo a los diferentes trabajos de investigación publicados.

Las siguientes características clínicas definen al MODY 3 y sugieren el pedido del estudio genético:

1. Individuos menores de 25 años, en al menos un componente afectado de la familia.
2. Diabetes tipo 2 fuera del período normal de luna de miel (3 años).
3. Falta de desarrollo de cetoacidosis diabética.

4. Glucemia en ayunas superior a los 140 mg% $\text{mL}$ .

5. Péptido C detectable.

6. Incremento de glucemia por encima de los 100 mg% $\text{mL}$ , en la PTOG a partir del valor basal en ayunas.

7. Antecedentes familiares de diabetes en dos generaciones, aunque los abuelos pueden haber sido diagnosticados más allá de los 45 años.

8. Glucosuria con niveles de glucemia por debajo de los 180 mg% $\text{mL}$ .



9. Respuesta exagerada a sulfonilureas, con presencia de importantes hipoglucemias.

10. Ausencia de autoanticuerpos contra la célula  $\beta$  del páncreas.

11. Peso normal y ausencia de signos clínicos de resistencia a la insulina (por ejemplo: Acanthosis Nigricans).

La Tabla 1 resume la clasificación genética de los 6 subtipos de MODY reconocidos, los otros tres fueron recientemente hallados.

Tabla 1: Clasificación genética y fenotipo clínico de los subtipos de MODY (Adaptado de Vaxillaire y Frogel).

LOCUS	NOMBRE DE GEN	FUNCIÓN DEL GEN	DEFECTO PRIMARIO	FENOTIPO CLÍNICO
Mody 1 (20q)	HNF 4	Factor de transcripción	Páncreas / otro	Diabetes (adulto joven)
Mody 2(7p)	GCK	Glucocinasa	Páncreas / Hígado	Hiper glucemia moderada (niñez)
Mody 3 (12q)	HNF 1	Factor de transcripción	Páncreas	Diabetes (adulto joven)
Mody 4 (13q)	IPF1	Factor de transcripción	Páncreas	Diabetes (agenesia de Páncreas en Homocigotos)
Mody 5 (17q)	HNF 1	Factor de transcripción	Riñón/ Páncreas	Diabetes, quistes renales, hipoplasia de Páncreas
Mody 6 (2q)	NEUROD1	Factor de transcripción	Páncreas/ SNC	Diabetes (infancia) y alteraciones de SNC

## Mucho más que resultados.



Sede Central Bahía Blanca: San Martín 68 | (B8000BIF) | Tel: +54 0291 459-9999 | laboratorios@iaca.com.ar  
 Sede Buenos Aires C.A.B.A: Tel: +54 011 43710046 | Móvil: 011 15 513 22214 | buenosaires@iaca.com.ar  
 Sede Mar del Plata: Móvil: 0223 15 424 9300 | mardelplata@iaca.com.ar

[www.iaca.com.ar](http://www.iaca.com.ar)

Genética Molecular  
 Filiación  
 Estudios Forenses  
 Citometría de Flujo  
 Enf. Metabólicas  
 Screening Neonatal  
 Toxicología Laboral  
 Enf. Infecciosas  
 Histocompatibilidad

En la Tabla 2 se resumen las principales características de la Diabetes tipo MODY y se la compara con las formas más frecuentes de Diabetes Mellitus que son la DM1 y la DM2.

En definitiva, la importancia de los estudios genéticos está dada por (11):

- Confirma el diagnóstico de MODY, y establece el diagnóstico diferencial con DM1 y con DM2.
- Clasifica el subtipo.
- Predice el curso clínico, contemplando la severidad del descontrol metabólico y la posibilidad o no del desarrollo de complicaciones crónicas.
- Establece el tratamiento más adecuado.
- Permite el asesoramiento genético a la familia.



#### Bibliografía

1. Tattersall RB, Fajans SS (1975) A difference between the inheritance of classical juvenile-Onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 24:44-53
2. American Diabetes Association (2007) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30(Suppl 1):S42-S47
3. Lenderman H (1995) Is maturity-onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed *Lancet* 345:648
4. Matschinsky FM (2005). Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 5:171-176
5. Ellard S, Colclough K (2006) Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha



Tabla 2: Comparación entre las formas más comunes de presentación de la Diabetes.

	DM1	DM2	MODY
Edad	< 25 años	Adulto	< 25 años
Debut	Agudo-severo	Variable	Variable
Secreción de insulina	Muy baja	Variable	Variable
Sensibilidad a la insulina	Normal	Baja	Normal
Dependencia a insulina	Permanente	No	No
Obesidad	No	Si	No
Acantosis nigricans	No	Si	No
Etnia	Caucásico	Hispano, Afroamericano	Caucásico
% de filiar de 1º grado Afectado	< 15%	Variable pero común	100%
Herencia	No mendeliana esporádica	No mendeliana pero fuertemente filiar	Autosómica dominante
Genética	Poligénica	Poligénica	Monogénica
Autoinmunidad	Si	No	No

(HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 27:854-869

6. Byrne MM, Sturis J, Clement K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Cohen D, Bell GI (1994) Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest*; 93:1120-1130

7. Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M., and Barbetti, F (2002) The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes*, 51:1240-1246

8. Lopez AP, Foscaldi SA, Pérez MS, Krochik G, Rodríguez M, Traversa M, Puchulu FM, Hirschler V, Bergada I, Frechtel GD (2009) Glucokinase Gene Mutation Screening in Argentinean Clinically Characterized MODY

Patients *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Sep;117(8):391-4.

9. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT, Doria A, Rich SS, Krolewski AS (2002) : Determinants of the development of Diabetes (maturity-onset diabetes of the young-3) in carriers of HNF-1alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care* 25:2292-2301

10. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S (1998) A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 15:816-820

11. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM et al (2001) Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet Med* 18:417-421

DIAGNOS MED S.R.L.

Conesa 859  
(1426) Capital Federal  
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)  
Fax 011 4551-5296  
info@diagnosmed.com  
www.diagnosmed.com

### One-Step qRT-PCR BCR-ABL Kit\*

Cuantificación sensible y exacta de niveles de transcripción de mRNA BCR-ABL (p210) en sangre y médula ósea.



**MolecularMD**  
www.molecularmd.com

